

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Schwerpunkt Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose
Leiter Prof. Dr. Stefan Zielen

**Vergleich der nasalen vs. bronchialen Allergenprovokation
bei Kindern und Jugendlichen
mit Asthma bronchiale und Milbensensibilisierung**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Vanessa Isabelle Passlack

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2018

Dekan:	Prof. Dr. Josef Pfeilschifter
Referent:	Prof. Dr. Stefan Zielen
Korreferent:	Prof. Dr. Gernot Rohde
Tag der mündlichen Prüfung:	06.03.2019

Gewidmet

Ute Stefanie Passlack

und

Christoph Albert Stephan

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	6
1.1.	Asthma bronchiale	6
1.2.	Milbensensibilisierung und Manifestation einer Allergie	7
1.3.	Spezifische bronchiale und nasale Allergenprovokation	10
1.4.	Zielsetzung.....	15
2.	Patienten und Methodik	17
2.1.	Studiendesign	17
2.2.	Patienten.....	18
2.3.	Methodik	21
2.3.1.	Anamnese und vorausgegangene Untersuchungen	21
2.3.1.1.	Haut - Pricktest	22
2.3.1.2.	eNO - Messung.....	22
2.3.1.3.	Lungenfunktion und Metacholinprovokation.....	23
2.3.1.4.	Bronchiale Milbenprovokation	24
2.3.2.	Fragebögen zur klinischen Symptomatik	25
2.3.3.	Nasale Provokation.....	27
2.3.4.	Nasensekret - Gewinnung.....	29
2.3.5.	Labor.....	30
2.3.6.	Statistik	30

3.	Ergebnisse	31
3.1.1.	Bronchiale Allergenprovokation	31
3.1.2.	Peak Nasal Inspiratory Flow und Symptomscore nach Lebel	33
3.1.3.	Gesamt - IgE und spezifisches IgE - Milbe Dpt. und Dfa.	39
3.1.4.	Fragebogen Score Rhinokonjunktivitis (RQLQ)	41
3.1.5.	Exhalierendes Stickstoffmonoxid (eNO)	42
4.	Diskussion	44
4.1.	Vergleich der nasalen vs. bronchialen Allergenprovokation.....	45
4.2.	Prädiktoren einer frühen asthmatischen und nasalen Reaktion	56
5.	Zusammenfassung	59
6.	Summary	61
7.	Literaturverzeichnis	63
8.	Abkürzungsverzeichnis	76
9.	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	78
10.	Anhang (Einzeldata, Fragebogen)	79
11.	Curriculum vitae	115
12.	Schriftliche Erklärung	117

1. Einleitung

1.1. Asthma bronchiale

Asthma bronchiale nimmt weltweit einen hohen Stellenwert mit steigender Prävalenz ein. In den angelsächsischen Ländern sind bis zu 30% der Bevölkerung von einer relevanten allergischen Sensibilisierung betroffen, an der chronischen Atemwegsentzündung Asthma bronchiale sind laut WHO-Berichten zufolge bereits 235 Millionen Menschen erkrankt ^{1,2}. Diese Erkrankung mindert nicht nur die Lebensqualität des Einzelnen, sondern stellt in gleicher Weise eine hohe sozioökonomische Belastung dar ¹⁻³. Asthma bronchiale ist bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 - 14 Jahren eine der häufigsten chronischen Erkrankungen, die zur Einschränkung der Lebensqualität und zu vermehrten Krankheitszeiten führen ^{2,4,5}.

Asthma wird definiert als eine chronische Entzündung der Atemwege mit einem heterogenen Bild aus variablen und reversiblen Atemwegsobstruktionen, begleitet von Symptomen wie Giemen, Kurzatmigkeit, thorakalem Engegefühl und Husten. Dabei unterscheiden sich die Beschwerden und die Einschränkung der expiratorischen Atemwegskapazität nicht nur in der Intensität, sondern auch in ihrer Dauer ⁶. Die Ätiologie von Asthma bronchiale umfasst verschiedene Faktoren, wobei eine klare Unterscheidung von extrinsischen und intrinsischen Triggern häufig weder sinnvoll noch möglich erscheint. So imponiert die Entstehung viel mehr als ein multikausaler Prozess aus beispielsweise allergisierenden Stoffen der Umwelt, unspezifischen Reizen wie Luftverschmutzung, Tabakrauch, emotionalen Erregungszuständen, Medikamenten und genetischen Prädispositionen ². Das extrinsische Asthma zeichnet sich im Besonderen durch einen frühen Krankheitsbeginn im Kindesalter aus, häufig findet sich initial eine atopische Dermatitis mit Sensibilisierung gegen Hühnereiweiß. Im weiteren Verlauf kann es zur Entwicklung einer allergischen Rhinitis, sowie einem allergischen Asthma bronchiale kommen (siehe Abb.1) ^{7,8}.

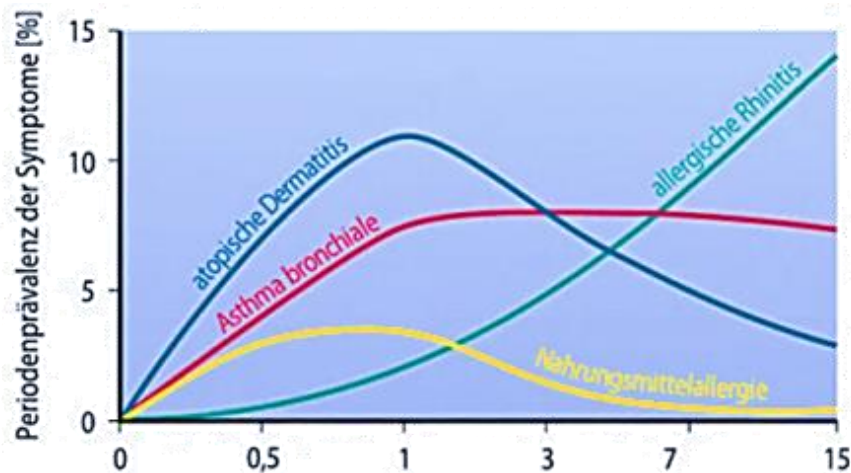


Abb. 1: Die Periodenprävalenz des atopischen Formenkreises in Abhängigkeit vom Lebensalter ⁷

Diagnostisch präsentiert sich die Erkrankung mit einem erhöhten Serumspiegel von Gesamt - IgE und spezifischem IgE ^{9, 49}. Besonders Kinder mit Verwandten ersten Grades, die ebenfalls an einer Erkrankung des atopischen Formenkreises leiden, sind gefährdet einen solchen Marsch zu durchlaufen. Zu den wichtigsten Allergenen gehören Hausstaubmilben, Pollen, Tierhaare und Schimmelpilze, von denen die Hausstaubmilbe für die Entstehung und Manifestation von Asthma bronchiale in bis zu 85% der Fälle verantwortlich gemacht wird ¹⁰.

1.2. Milbensensibilisierung und Manifestation einer Allergie

Die häufigsten Hausstaubmilbenarten mit den wissenschaftlichen Namen *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dpt.) und *Dermatophagoides farinae* (Dfa.) zeigen nicht in ihrer Gesamtheit als Spinnentiere ein allergenes Potenzial, sondern lösen mit von ihnen sezernierten Kotbestandteilen eine Immunreaktion aus ¹¹. Zerfallen diese sie vor Selbstverdauung schützenden Fermente und werden gemeinsam mit weiteren Staubpartikeln der Umwelt aufgewirbelt, können sie als inhalative Allergene wirken. Neben den Fäzes findet sich auch im Speichel und in spezifischen Drüsen des Exoskeletts allergenes Potenzial. Verschiedene Major- und Minorallergene wie rDer p1/ rDer p2 und rDer p10 konnten genau identifiziert werden.

Die Schwelle hin zu einem Entzündungsreiz ist dabei abhängig von der Konzentration. Bevor jedoch eine allergische Sofortreaktion stattfinden kann, muss zuvor eine Sensibilisierungsphase mittels Erstkontakt erfolgt sein. In diesem ersten Schritt wird das körperfremde Antigen, statt von alveolären Makrophagen phagozytiert zu werden, über die Mukosa der Bronchialschleimhaut mittels dendritischer Zellen aufgenommen und in den regionären Lymphknoten naiven T - Zellen präsentiert. Damit eine spezifische zelluläre Immunantwort erfolgen kann, braucht es eine Bindung zwischen den Antigenpräsentierenden Zellen und den T - Lymphozyten.

Der Haupthistokompatibilitätskomplex 2 (MHC II) wird nur auf B-Lymphozyten, Makrophagen und Langerhanszellen exprimiert und ermöglicht nach der Proteolyse und Prozessierung der körperfremden Antigenpeptide die Bindung an den T-Lymphozyten-Rezeptor und an die bindungsverstärkenden Auxilliärproteine. Diese Glykoproteine finden sich spezifisch auf den Oberflächen verschiedener Zellen. Der CD4 - Rezeptor fungiert dabei als Corezeptor für eine effektive Kopplung an den MHCII - Komplex und reduziert die benötigte Antigenmenge zur Auslösung einer humoralen Immunantwort erheblich. In Folge dessen kommt es zu einer Interleukin (IL) - 4 und IL - 13 vermittelten Metamorphose der naiven Th - Zelle hin zu einem aktivierten, allergenspezifischen Th 2 - Lymphozyten.

Wird das Allergen nun ebenfalls durch eine reife B - Zelle mittels MHC II präsentiert, bindet die Th 2 - Zelle über das Oberflächenmolekül CD 40 an diesen Komplex, das Resultat ist der IgE - Klassenwechsel der B-Zelle. Im Gegensatz zu gesunden Personen, bei denen sich üblicherweise eine Immuntoleranz und die Bildung von IgG-Antikörpern entwickelt, ist beim Allergiker das Immunsystem Th 2 dominiert und folglich über IL - 4, IL - 5 und IL - 13 getriggert. Die beschriebene Sensibilisierungsphase mündet in einer potenziell möglichen Kreuzvernetzung von Mastzellen und basophilen Granulozyten über die an den Fc - Rezeptor gebundenen spezifischen IgE - Antikörper. Jedoch führt erst der Zweitkontakt mit dem nun bekannten Allergen zu einem für die Milbenallergie typischen Beschwerdebild mit allergischen und asthmatischen Symptomen.

Durch die Destabilisierung der Mastzellen werden Histamin, Lipidmediatoren, Zytokine und Tryptasen freigesetzt und weitere chemotaktisch wirksame Peptide sezerniert. Die Folge ist eine reversible bronchiale Konstriktion begleitet von Hypersekretion und einem Schleimhautödem. Nach dieser akuten Phase bronchialer Hyperreagibilität, der sogenannten „early asthmatic response“ (EAR) folgt meist nach ca. 6 - 8 Stunden eine über IL - 5 vermittelte Spätphase mit erneuter Obstruktion unterschiedlicher Intensität, die „late asthmatic response“ (LAR). Eine spezifische bronchiale Allergenprovokation (BAP) führt ebenfalls zu diesem Pathomechanismus, dies erklärt folglich die Risiken einer solchen Testung (siehe Abb.2) ^{12 - 14}. Besteht eine dauerhafte Reizung durch Allergenexposition, chronifiziert die Entzündungsreaktion und resultiert in einer Hypertrophie der Bronchialschleimhaut und einem fibrösen Umbau der glatten Muskulatur, dem sogenannten „Airway Remodelling“. Warum ein solches Ungleichgewicht von Th 1 und Th 2 Zellen dominiert und in Folge dessen eine Verschiebung von IL - 2, IL - 12 und γ - Interferon hinzu IL - 4, IL - 5 und IL - 13 resultiert, ist nicht abschließend geklärt. Die genannten für Th 2 typischen Zytokine können des Weiteren auch von den „Innate lymphoid cells“ produziert werden, wodurch sie ebenfalls eine wichtige Bedeutung für die Immunhomöostase erlangen.

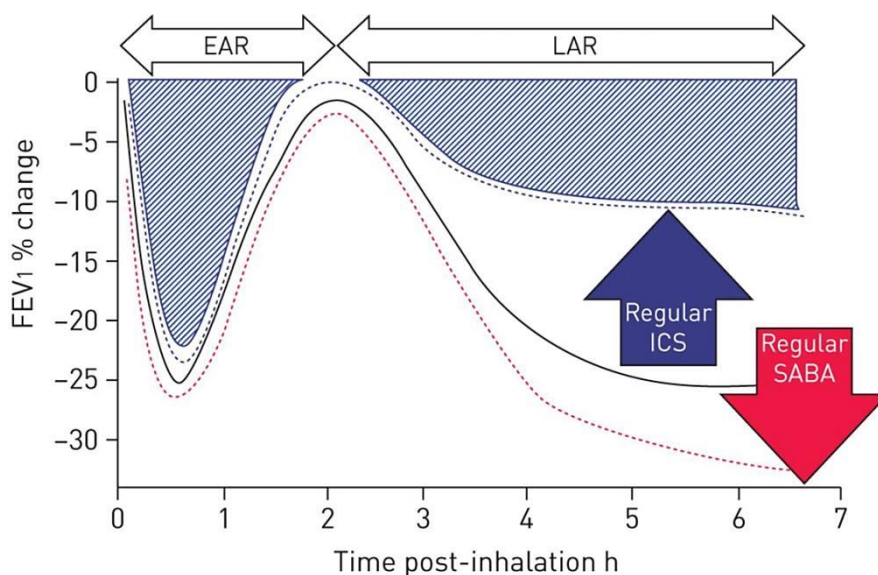


Abb. 2: Die maximale Bronchokonstriktion der Früh-/ Spätreaktion gemessen am FEV₁% - Abfall in Abhängigkeit der Medikation Short Actin Beta-Agonist (SABA) und inhalative Corticosteroide ICS ¹³.

Auch ein relativer Mangel an Th 1 - Zellen und an regulatorischen T - Zellen verhindert eine Habituation und führt zu einer ausbleibenden Toleranzentwicklung. Zudem findet eine Th 2 - Polarisation ihren Ursprung nicht erst in der Immunreaktion im Interstitium, sondern bereits im allergenexponierten Epithel. Dieses produziert in einer frühen Kontaktphase Th 2 rekrutierende Chemokine. Orte einer solchen IgE - vermittelten allergischen Sofortreaktion und Th 2 Immundominanz sind häufig neben der bronchialen Mukosa auch die nasale Mukosa und die Konjunktivae. Da das respiratorische System als eine funktionelle Einheit aus den oberen und unteren Atemwegen angesehen werden kann, ist ein Etagenwechsel evident. Folgerichtig erkrankt jeder vierte Patient einer allergischen Rhinitis im Laufe seines Lebens an Asthma bronchiale - ein möglicher Ansatz zur Diagnostik des allergischen Asthmas, dem sich diese Promotionsarbeit im Folgenden widmet ^{15 - 23}.

1.3. Spezifische bronchiale und nasale Allergenprovokation

Zum qualitativen Nachweis einer relevanten Milbensensibilisierung ist die spezifische bronchiale Milbenprovokation (BAP) der Goldstandard ^{24, 25}. In einem standardisierten Stufentest kann mittels steigender Allergendosis die direkte Wirkung auf das Bronchialsystem spirometrisch untersucht werden. Die benötigte Allergendosis, die zu einem obstruktiv-bedingten Abfall der FEV₁ um 20% führt, wird als PD₂₀FEV₁ angegeben und definiert somit als primärer Endpunkt die spezifische bronchiale Hyperreagibilität ¹².

Bereits 1952 wurde die Methode einer inhalativen Provokation mit Hausstaubmilben von Schiller und Lowell angewandt. Sie ist bis heute vielfach beschrieben und weltweit anerkannt ^{26 - 30}. Dennoch kann es in Einzelfällen zu schweren asthmatischen Reaktionen kommen, insbesondere bei Kindern ist die Sicherheit nicht abschließend geklärt ^{12, 31, 32}. Die BAP wurde im Verlauf der letzten Jahre in unserer Arbeitsgruppe gut etabliert und mehrere Promotionsarbeiten zu diesem Thema vergeben ^{25, 27, 28, 33}.

Um eine Aussage zur Reproduzierbarkeit des Ein- und Mehrstufentests im Rahmen einer BAP treffen zu können, untersuchte Frau Dressler 2012 anhand von 39 Studienpatienten die spezifische Gräserpollenprovokation. Im Mehrstufentest konnte über die Dauer der computergestützten Verneblung einer zuvor fest definierten Konzentration der Allergenlösung die Dosis zur Ermittlung der $PD_{20} FEV_1$ exakt und reproduzierbar gesteigert werden²⁷. Der Vorteil einer solchen Applikationsform wurde bereits 2009 in einer weiteren Studie der gleichen Arbeitsgruppe gezeigt. Durch die Verwendung des Aerosol - Provokations - Systems können Dosierfehler ohne Einbuße der Zeiteffizienz oder Testqualität vermieden werden²⁸. Frau Dressler wiederholte die spezifische Provokation in einer weiteren Visite mit dem Einstufentest. Die Dosis hierfür wurde mittels logarithmischer Interpolation und den FEV_1 - Werten der Mehrstufenprovokation errechnet, auch hier zeigte sich eine gute Reproduzierbarkeit. Vergleichend war die Mehrstufenprovokation durch einen stärkeren Abfall der FEV_1 in der Früh - und Spätreaktion gekennzeichnet, dennoch tolerierten die Patienten die BAP gut bis sehr gut. Alle Probanden gaben ein erträgliches Befinden an, eine notfallmäßige Intervention oder Hospitalisierung war nicht von Nöten. Auch die objektiven klinischen Parameter waren zu jeder Zeit innerhalb der Normwerte²⁷.

Darüber hinaus untersuchte unsere Arbeitsgruppe auch die Hoch - und Niedrigdosis Allergenbelastung. Schulze et al. 2012 etablierte in Frankfurt eine neue Methode mit insgesamt vier Hochdosis Provokationsvisiten innerhalb einer Woche³³. Anhand von 27 Patienten konnte bei dieser repetitiven Testung eine deutliche Verschlechterung der Lungenfunktion mit asthmatischen Beschwerden gezeigt werden. Die Probanden wiesen einen erhöhten Bedarf an Salbutamol auf, zwei von ihnen litten unter schweren nächtlichen Asthma - Symptomen und mussten daraufhin mit Prednisolon behandelt werden. Neben der klinischen Symptomatik wurde ein deutlicher Anstieg des exhalierten Stickstoffmonoxids (eNO), der Eosinophilen und der Th 2 - Zytokine gemessen. Aufgrund der beschriebenen, potenziell schwerwiegenden obstruktiven Atemwegsprobleme und der damit verbundenen allergisch bedingten Entzündung erfordert auch die hochdosierte Allergenprovokation ein klinisches Setting.

Im Gegenzug gilt die niedrig dosierte Allergenprovokation zwar für den Patienten als sicher, die Aussagekraft ist für die Primärdiagnostik jedoch wenig geeignet. Vielmehr kann durch die repetitive Inhalation mit einer schwachen Allergendosis eine bronchiale Entzündung induziert werden, die beispielsweise eine gute Ausgangsbasis zur Erforschung von anti - inflammatorischen Medikamenten bietet ³⁴.

Die Methode der bronchialen Allergenprovokation wird, wie bereits genannt, prinzipiell als sicher bewertet. Durch die direkte Allergenexposition kann jedoch, wie in unseren Vorarbeiten beobachtet, eine potentielle Gefährdung des Patienten nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden ^{25, 26, 35, 36}. Lokale und systemische Komplikationen mit allergischen bzw. pseudoallergischen Reaktionen bis hin zu schweren bronchialen Obstruktionen sind denkbar und zu berücksichtigen ²⁵. Zudem zeigte Warner et al. in seiner Studie mit 69 Kindern zwischen 5 und 14 Jahren, dass neben 87% der Patienten mit einer Frühreaktion, 73% zusätzlich eine Spätreaktion (LAR) nach 4 - 8 h entwickelten. Letztere verlief deutlich intensiver und schwerer als die Sofortreaktionen. Die Häufigkeit von Exazerbationen in den 12 Monaten vor der bronchialen Milbenprovokation identifizierte Warner et al. bei seinen Patienten als prädiktiven Parameter einer LAR ³¹.

In der Promotionsarbeit von Frau Reinmüller „Sicherheit der bronchialen Allergen Provokation mit Milbe und Schimmelpilzen und Prädiktoren für eine positive Reaktion“ wurden im Zeitraum 2005 - 2010 Daten von 350 Patienten retrospektiv und 2011 zusätzlich von 75 Patienten prospektiv mittels BAP ausgewertet ²⁵. Neben möglicher Prädiktoren für eine asthmatische Früh - und / oder Spätreaktion, wurde auch die Sicherheit der BAP bei Hausstaubmilbenallergikern untersucht. Es zeigte sich, dass 83% der retrospektiven und 92% der prospektiven Kohorte eine signifikante EAR mit einem FEV₁ - Abfall $\geq 20\%$ aufwiesen. Zudem dokumentierte die Verwendung eines Asthma-Monitors AM1 bei den meisten Patienten eine LAR. 91% der Probanden in der prospektiven Gruppe litten unter einer asthmatischen Spätreaktion im Median nach 8,1 Stunden bei einem Abfall der FEV₁ um 27,3%. Bei einem Patienten traten nach ca. 9 Stunden schwere bronchiale Symptome

mit Dyspnoe und Asthmaexazerbation auf, sodass eine stationäre Aufnahme und eine antiobstruktive Therapie über drei Tage notwendig waren.

Wie auch in den zuvor aufgeführten Studien kam Frau Rheinmüller in ihrer Arbeit zu dem Ergebnis, dass aufgrund der notwendigen fachlichen Spezialisierung und der damit verbundenen technischen Voraussetzung die BAP nur im klinischen Setting bzw. in der Hand von etablierten Zentren zur Verfügung stehen sollte ^{12, 24, 26, 37}.

Ausgehend von der geschilderten Problematik und unabhängig davon, dass die BAP in unserer Klinik gut etabliert ist, ist eine Provokation aufgrund einer potentiellen LAR nur vormittags möglich ^{27, 28, 33}. Dies ist bei Kindern und Jugendlichen wiederum mit schulischen Fehlzeiten verbunden und stellt für die Patienten eine weitere Belastung dar. Zusätzlich werden in unserer Klinik nach der spezifischen Allergenprovokation ein Asthma - Monitor AM1 zur Kontrolle der Einsekundenkapazität mittels Peak Flow für die Stunden nach der Testung und eine Anleitung zum richtigen Einsatz eines Beta - Sympathomimetikums ausgehändigt. Dies erfordert einen adäquaten Umgang mit der Technik und eine gesicherte Betreuung des Kindes.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob alternative Methoden in der Diagnostik verfügbar sind oder spezifische Prädiktoren für die Frühreaktion einer BAP existieren. Diesbezüglich konnten Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe Schulze et al. 2013 zeigen, dass sowohl die Höhe des spezifischen IgE, die unspezifische bronchiale Reizempfindlichkeit auf Metacholin, sowie in einem geringeren Maße das eNO eine sichere prädiktive Aussage für eine EAR im bronchialen Provokationstest treffen können ²⁵.

Da eine hohe Koexistenz zwischen Asthma bronchiale und rhinitischen Beschwerden besteht, wie in zahlreichen Studien belegt wurde, ist die nasale Provokationstestung (NPT) als alternative oder additive Methode der Diagnostik in Betracht zu ziehen ^{38 - 40}. Bis zu 85% der Patienten mit einem bereits diagnostizierten Asthma geben an, ebenfalls an nasalen Symptomen zu leiden ^{38, 41, 42}. Auch ein prognostischer Zusammenhang lässt sich erkennen: jeder dritte Patient mit allergischer Rhinitis entwickelt im Laufe seines Lebens Zeichen bronchialer Hyperreagibilität ²¹.

Diese Korrelation beschrieb S.R. Downie et al. 2004 anhand von 56 Patienten, von denen 37 an einer Hausstaubmilbenallergie mit rhinitischen Symptomen litten. Die Untersuchung konnte belegen, dass ein hoher nasaler Symptomscore auch mit einem deutlich erhöhten Risiko für bronchiale Symptome und Atemwegsentzündungen einhergeht. Dies wiederum sind Hochrisikofaktoren für ein Asthma bronchiale³⁸. Buslau et al. 2014 erfragte in ihrer Studie, inwieweit solch eine asthmatische Prädisposition bei Patienten mit Gräserpollen assoziierter Rhinitis (AR) feststellbar sei. Die Ergebnisse zeigten, dass 53% auf die bronchiale Gräserprovokation mit einem Abfall der FEV₁ > 20% reagierten. Als bester diagnostischer Parameter zur Detektion einer EAR erwies sich das spezifische IgE⁴³. In welchem Umfang jedoch der Goldstandard einer spezifischen bronchialen Provokation mit der Methode eines standardisierten nasalen Provokationstests übereinstimmt, ist unklar und Gegenstand der vorliegenden Vergleichsuntersuchung.

Das Prinzip und die Entwicklung einer nasalen Provokation sind deutlich älter als die inhalative Testung. Bereits 1852 untersuchte der britische Arzt W. K. Kirkman den Zusammenhang zwischen gezielter Allergenexposition und nasalen Symptomen⁴⁴.

Ziel der allergenspezifischen nasalen Provokation (Allergen specific nasal challenge (ASNC)) ist eine Objektivierung der IgE vermittelten Nasenschleimhautreaktion. Sie dient somit zum Nachweis einer klinisch relevanten Sensibilisierung und ist der Goldstandard zur Diagnostik einer allergischen Rhinitis^{17, 45}. In einem mehrstufigen Provokationstest wird die nasale Irritation nach jeder Allergenapplikation durch einen Symptomscore beschrieben und eine mögliche Nasenatmungsbehinderung rhinomanometrisch objektiviert. Dazu erfragt der Untersucher Lokal- und Fernsymptome, welche vom Patienten angegeben werden, und beurteilt die Sekretion anamnestisch bzw. mittels vorderer Rhinoskopie. Die Testung ist im deutschsprachigen Raum gut standardisiert und weist eine hohe Sensitivität und Spezifität auf^{45 - 47}. Jedoch zeigen sich im internationalen Vergleich Unterschiede in den Bewertungskriterien, besonders technische Angaben in Bezug auf Dosisintervall, Verdünnungsstufen und Positivitätskriterien variieren^{14, 46}.

Dabei gilt die Messung des Peak Nasal Inspiratory Flow, neben der aktiven anterioren Rhinomanometrie und der akustischen Rhinometrie, als Standardmethode und wird in der Literatur vielfach als valide Option zur Objektivierung einer nasalen Reaktion in der spezifischen Provokationstestung (NPT) angesehen ⁴⁶. Der alleinige Einsatz eines Symptomscores wiederum wird häufig als unzureichend bewertet ⁴⁸.

Die Vorteile einer ASNC sind evident, es ist ein leicht durchführbares diagnostisches Verfahren mit niedrigen Kosten und einfachen technischen Mitteln bei gleichzeitig hoher Patientensicherheit. Besonders Patienten mit asthmatischen Beschwerden sind aufgrund der lokalen Beschränkung auf die Nasenschleimhaut im Vergleich zur BAP weniger gefährdet und könnten im Besonderen durch diese diagnostische Alternative profitieren ^{47, 22}.

Inwieweit eine mögliche Korrelation zwischen dem nasalen und bronchialen Provokationstest von dem systemischen IgE abhängt, ist ebenfalls nicht geklärt und soll in der vorliegenden Untersuchung eruiert werden.

1.4. Zielsetzung

Die spezifische bronchiale Milbenprovokation ist ein gut standardisiertes und etabliertes Verfahren zur Feststellung einer klinisch relevanten Milbensensibilisierung. Als problematisch ist die eingeschränkte Verfügbarkeit in speziellen Zentren und die potentielle Gefahr einer schweren Früh - bzw. Spätreaktion zu werten.

Eine nasale Provokationstestung ist der Goldstandard zur Detektion einer allergischen Rhinitis, dabei ist sie technisch weniger anspruchsvoll und sicherer, da sich die Reizung lokal auf die Nasenhöhle beschränkt.

Die derzeitige Studienlage lässt jedoch keine eindeutige Aussage über den prädiktiven Wert eines nasalen Testverfahrens zur Klärung von bronchialen Symptomen einer Milbenallergie zu, insbesondere bei pädiatrischen Patienten.

Anlass zur Planung und Durchführung dieser Studie war somit die Frage, inwieweit eine Vergleichbarkeit zwischen der bronchialen und nasalen Allergenprovokation bei Kindern und Jugendlichen mit Milbensensibilisierung gegeben ist. Folgende Fragestellungen sollen in dieser Studie im Rahmen einer Dissertation geklärt werden:

- Wie hoch ist die Übereinstimmung der nasalen Provokation bestehend aus dem Symptomscore nach Lebel und dem Peak Nasal Inspiratory Flow mit dem Goldstandard einer bronchialen Allergenprovokation?
- Gibt es Unterschiede in der Korrelation zwischen den genannten diagnostischen Methoden für eine negative, leichte oder hochgradige allergische Reaktion?
- Kann die Höhe des spezifischen Serum - IgE Aufschluss über nasale und bronchiale Symptome im Rahmen der Provokationstestungen geben?
- Können weitere Prädiktoren einer bronchialen Frühreaktion wie das gemessene eNO oder der Rhinokonjunktivitis Fragebogen RQLQ identifiziert werden?
- Ist es möglich eine nasale Provokation standardmäßig in der Pädiatrie als Prädiktor für ein durch Hausstaubmilben - getriggertes allergisches Asthma einzusetzen?

2. Patienten und Methodik

2.1. Studiendesign

Die Studie wurde im Zeitraum von Februar 2015 bis März 2016 durchgeführt. In diesem Zusammenhang wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 5 - 25 Jahre gescreent und untersucht. Die Patienten stellten sich aufgrund einer allgemeinen Allergie- und / oder Asthmaabklärung in der pädiatrischen Ambulanz für Pneumologie und Allergologie der Universitätsklinik in Frankfurt am Main vor. In diesem Rahmen wurden routinemäßig Basisparameter wie Sauerstoffsättigung, Gewicht, Größe und Puls erhoben. Zum Nachweis einer möglichen Sensibilisierung erfolgte ein Haut - Pricktest. Alle Patienten mit asthmatischen Beschwerden unterzogen sich einer Lungenfunktionsmessung sowie einer Metacholinprovokation, um eine bronchiale Hyperreaktivität zu objektivieren. Bei dem klinischen Verdacht einer Hausstaubmilbenallergie und deren Bestätigung durch das Vorliegen eines positiven Pricktests, wurden die Patienten erneut zu einer weiteren spezifischen Allergieabklärung einbestellt. In dieser folgenden Untersuchung wurde die Relevanz der Milbensensibilisierung anhand der BAP getestet. Nach Abschluss dieser Testung und unabhängig von ihrem Ergebnis wurden die Eltern und ihre Kinder über die vorliegende Studie mit der Bitte zur Teilnahme aufgeklärt und ggf. ihr schriftliches Einverständnis eingeholt. Der Einschluss in die Studie erfolgte freiwillig und nach ärztlicher Aufklärung über Risiken, Wesen, Bedeutung und Tragweite einer Studienteilnahme. Das Vorhaben wurde 2014 von der Ethikkommission genehmigt (Votum im Anhang). Innerhalb von 12 Wochen nach der BAP erfolgte die Vorstellung zur Studiervisite in unserer Ambulanz (siehe Abb. 3). Mittels der Pumpdosierspray - Methode wurde das Milbenallergen nasal appliziert, die Obstruktion durch Messung des Peak Nasal Inspiratory Flow (PNIF) erfasst und durch den klinischen Symptomscore nach Lebel ergänzt. Das Nasensekret wurde entweder bereits unmittelbar nach der BAP oder vor der NPT gewonnen, gleiches gilt für die standardisierten Fragebögen.

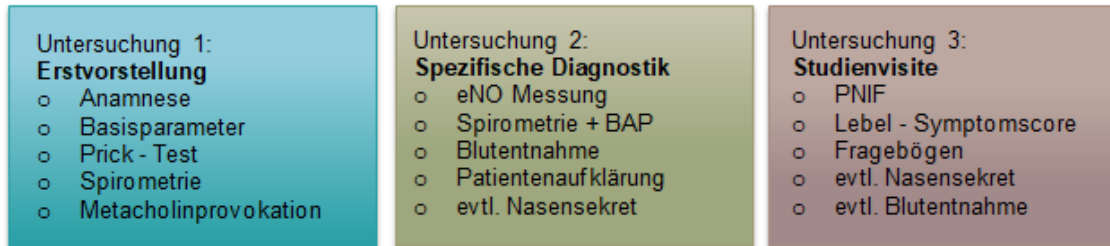


Abb. 3: Ablauf der Studie

2.2. Patienten

Für das Vorhaben unserer Studie im Zeitraum von Februar 2015 bis März 2016 wurden insgesamt 157 Patienten untersucht. Davon konnten 112 Patienten zur spezifischen Diagnostik (U2) einbestellt werden, von denen wiederum 78 in die Studie einwilligten und an unserer Studiervisite teilnahmen. 74 Patienten erfüllten die Ein - / Ausschlusskriterien in vollem Umfang. Die Rekrutierung erfolgte im Anschluss an eine allgemeine ambulante Allergieabklärung, somit erklärt sich die Differenz aus den untersuchten Patienten mit Milbenallergie (U1) und den letztlich eingeschlossenen Patienten (U3) (siehe Abb.4).

Bereits vor Einschluss in unsere Studie (U2) konnten 34 Patienten aus den im Folgenden aufgeführten Gründen nicht an der Studiervisite teilnehmen. Zehn Elternpaare gaben keine, fehlerhafte oder unvollständige Einverständniserklärungen ab oder nahmen bereits an einer weiteren Studie teil. 14 weitere Patienten konnten die Visite nicht innerhalb der festgesetzten zwölf Wochen nach der bronchialen Milbenprovokation wahrnehmen. Ein Jugendlicher teilte mit, er habe bereits mit einer spezifischen Immuntherapie (SIT) bei seinem niedergelassenen Pädriater begonnen. Er konnte aus diesem Grund nicht mehr in das Patientenkollektiv aufgenommen werden, wie auch neun weitere Patienten, welche nicht die notwendige Kompetenz aufwiesen adäquat mit den Testanforderungen umzugehen bzw. rechtzeitig ihre Medikamente wie kortisonhaltige Nasensprays zu pausieren. Gleiches gilt für weitere vier Patienten, die im Anschluss an die Studiervisite ausgeschlossen werden mussten (Drop out).

Des Weiteren wiesen 4 Patienten in der bronchialen Milbenprovokation einen FEV₁ - Abfall knapp unter 20% auf, wurden aber dennoch als positiv eingestuft, da die klinischen Symptome zum Testabbruch geführt hatten und eine rapide Verschlechterung nach einer weiteren Provokationsstufe zu erwarten war. Somit ergibt sich ein Kollektiv von 74 Studienteilnehmern, darunter 40 männliche und 34 weibliche Patienten mit einem Medianalter von neun Jahren. 72 Patienten litten bereits zum Zeitpunkt der BAP an einem diagnostizierten Asthma bronchiale, zwei weitere unter asthmatischen Beschwerden bei positiven Milben - Pricktest. In der Tabelle 1 finden sich die durchschnittlichen Charakteristika der ein-/ und ausgeschlossenen Patienten, um einen repräsentativen Überblick zu erhalten. In 43 Fällen folgte der kausale Therapieansatz mit einer spezifischen Immuntherapie (SIT) aufgrund positiver Ergebnisse in beiden Testverfahren. Bei acht Patienten fiel die Therapieentscheidung aufgrund des Goldstandards der bronchialen Milbenprovokation. 17 Patienten wurden als gesund eingestuft und dienten der Kontrolle.

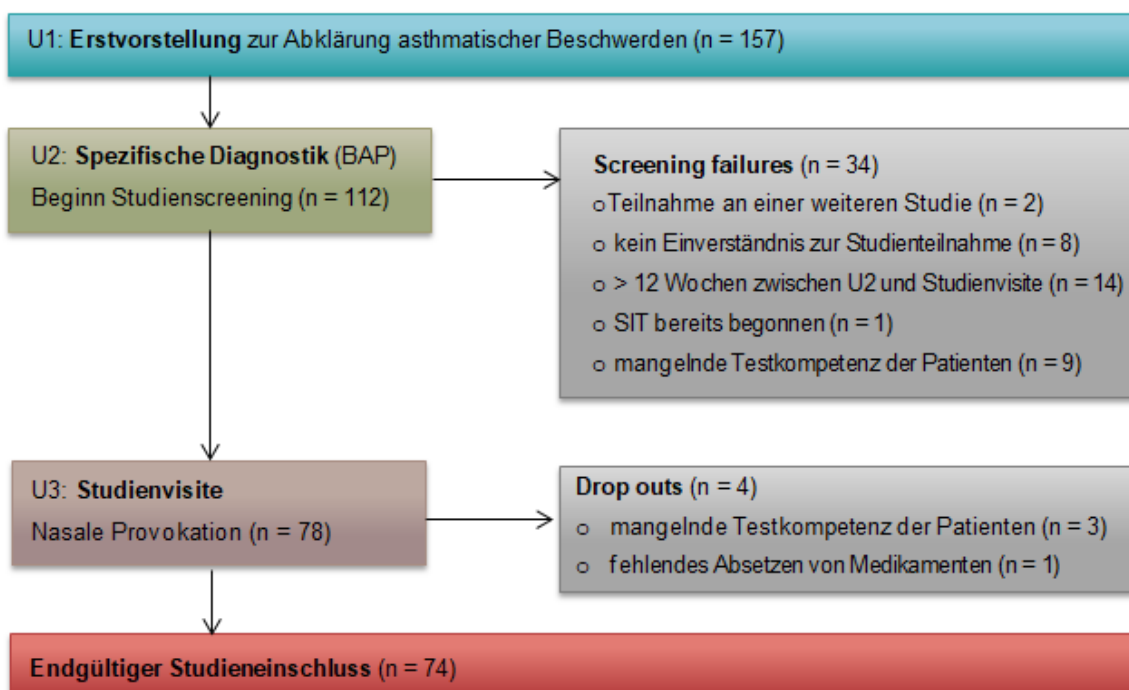


Abb. 4: Ablauf der Studie; Screening failures und Drop outs

Ein- und Ausschlusskriterien

- Einschlusskriterien
 - Diagnose einer Milbenallergie (Haut - Pricktest \geq 3mm)
 - Bekanntes Asthma bronchiale und / oder allergische Rhinokonjunktivitis
 - BAP durchgeführt in den letzten 12 Wochen
 - Exazerbationsfreies Intervall > 4 Wochen vor der U2
 - Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern (bzw. der Kinder)

- Ausschlusskriterien
 - Alter < 5 Jahre, Alter > 25 Jahre
 - Asthmaexazerbation innerhalb der letzten 28 Tage
 - Schwere Symptome der allergischen Rhinitis oder relevante Verschlechterung der allergischen Symptome
 - Fehlendes Absetzen folgender Medikamente in der angegebenen Zeit: Abschwellende Nasentropfen 1 Tag, Anti - Histaminika 3 Tage, nasale Steroide 14 Tage, orales Kortison 4 Wochen, Leukotrienantagonisten und Cromoglycinsäure 3 Tage vor NPT
 - Nasenpolypen oder Nasenoperation in den letzten 3 Monaten
 - Schwere Nasenseptumdeviation
 - Andere schwerwiegende Erkrankungen (z.B. Cystische Fibrose, Erkrankungen mit Immunsuppression, maligne Erkrankungen)
 - Schwangerschaft, Stillzeit
 - Teilnahme an einer anderen klinischen Studie < 30 Tagen
 - Unfähigkeit zum Erfassen des Umfangs und Tragweite der Studie
 - fehlende Kompetenz mit den Testanforderungen adäquat umzugehen

Tabelle 1: Patientencharakteristika (* n = 62)

Parameter		Eingeschlossene Patienten	Nicht - Eingeschlossene Patienten
Probandenanzahl	n	74	38
Geschlecht (m / w)	M / W	40 / 34	25/13
Alter (Jahre)	MW±SD	9,1 ± 3,1	9,2 ± 2,7
FEV ₁ (%Soll)	MW±SD	96,6 ± 13,8	96,9 ± 12,7
VC (%Soll)	MW±SD	89,2 ± 13,2	90,5 ± 10
Metacholin (mg)	MW±SD	0,5 ± 0,5	0,6 ± 0,5
eNO (ppb) *	MW±SD	37,8 ± 32,3	25,8 ± 20,1

2.3. Methodik

2.3.1. Anamnese und vorausgegangene Untersuchungen

Sowohl vor Beginn der bronchialen Testung, als auch vor der nasalen Provokation erfolgte ein kurzes Anamnesegespräch zur Einschätzung der gesundheitsbedingten Konstitution, dem Ausschluss von Medikamenteneinnahme mit möglichen Wechselwirkungen und der Abklärung eventuell ausstehender Fragen. Die prinzipielle Befähigung der Kinder zur Teilnahme an der Studie in Hinsicht auf die Ein- und Ausschlusskriterien wurde bei der Untersuchung 2 und der Studienvsiste selbst überprüft.

Im Anschluss erfolgte eine schwerpunktbezogene (nasal / bronchial) orientierende körperliche Untersuchung. Neben den erhobenen Basiswerten wurde des Weiteren die Nasenhöhle mittels Otoskop makroskopisch inspiziert zum Ausschluss einer schweren Nasenseptumdeviation bzw. stenosierender oder entzündlicher Prozesse. Zur Befunddokumentation wurde das digitale Patientendatenmanagement Medistar der Firma CompuGroup Medical Deutschland AG genutzt.

2.3.1.1. Haut - Pricktest

Der Pricktest ist eine diagnostische Methode zur Identifizierung einer möglichen Sensibilisierung gegenüber Standardallergenen. Dazu wurden ca. 20 Testlösungen der Firma Allergopharma (Merck, Rheinbeck, Germany) mit den häufigsten Allergenen verwendet und zusätzlich zur individuellen Patientenexposition (z.B. Haustiere) passende allergenaktive Substanzen gewählt. Die zu untersuchende Hausstaubmilbe Dpt. und Dfa. gehörte ebenfalls zum Standardrepertoire. Die Testlösung wurde tropfenförmig auf den Unterarm pipettiert, anschließend folgte das Einbringen des Allergens mittels Lanzette durch die Epidermis in die Cutis. Nach einer Einwirkzeit von 15 Min. wurde das Testergebnis anhand des Durchmessers der entstanden Hautquaddel beurteilt; die Dokumentation erfolgte in Millimetern. Neben den Allergenextrakten wurde eine Positiv - und Negativkontrolle bestehend aus Histamin und 0,9% NaCl verwendet.

2.3.1.2. eNO - Messung

Im Rahmen dieser Studie wurde das exhalierte Stickstoffmonoxid mittels Chemiluminescence analyzerz (NIOX ® Nitric Oxioide Monitoring System, Aerocrine, Schweden) gemessen und vom Gerät vollautomatisiert gemäß den ATS - Kriterien (American Thoracic Society) berechnet. Die Expiration erfolgte animations- und gerätegestützt über eine Dauer von 10 Sekunden und einer konstanten Flussrate von 50 ml / s^{50, 51}.

2.3.1.3. Lungenfunktion und Metacholinprovokation

Wichtige Messgrößen wie die Vitalkapazität (VC), die Einsekundenkapazität (FEV₁) und die relative Einsekundenkapazität (FEV₁/VC) auch Tiffenau Index genannt, erlauben eine nichtinvasive und schnelle Einschätzung der Lungenfunktion. Zur Durchführung der Spirometrie und Bestimmung der Lungen- / Atemvolumina wurde das MasterScreen Pädiatrie System ® der Firma Becton, Dickinson and Company verwendet und die ATS - Kriterien berücksichtigt. Die Messung erforderte eine gute Compliance, die durch Animationsprogramme und der Visualisierung der Atemmanöver unterstützt wurde. Als technische Voraussetzung für die Metacholinprovokation wurde das MasterScreen Pädiatrie System ® mittels integriertem Aerosol- Provokationssystem (APS) verwendet. Die Provokation erfolgte anhand eines 5 - stufigen Applikationsplanes, welcher in der Ambulanz routinemäßig durchgeführt wird^{28,52}. Beginnend mit der Spirometrie folgte im Wechsel jeweils die Verneblung und Applikation einer festen Metacholinkonzentration unterschiedlicher Dosis mit der Überprüfung der Flussvolumina nach einer Einwirkzeit von jeweils zwei Minuten (siehe Tabelle 2). Eine dosisabhängige Bronchokonstriktion, gemessen an einem relativen Abfall der FEV₁ > 20% führte zum Testabbruch. In diesem Fall folgte die medikamentöse Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur mit drei Hüben Salbutamol. Auf diese Weise konnte eine (teil-)reversible obstruktive Ventilationsstörung diagnostisch gesichert werden.

Tabelle 2: Stufenschema der inhalativen Metacholinprovokation (AE = Allergeneinheiten)

Stufe	Stufendosis AE	Kumulativedosis AE
0,9% NaCl	---	---
1	0,01	0,01
2	0,1	0,11
3	0,4	0,51
4	0,8	1,31
5	1,6	2,91

2.3.1.4. Bronchiale Milbenprovokation

Für die bronchiale Milbenprovokation wurde die Testlösung 708 Dermatophagoides farinae der Konzentration 5.000 BE / ml verwendet. Dieses Allergenextrakt der Firma Allergopharma (Merck, Rheinbeck, Germany) ist zur nasalen und bronchialen Provokation zugelassen und wurde im Rahmen dieser Studie für beide Testverfahren verwendet. Die allergene Trockensubstanz wurde in 5ml 0,9% NaCl aufgelöst, von denen zwei ml pro Testtag (mit jeweils bis zu vier Patienten) in den MedicAid Sidestream® - Vernebler des Aerosol-Provokationssystems (APS) der Firma Becton, Dickinson and Company eingebracht wurden. Diese softwaregestützte Verneblung arbeitet nach der Einzelkonzentration - Dosimeter - Methode mit einer Leistung von 160 mg / min und produziert dabei Partikel in der Größe von 3,2 µm. Nach diesem Verfahren wird die Dosis des allergenen Aerosols nicht mittels steigender Konzentration, sondern über die Dauer der Inhalation reguliert und kann über einen Flowsensor mit dem auf dem PC - Monitor dargestellten Fluss / Zeit - Diagramm kontrolliert werden. Für optimale Testbedingungen sollte die Inhalationszeit mindestens fünf Sekunden und die Strömung unter 0,5 l / Sek. betragen²⁷. Zur Objektivierung der bronchialen Obstruktion diente primär der relative Abfall der Einsekundenkapazität (FEV₁). Zu diesem Zweck und zum Ausschluss einer unspezifischen Hyperreagibilität musste zuvor die spirometrische Ausgangssituation vor und nach Inhalation mit 0,9% NaCl ermittelt werden. Die bronchiale Milbenprovokation umfasste ein kliniketabliertes Schema mit insgesamt fünf Provokationsstufen in steigender Dosis (siehe Tabelle 3). Beginnend mit zehn Allergeneinheiten (AE) folgte nach jeder Allergenapplikation eine zehnminütige Einwirkzeit mit anschließender Spirometrie und Bestimmung des FEV₁ Wertes. Bei einem Abfall > 20% wurde die Testung abgebrochen und das Ergebnis als positiv eingestuft. Im Falle von unveränderten Werten oder nur mäßiger Verschlechterung folgte die nächsthöhere Dosis. Die für den Patienten spezifische Dosis, welche zu einer bronchialen Obstruktion führte, wurde automatisch vom Computer mittels logarithmischer Interpolation quantifiziert und als PD₂₀FEV₁ ausgedrückt.

Abschließend erhielten die Patienten drei Hübe Salbutamol, bis eine spirometrisch ermittelte Einsekundenkapazität von mindestens 80% wieder erreicht wurde. Zur ambulanten Überwachung und besseren Kontrolle einer möglichen Spätreaktion erhielten die Patienten ein elektronisches oder manuelles Peak Flow Meter.

Tabelle 3: Stufenschema der bronchialen Allergenprovokation, AE Allergeneinheiten

Stufe	Stufendosis AE	Kumulativedosis AE
0,9% NaCl	---	---
1	10	10
2	20	30
3	40	70
4	80	150
5	160	310

2.3.2. Fragebögen zur klinischen Symptomatik

Zur Erfassung der Asthmakontrolle und der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Asthma und Rhinokonjunktivitis wurden drei standardisierte Patientenfragebögen der deutschen Version von Professor Elizabeth Juniper verwendet (Originalbögen siehe Anhang):

- Fragebogen zur Asthmakontrolle (ACQ),
German Version for Germany © 2001 QOL Technologies Ltd.
- Fragebogen zur Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Asthma,
Version mit standardisierten Tätigkeiten (PAQLQ(S)) Patientenfragebogen,
German Version © 1999 QOI Technologies Ltd.
- Fragebogen zur Lebensqualität von Jugendlichen mit Rhinokonjunktivitis
(AdoIRQLQ) Patientenfragebogen

Alle 74 Patienten beantworteten ihrer Kompetenz entsprechend die Fragebögen selbstständig oder in Anwesenheit ihrer Erziehungsberechtigten.

Der Fragebogen zur Asthmakontrolle (ACQ) umfasst sechs Fragen, welche der Patient von 0 = nie bis 6 = sehr stark numerisch graduieren sollte. Dabei wurden die morgendlichen Asthmabeschwerden, Einschränkung im täglichen Leben, nächtliches Erwachen, Kurzatmigkeit, Pfeifen in der Brust und die Nutzung kurzwirksamer Bronchospasmolytika erfragt.

Die Erfassung der Lebensqualität mit einem weiteren Fragebogen (PAQLQ(S)) beinhaltet 23 Fragen. Auch hier erfolgte die Beurteilung wieder mit einer numerischen Rating - Skala von eins = immer (sehr häufige Beschwerden) bis sieben = nie (keine Beschwerden). Der Patient sollte seine körperlichen, psychischen und sozialen Einschränkungen in den folgenden Bereichen bewerten: Aktivitäten und Unternehmungen, das eigene Befinden und die Selbstwahrnehmung, die soziale Integration, das Schlafverhalten und der Umgang mit Tieren.

Ähnliches sollte der Patient im dritten und letzten Fragebogen zum Thema Lebensqualität mit Rhinokonjunktivitis (AdoIRQLQ) in 25 Fragen leisten. Auch hier galt es die Selbsteinschätzung in den Themengebieten praktische Probleme, Einschränkungen im alltäglichen Leben, allgemeine und spezifische Symptome der Nase und Augen, sowie der eigenen Befindlichkeit numerisch von 0 = keine Probleme bis 6 = stärkste Probleme abzustufen. Wie oben bereits dargestellt haben wir diese nach ISAAC modifizierten Fragebögen zur Beurteilung der funktionalen Probleme in Hinsicht auf physische, emotionale und soziale Aspekte angewandt, um einerseits eine korrekte Beschreibung des Patientenkollektivs zu erzielen und andererseits mögliche Korrelationen zwischen der Symptomschwere und der Testvalidität zu erkennen.

2.3.3. Nasale Provokation

Die nasale Milbenprovokation wurde mit der Testlösung der Firma Allergopharma (Merck, Rheinbeck, Germany) durchgeführt. Die allergenaktive Substanz aus Milben mit der Bezeichnung 708 Dermatophagoides farinae 5.000 AE / ml lag bei Lieferung lyophilisiert vor und musste entsprechend der Verdünnungsstufen mit physiologischer Kochsalzlösung rekonstituiert werden. Zur Herstellung wurden 5 ml des Lösungsmittels 0,9% NaCl steril mittels Einwegkanüle über die Durchstichmembran in die vom Hersteller bereitgestellte Ampulle mit gefriergetrocknetem Allergenextrakt eingebracht. Die Durchstechflasche wurde anschließend so lange umschwenkt, bis das Substrat sich vollständig auflöste. Um drei Testlösungen mit den Stufen 50 - 500 - 5000 AE / ml zu erreichen, musste jeweils 1ml der Ausgangslösung mit weiteren 9 ml 0,9% NaCl verdünnt werden. Aus dieser Lösung mit nun 500AE / ml konnte durch Wiederholung des Vorgangs mit weiteren 9ml 0,9% NaCl die schwächste allergenaktive Substanz mit 50 AE/ml erzielt werden. Alle drei Teststufen und eine zusätzliche Negativkontrolle mit reinem 0,9% NaCl wurden sachgemäß beschriftet und in Pumpdosiersprays mit Einweg - Nasenadaptern aufbewahrt und angewandt. Die Lösung wurde im Kühlschrank bis zur unmittelbaren Provokation gelagert. Um eine gleichmäßige Dosierung mittels der Hubmechanik zu gewährleisten, waren wie vom Hersteller angeordnet einige Leerdruckbewegungen notwendig. Diese wurden nicht in der Nähe des Patienten durchgeführt, um eine reizarme Umgebung zu gewährleisten und um bestmögliche Testergebnisse zu erzielen.

Die Methode zur Detektion einer allergenbedingten nasalen Obstruktion umfasste nach jeder Teststufe parallel die Erhebung des klinischen Symptomscores nach Lebel und die Messung mittels Peak Nasal Inspiratory Flow Meter (PNIF) von In - Check by Clement Clark. Dieses mobile Gerät bestehend aus einem Mundstück mit Maske, sowie einem zylinderförmigen Korpus mit einer Skala von 30 - 370 l / min, quantifiziert mittels eines Pointers den absoluten inspiratorischen Fluss der Nase. Die objektive Erfassung einer Änderung dieser Flussvolumina, bedingt durch die Allergen - getriggerte nasale Obstruktion, erforderte zuvor die Festsetzung einer PNIF - Baseline.

Zur Bestimmung dieser individuellen Ausgangssituation musste der Patient nach vorherigem Ausatmen den Mund schließen, die passgenaue Maske auf das Gesicht pressen und forciert durch die Nase einatmen. Diese Messung wurde dreimal wiederholt und der höchste Wert notiert. Um den luftdichten Andruck der Maske zu erreichen, benötigten besonders jüngere Kinder die Hilfe vom Untersucher. Dazu wurde mit einer Hand ein Widerlager am Hinterkopf gebildet und gleichzeitig der In - Check Nasal horizontal aufgesetzt. Aus technischen Gründen musste mindestens ein Wert von 50 l / min erreicht werden, da sonst die Differenz zwischen den folgenden Messwerten in den unteren Bereichen nicht mehr exakt auf der Skala hätte abgelesen werden können.

Des Weiteren wurde zur Erfassung der klinischen Ausgangssituation vor Beginn der Provokation ein Symptomscore nach Lebel ermittelt, welcher einen Basiswert von zwei nicht überschreiten durfte und die Häufigkeit von Niesen, die Nasensekretion, die subjektive nasale Obstruktion und mögliche Irritationen von Nase, Gaumen, Ohren und Augen untersucht und erfragt. Nach jeder Teststufe wurden diese klinisch relevanten Symptome erneut überprüft und der Scorewert angepasst, um eine allergische Reaktion zu detektieren.

Zum Ausschluss einer unspezifischen Reaktion folgte die Negativkontrolle mit 0,9% NaCl, dazu wurde je ein Hub pro Nasenloch in Richtung der unteren Nasenmuschel appliziert. Ein Hub entspricht dabei laut Hersteller ca. 0,04 bis 0,05 ml der Testlösung, so dass sich eine verabreichte Allergenmenge von 4 AE, 40 AE bzw 400 AE je nach Verdünnungsstufe ergab. Nach der Negativkontrolle folgte im gleichen Schema die eigentliche Provokation in den genannten Dosierstufen (siehe Tabelle 4). Bei dieser Pumpdosierspray - Methode wurde der Patient vor jeder Gabe aufgefordert, die Nase zu schnäuzen, den Kopf leicht zu reclinieren und bis zur Verabreichung der beiden Sprühstöße die Luft anzuhalten, um dann die Luft langsam wieder durch die Nase auszuatmen und einer bronchialen Reizung durch Allergenverschleppung vorzubeugen. Nach zehn Minuten Einwirkzeit wurde wie oben beschrieben der Nasensymptomscore erhoben und nach weiteren fünf Minuten die Messung des PNIF wiederholt.

Die Testung durfte nur bei einem Symptomscore < 6 und einem Abfall unter 40% im PNIF - Score fortgeführt werden. Eine Registrierung über diesen Provokationseffekt hinaus führte zum Abbruch und die nasale Reaktion wurde als positiv gewertet. Ein abschwellendes Nasenspray im Anschluss an die Messung war nicht nötig.

Tabelle 4: Stufenschema der NPT , AE = Allergeneinheiten

Stufe	Stufendosis (AE)	Allergen	Allergeneinheiten/ml
0,9% NaCl	---		---
1	4		50
2	40		500
3	400		5000

2.3.4. Nasensekret - Gewinnung

Im Vorfeld der nasalen Provokationstestung wurde zur Gewinnung von nasalem IgE Nasensekret gesammelt. Dies erfolgte mit einem auf die individuelle Größe des Kindes zugeschnittenen Gazestreifens (Salivette®). Nach dem Einbringen der Watte in das durchgängigere Nasenloch wurde es dort in der unteren Nasenmuschel für mindestens 15 Minuten belassen. Mittels Zentrifugation bei 3000 Umdrehungen und 10 Minuten Dauer konnte anschließend das reine Sekret gewonnen und bei - 80 Grad bis zur weiteren Untersuchung gelagert werden. Die Resultate dieser Messung werden in einer weiteren Promotionsarbeit unserer Arbeitsgruppe ausgewertet.

2.3.5. Labor

Im Rahmen der bronchialen Milbenprovokation erfolgte eine Blutentnahme von ca. 10 ml zur Erfassung des Blutbildes und des Differentialblutbildes, sowie für die Bestimmung des Gesamt- und spezifischen IgE Dermatophagoides pteronyssinus (Dpt.) und Dermatophagoides farinae (Dfa.). Das abzentrifugierte Serum wurde ebenfalls bei - 80 Grad pseudonymisiert gelagert.

2.3.6. Statistik

Die erhobenen Daten wurden für die statistische Auswertung mittels Excel Microsoft® (Office Professional © 2010 Microsoft Corporation, USA) und BiAS Version 11 (Epsilon - Verlag, Darmstadt, Deutschland) gespeichert und ausgewertet. Alle p - Werte $\leq 0,05$ gelten als statistisch signifikant und wurden explizit angegeben. Als vereinfachte Kontingenztafel wurde die Vierfeldertafel zur Beurteilung der verschiedenen Scores und Messungen verwendet. Ein Vergleich der Medianwerte als Lageparameter zweier diagnostisches Test erfolgte mittels nicht - parametrischem Wilcoxon - Mann - Whitney - Test. Die Optimierung und Beurteilung der Untersuchungsverfahren wurde unter Angabe der Sensitivität, Spezifität und der AUC anhand von ROC - Analysen durchgeführt und graphisch dargestellt. Die Korrelationen zwischen den Rängen zweier Variablen wurden mithilfe des Spearmans - Rangkorrelationskoeffizienten ermittelt. Der Cohen´s Kappa Koeffizient diente wiederum zur Prüfung einer Übereinstimmung zweier Tests für die verschiedenen Bereiche negativ, leicht und hochgradig. Ein Zusammenhang von 0,3 wurde als ausreichend „fair“ definiert.

3. Ergebnisse

3.1.1. Bronchiale Allergenprovokation

Die bronchiale Milbenprovokation wurde insgesamt von allen Studienteilnehmern gut toleriert. Im Anschluss an die BAP klagten zwei der untersuchten Patienten über persistierende asthmatische Beschwerden, im Rahmen einer ausgeprägten „late asthmatic response“ (LAR). Hiervon musste eine Patientin stationär mit Prednisolon behandelt werden. Unter dieser systemischen Therapie kam es zu einer raschen klinischen Besserung, so dass eine Entlassung bereits am Folgetag möglich war.

Von den 74 eingeschlossenen Patienten zeigten 57 eine positive bronchiale Reaktion mit einem Abfall des $FEV_1 > 20\%$ (Abfall der FEV_1 Mean \pm SD bei $22,2\% \pm 15,1$). Der Medianwert der kumulierten Allergendosis $PD_{20}FEV_1$, die zu einem Abfall der $FEV_1 > 20\%$ führte, lag bei $57 \text{ AE} \pm 73,5$. In vier Fällen wurde die Testung vorzeitig mit einem Abfall der FEV_1 zwischen $18,1\% - 19,6\%$ beendet und als positiv gewertet, da die Patienten über starke obstruktive Symptome klagten. Beide Gruppen, sowohl die positiv als auch die negativ getesteten Studienteilnehmer, wiesen keine signifikanten Unterschiede in den Ausgangsparametern $FEV_1\%$, $VC\%$ und Tiffenau-Index auf (siehe Tabelle 5).

Eine mögliche Abhängigkeit der bronchialen Allergenprovokation von äußeren Faktoren wie dem Alter der Patienten oder dem Untersuchungszeitpunkt konnte statistisch nicht belegt werden wie die Abbildung 5 zeigt.

Sowohl der Abfall der $FEV_1\%$, als auch die kumulierte Allergendosis $PD_{20}FEV_1$, wiesen mit $p = 0,92$ bzw. $p = 0,66$ keinen signifikanten Zusammenhang zum Alter der Patienten auf. Die BAP wurde ganzjährig von Februar 2015 bis März 2016 durchgeführt. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Datum bzw. der Jahreszeiten der BAP und dem Abfall der $FEV_1\%$ bzw. der $PD_{20}FEV_1$ konnte mit $p = 0,53$ bzw. $p = 0,24$ ebenfalls ausgeschlossen werden (siehe Abb. 5)

Tabelle 5: Patientencharakteristika; Patienten mit positiver und negativer BAP im Vergleich

Patienten		Gesamtzahl	BAP Positiv	BAP Negativ
Anzahl	n	74	57	17
FEV ₁ (%)	MW±SD	96,6 ± 13,8	97,1 ± 14,4	94,6 ± 11,8
VC (%)	MW±SD	89,2 ± 13,2	89,5 ± 13,1	88,2 ± 14,2
FEV ₁ /VC (%)	MW±SD	89,7 ± 13,6	89,6 ± 12,7	90,0 ± 16,6
Alter (Jahre)	MW±SD	9,1 ± 3,1	9,1 ± 2,9	9,2 ± 3,7
Gesamt IgE (kU/l)	MW±SD	632,9 ± 803,6	683,2 ± 878,6	349,3 ± 250,4
IgE Dpt. (kU/l)	MW±SD	56,5 ± 38,1*	63,4 ± 35,6*	30,9 ± 37,4*
IgE Dfa. (kU/l)	MW±SD	51,8 ± 36,7*	42,6 ± 25,9*	20,2 ± 34,0*
Lebel-Score (Post)	MW±SD	5,4 ± 2,8*	5,9 ± 2,5*	3,8 ± 3,3*
PNIF Abfall (%)	MW±SD	20,0 ± 27,7	25,1 ± 24,0	2,8 ± 32,7
RQLQ Score	MW±SD	34,1 ± 25,8	35,0 ± 26,2	31,4 ± 25,2

(IgE gemessen im Serum n = 57; * = p ≤ 0,05)

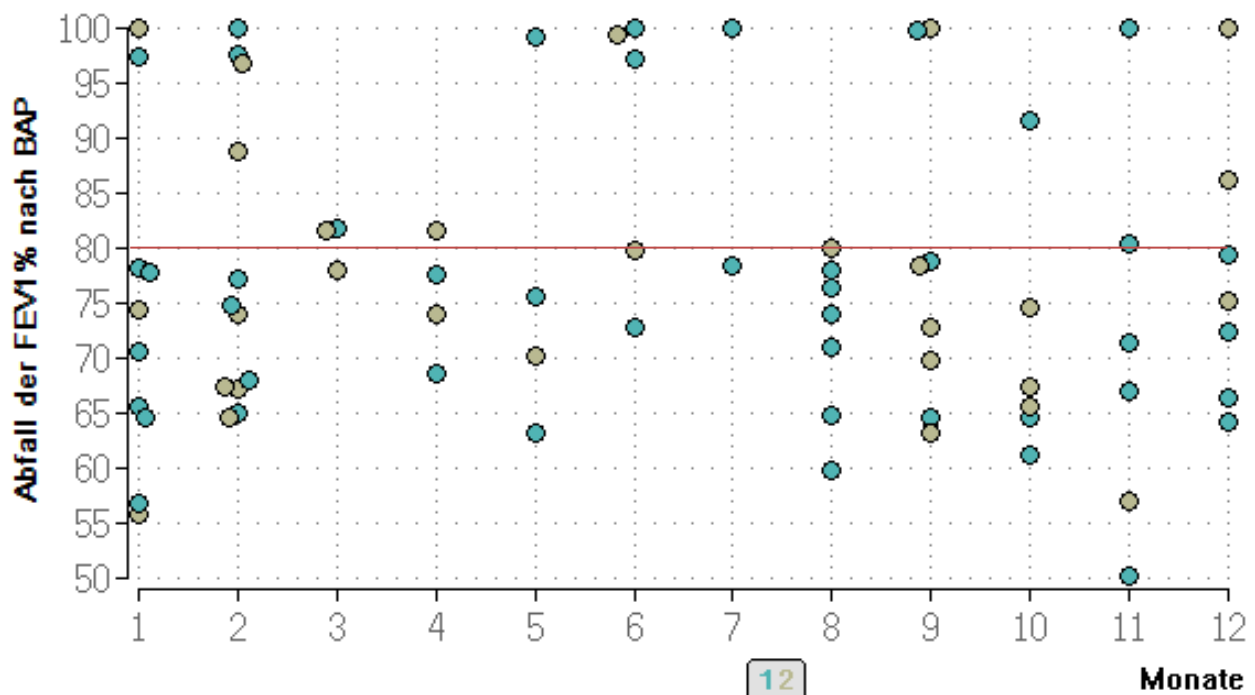


Abb. 5: Abfall der FEV₁% nach BAP, dargestellt als Punktediagramm über den gesamten Zeitraum der Studie. Die Farbgebung kodiert die Altersverteilung ≥ 10 Jahre (= Cyan) und ≤ 9 Jahre (= Grau).

3.1.2. Peak Nasal Inspiratory Flow und Symptomscore nach Lebel

Die nasale Provokationstestung umfasst die Messung des Peak Nasal Inspiratory Flow (PNIF) und den Symptomscore nach Lebel. 43 der 57 als krank eingestuft Patienten hatten ein positives Testergebnis, wobei der Symptomscore nach Lebel 41 und die PNIF Testung 19 richtig positive Testergebnisse erzielte (siehe Abb. 6). Während der Lebel - Score damit eine ausreichende Sensitivität von 71,9% (CI 58,46%; 83,03%) und einen positiv prädiktiven Wert (PPV) von 89,1% (CI 76,43%; 96,38%) erreichte (siehe Tabelle 6), war die Sensitivität für den PNIF mit 33,3% (CI 21,40%; 47,06%) ungenügend bei einem PPV von 82,6% (CI 61,22%; 95,05%). Die negativ prädiktiven Werte lagen bei 42,9% und 25,5% (CI 14,33%; 39,63%).

Tabelle 6: Vergleich der nasalen diagnostischen Tests (CI, 95% Konfidenzintervall)

	Nasale* Testung (95% CI)	Lebel - Score (95% CI)	PNIF Messung (95% CI)
Sensitivität	75,44 % (CI 62,24%; 85,87)	71,93 % (CI 58,46%; 83,03%)	33,33 % (CI 21,40%; 47,06%)
Spezifität	58,82 % (CI 32,92%; 81,56%)	70,59 % (CI 44,04%; 89,69%)	76,47 % (CI 50,10%; 93,19%)
PPV	86,00 % (CI 73,26%; 94,18%)	89,13 % (CI 76,43%; 96,38%)	82,61 % (CI 61,22%; 95,05%)
NPV	41,67 % (CI 22,11%; 63,36%)	42,86 % (CI 24,46%; 62,82%)	25,49 % (CI 14,33%; 39,63%)

*PNIF Messung + Symptomscore nach Lebel

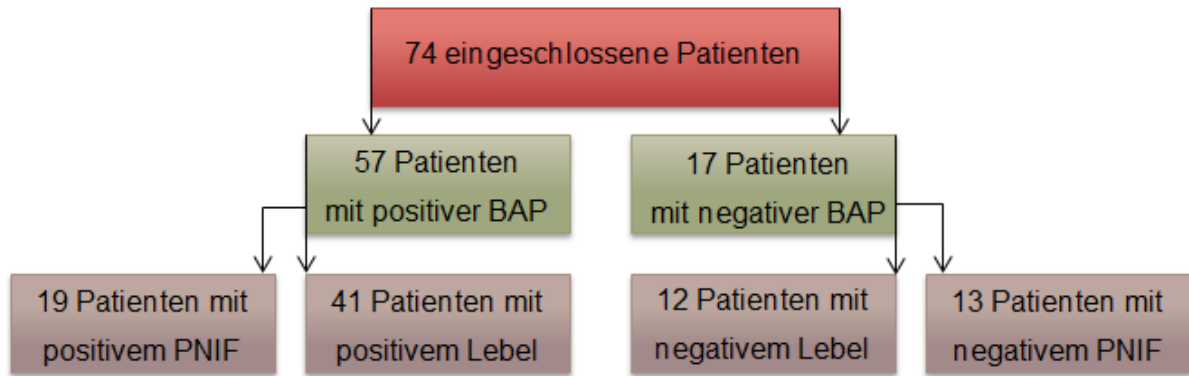


Abb. 6: Übersicht der Studienergebnisse

Die ROC - Analyse zur Bewertung der Güte und zur Optimierung eines Testverfahrens ergab für die Messung des Peak Nasal Inspiratory Flow eine Kurve nahe der Diagonalen und somit nur eine mäßige diagnostische Aussagekraft ähnlich eines Zufallsprozesses mit einer AUC von 0,65 (CI 0,49; 0,79 siehe Abb. 7).

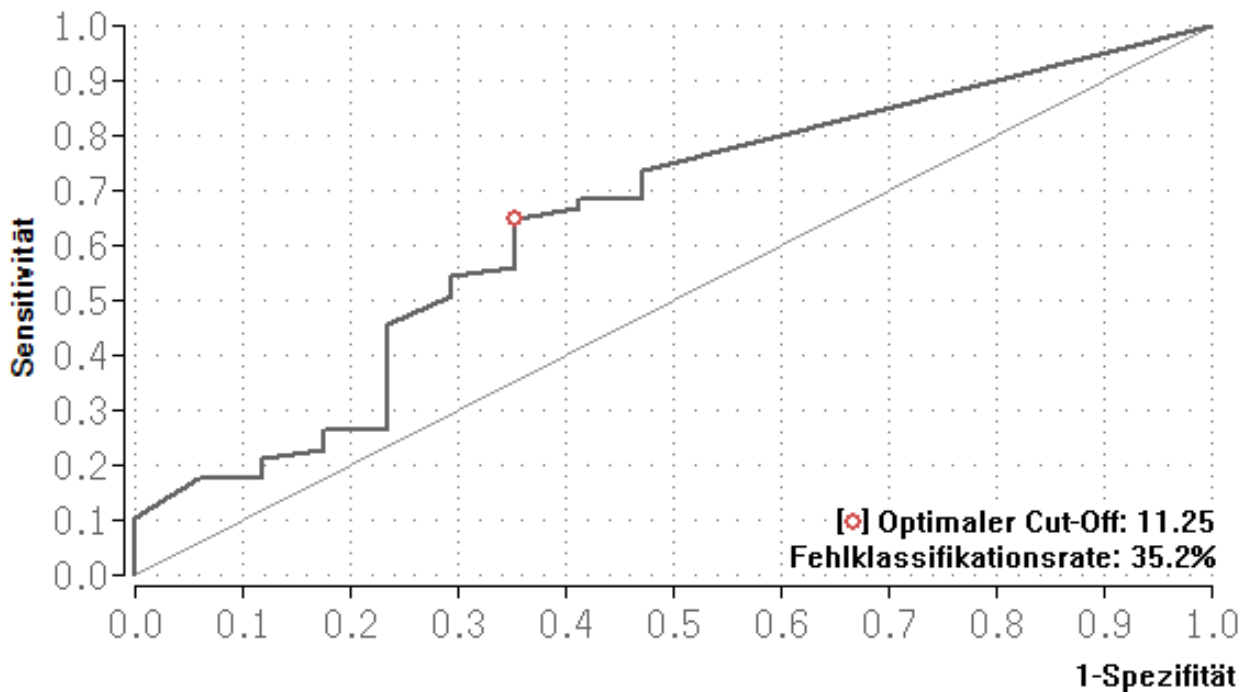


Abb. 7: ROC - Kurve für den Peak Nasal Inspiratory Flow, AUC = 0,65 (CI 0,49; 0,79)

Die Anwendung des Peak Nasal Inspiratory Flowmeter setzt eine körperliche und geistige Reife im Umgang mit dem Messgerät voraus. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Güte des Testverfahrens konnte jedoch nicht gezeigt werden. Die Studie untersuchte Kinder im Altersmedian von 9 Jahren, nur 8 Teilnehmer hatten bereits das 14. Lebensjahr vollendet, sodass ein signifikanter Trend der Altersabhängigkeit, insbesondere in Hinsicht auf das Erwachsenenalter, nicht untersucht werden konnte. Im Vergleich zweier ähnlicher Kohorten mit einem durchschnittlichen Alter von 7,1 vs. 12,3 Jahre (≤ 9 Jahre $n = 45$; ≥ 10 Jahre $n = 29$) und einer ähnlichen Prävalenz wird deutlich, dass eine innerhalb des Kindesalters bezogene Selektion keine wesentliche Testoptimierung mit einer deutlich verbesserten Sensitivität oder Spezifität mit sich bringt (siehe Tabelle 7). Gleiches gilt für das Datum der nasalen Provokation, auch hier zeigte sich wie bei der BAP kein signifikanter Zusammenhang $p = 0,67$ zwischen den Monaten und dem Ausgang des nasalen Testverfahrens (siehe Abb. 8). Trotz Beachtung äußerer Störfaktoren, erlangte der PNIF somit nur eine geringe diagnostische Wertigkeit.

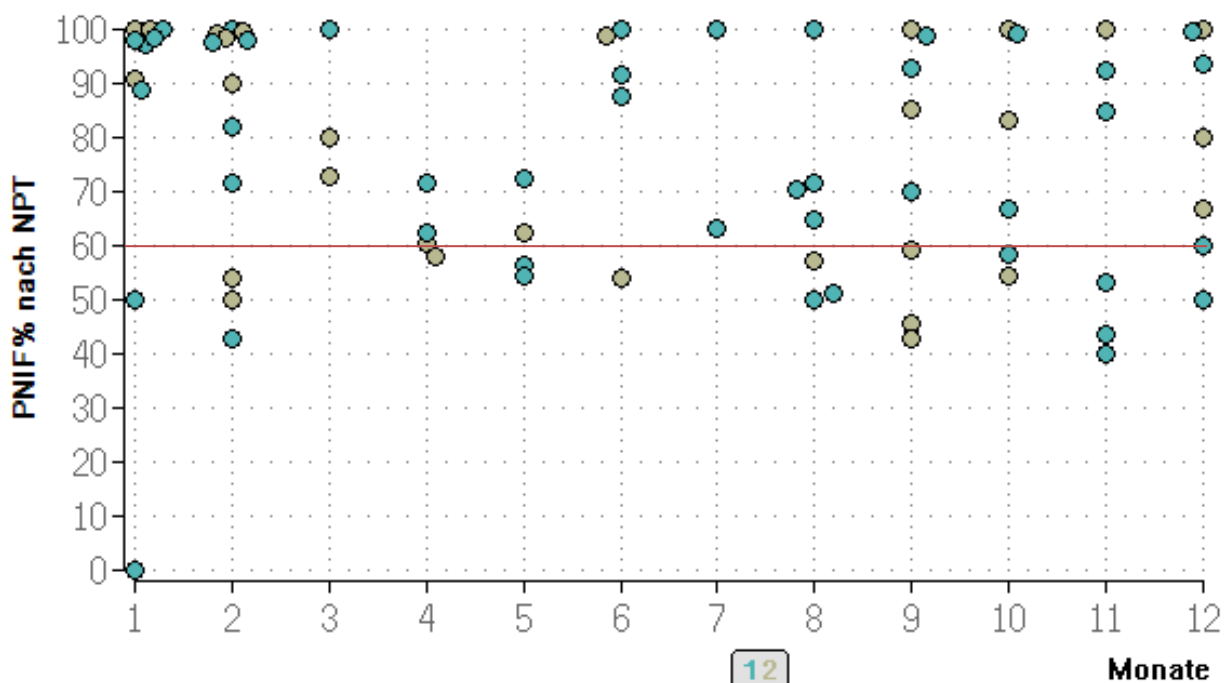


Abb. 8: PNIF % nach NPT dargestellt als Punktediagramm über den gesamten Zeitraum der Studie. Die Farbgebung kodiert darin die Altersverteilung ≥ 10 Jahre (= Cyan) und ≤ 9 Jahre (= Grau).

Tabelle 7: Vergleich zweier Alterskohorten im PNIF Test (CI, 95% Konfidenzintervall)

		Kohorte 1	Kohorte 2
	PNIF n= 74	Ø 7,1 Jahre n = 45	Ø 12,3 Jahre n = 29
Sensitivität	33,3% (CI 21,40%; 47,06%)	28,57% (CI 14,64%; 46,30%)	36,36% (CI 17,20%; 59,34%)
Spezifität	76,47% (CI 50,10%; 93,19%)	70,00% (CI 34,75%; 93,33%)	85,71% (CI 42,13%; 99,64%)
PPV	82, 61% (CI 61,22%; 95,05%)	76,92% (CI 46,19%; 94,96%)	88,89% (CI 51,75%; 99,72%)
NPV	25,49% (CI 14,33%; 39,63%)	21,88% (CI 9,28%; 39,97%)	30,00% (CI 11,89%; 54,28%)
Prävalenz	77,03% (CI 65,79%; 86,01%)	77,78% (CI 62,91%; 88,80%)	75,86% (CI 56,46%; 89,70%)

Im Gegensatz dazu erwies sich der Symptomscore nach Lebel als guter diagnostischer Parameter zur Detektion einer spezifischen Milbenallergie. Im Vergleich zur PNIF Testung ergab die ROC - Analyse eine deutlich höhere Wertigkeit mit einer AUC = 0,7 (CI 0,53; 0,87) und einem optimalen Trennpunkt von 4,5 (siehe Abb. 9). Zu beachten ist bei der Wahl einer treffenden Diskriminanzschwelle der klinische Kontext und die damit verbundene ideale Kombination von Sensitivität und Spezifität. Bei einem definierten Cut-Off ≥ 5 , statt ≥ 6 wie im Studienprotokoll festgelegt, steigt die Sensitivität von 71,93% (CI 58,46%; 83,03%) auf 78,95% (CI 66,1%; 88,62%) und die Spezifität sinkt von 70,59% (CI 44,04%; 89,69%) auf 64,71% (CI 38,33%; 85,79%). Unabhängig von dieser Trennpunktwahl, zeigt der Wilcoxon - Mann - Whitney - Test einen signifikanten Unterschied mit $p = 0,01$ in der zentralen Tendenz der Mediane. Patienten, welche in der BAP ein positives Testergebnis erzielten, erreichten im Median einen Symptomscore von 7, negativ getestete Studienteilnehmer hingegen von 3 (siehe Abb. 10).

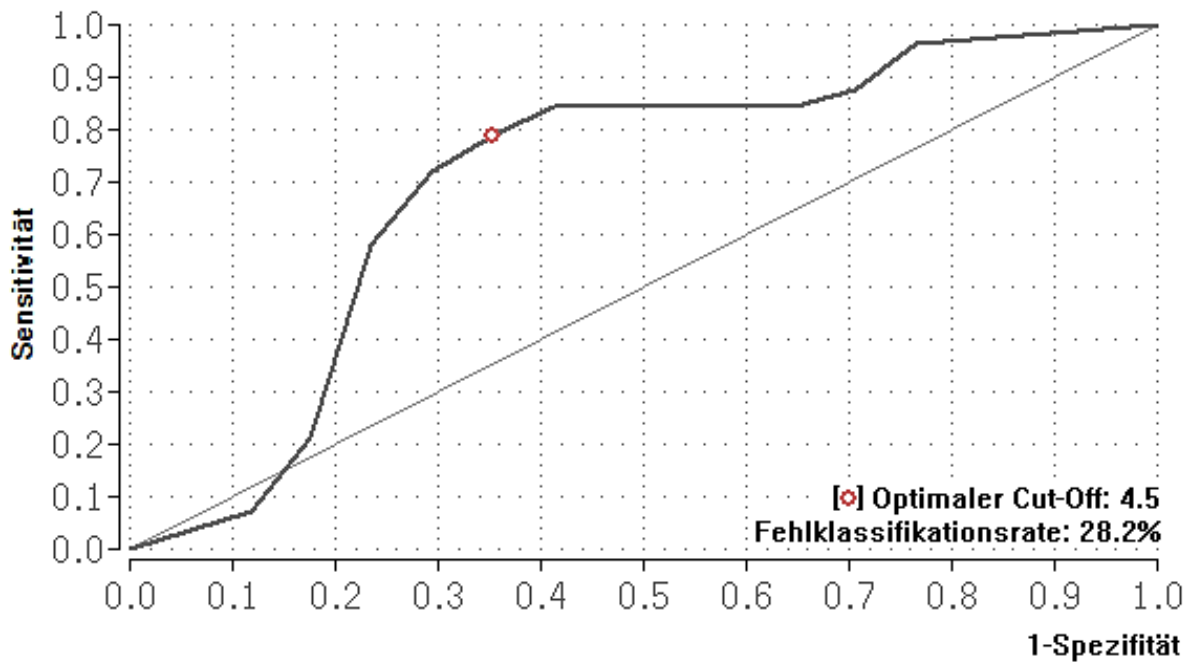


Abb. 9: ROC - Kurve für den Symptomscore nach Label, AUC = 0,7 (CI 0,53; 0,87)

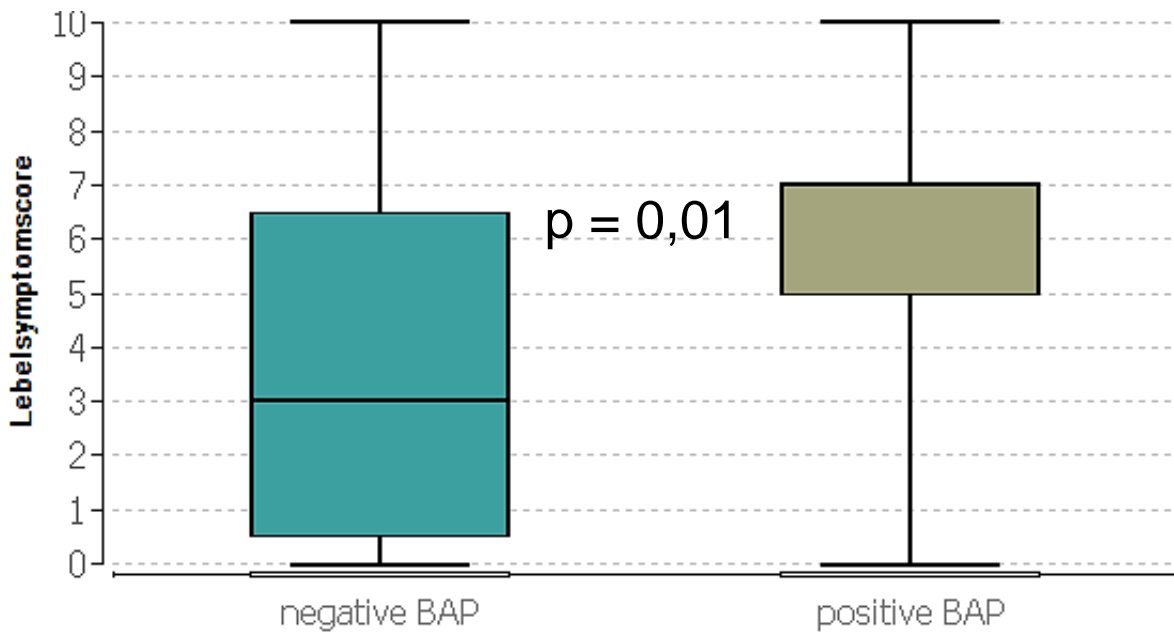


Abb. 10: Box Plot und Quartilen; negative BAP MD = 3 mit $p = 0,01$; positive BAP MD = 7
Vergleich von Patienten mit einer positiven oder negativen BAP im Lebelsymptomscore

Neben dem Endpunkt eines positiven oder negativen Testergebnisses lassen sich weitere Bereiche einer allergischen Reaktion festlegen. Für die nasale Milbenprovokation wurde die Dosis in Allergeneinheiten (AE), die zu einem Symptomscore ≥ 6 führte, wie folgt definiert: 4 - 40 AE hochgradig allergisch, > 40 AE leichtgradig allergisch, > 400 AE negativ. Für die bronchiale Milbenprovokation galt: < 40 AE hochgradig allergisch, > 40 AE leichtgradig allergisch, > 310 AE negativ. Im Cohen´s Kappa Test konnte keine signifikante Übereinstimmung für diese Bereiche ($r = 0,13$; „slight“) mit $p = 0,21$ identifiziert werden. Abseits dieser festgelegten Grenzwerte zeigt auch die Rangkorrelation nach Spearman nur eine sehr schwache negative Beziehung ($r = -0,26$ „poor“; $p = 0,02$) zwischen der $PD_{20}FEV_1$ und dem Lebel - Score (siehe Abb.11)

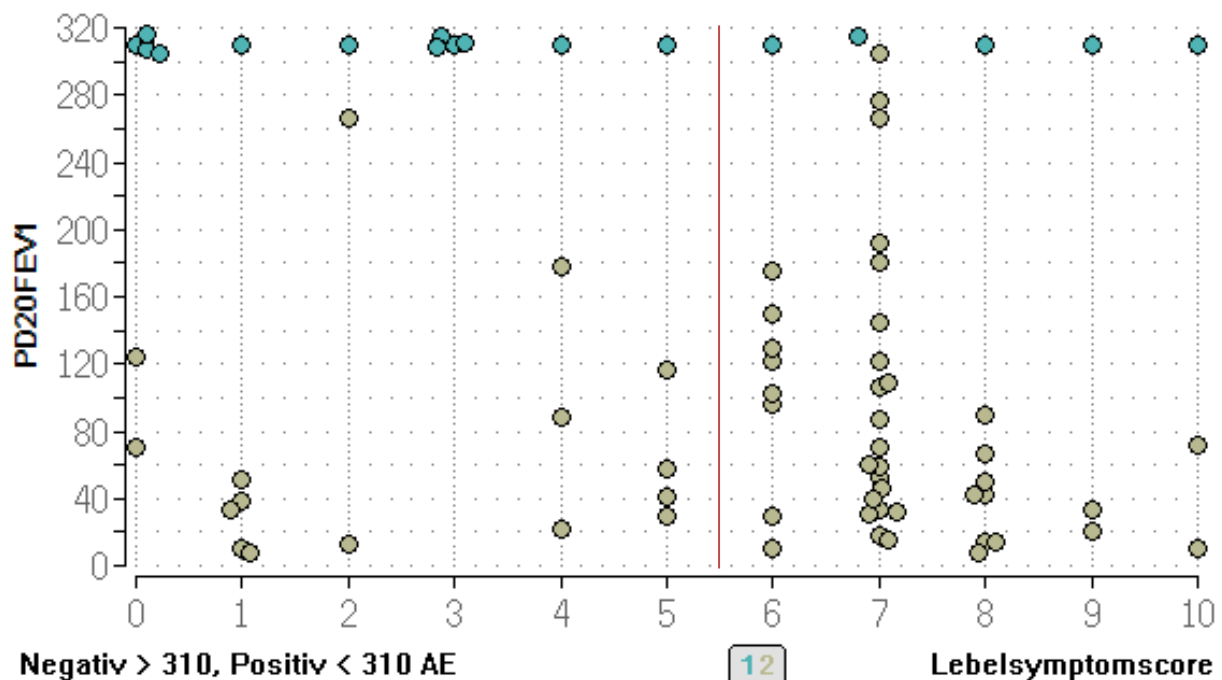


Abb. 11: Vergleich der $PD_{20}FEV_1$ in Allergeneinheiten (AE) mit dem nach Provokation erreichten Lebel symptomscore, dargestellt als Punktediagramm mit $p = 0,02$. Die Farbgebung kodiert darin die Patienten mit einer negativen (= Cyan), sowie einer positiven BAP (= Grau)

3.1.3. Gesamt - IgE und spezifisches IgE - Milbe Dpt. und Dfa.

Bei 57 Patienten konnte eine Blutprobe gewonnen und das Gesamt - IgE (MW±SD; 623 kU/l ± 803kU/l), sowie das spezifische IgE Dpt. (MW±SD; 56,5 kU/l ± 38,1kU/l) und Dfa. (MW±SD; 51,8 kU/l ± 37,7kU/l) bestimmt werden. Von 45 Studienteilnehmern mit einer positiven BAP wiesen 39 ein hohes kumulatives spezifisches IgE > 18 kU/l auf, das bedeutet, im Patienten Serum fanden sich erhöhte IgE Werte für Dpt. oder / und für Dfa. Konnte für beide Hausstaubmilbenarten das spezifische IgE gemessen werden, wurde der höhere Wert gewählt. Mittels ROC - Kurve wurde ein optimaler Cut-Off bei 25,55 kU/l (AUC = 0,72/ CI 0,52; 0,92) ermittelt, wodurch diese Messung eine gute Sensitivität von 86,67% (CI 73,21%; 94,95%) und Spezifität von 66,67% (CI 34,89%; 90,08%) zur Diagnostik einer EAR erreichte (siehe Abb.12). Bei der Analyse zeigte sich wie zu erwarten eine moderate Korrelation zwischen dem kumulativen spezifischen IgE und der PD₂₀FEV₁ (r = 0,42; p = 0,001). Für die Bereiche hochgradig (BAP < 40 AE, RAST ≥ V), leicht (BAP > 40 AE; RAST III + IV) und negativ (BAP > 310 AE, RAST ≤ II) konnte im Cohen's Kappa Test ebenfalls signifikant (p = 0,0003) eine moderate Korrelation (r = 0,43) zwischen der EAR und dem kumulativem spezifischen IgE ermittelt werden.

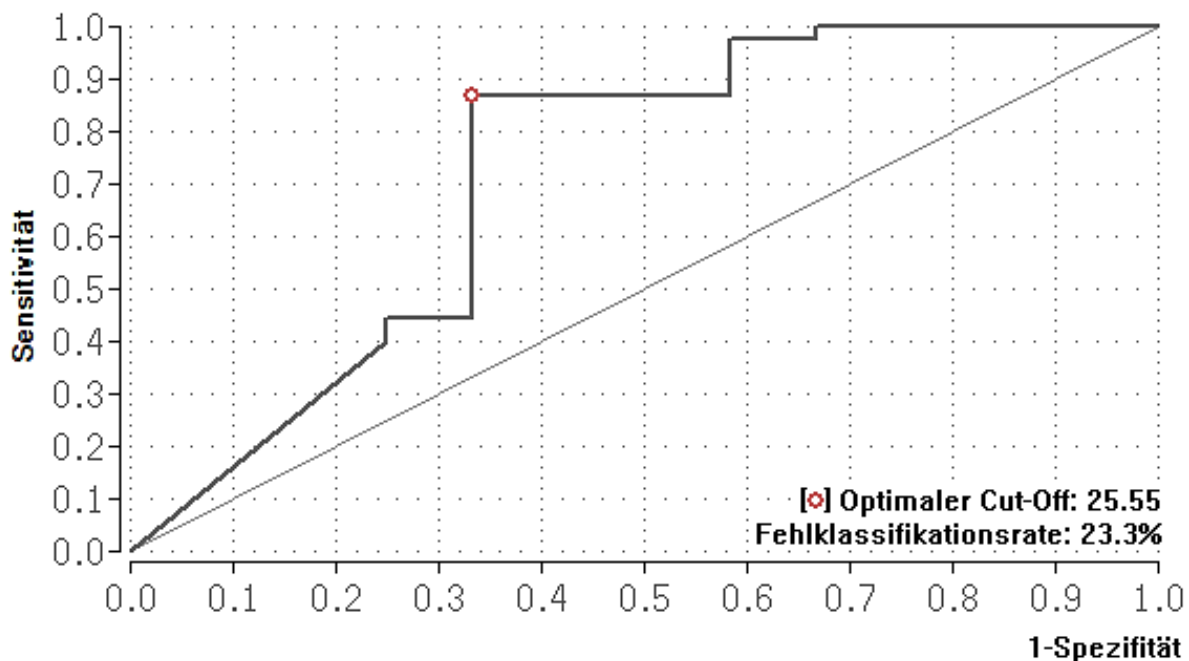


Abb. 12: ROC - Analyse für das kumulative spez. IgE Milbe; AUC = 0,72 (CI 0,52; 0,92)

Die Korrelation für das spezifische IgE Dpt. wurde als ausreichend („fair“ $r = 0,39$ $p = 0,0009$) bewertet, gleiches gilt für das spezifische IgE Dfa. ($r = 0,38$ $p = 0,002$). Im Vorfeld war davon auszugehen, dass ein hoher IgE Wert ebenfalls mit einem hohen Scorewert nach Lebel einhergeht. Eine solche Übereinstimmung konnte sich nicht bewahrheiten ($r = 0,15$ $p = 0,28$). Dennoch stellt sich die Frage, ob die Bestimmung der spezifischen Antikörper den prädiktiven Wert des nasalen Testverfahrens verbessert. Selektioniert man von den $n = 74$ Patienten, nur solche mit einem hohen kumulativ spezifischen IgE > 18 kU/l mit $n = 45$, lässt sich kein diagnostischer Vorteil erkennen, der eine spezifische IgE Bestimmung als Selektionsparameter vor Durchführung einer nasalen Provokation gegenüber der alleinigen Messung des kumulativen spezifischen IgE rechtfertigt (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Vergleich der Aussagekraft des Symptomscore nach Lebel in einer IgE (>18 kU/l) selektionierten Kohorte (* für $>25,5$ kU/l steigt die Spezifität bei gleichbleibender Sensitivität)

	Kumulatives Spez. IgE Milbe (>18 kU/l)	Unselektionierter Lebel - Score (Gesamte Kohorte)	IgE Selektionierter Lebel - Score (≥ 6 im Score + >18 kU/l)
Anzahl	n = 57	n = 74	n = 45
Sensitivität	86,67 % (CI 73,21%; 94,95%)	71,93 % (CI 58,46%; 83,03%)	74,36 % (CI 57,87%; 86,96%)
Spezifität	50 % / 66,67 %* (CI 21,09%; 78,91%)	70,59 % (CI 44,04%; 89,69%)	83,33 % (CI 35,88%; 99,58%)
PPV	86,67 % (CI 73,21%; 94,95%)	89,13 % (CI 76,43%; 96,38%)	96,67 % (CI 82,87%; 99,92%)
NPV	50,00 % (CI 21,09%; 78,91%)	42,86 % (CI 24,46%; 62,82%)	33,3 % (CI 11,82%; 61,62%)

3.1.4. Fragebogen Score Rhinokonjunktivitis (RQLQ)

Anhand des Patientenfragebogens zur Lebensqualität von Jugendlichen mit Rhinokonjunktivitis (AdoIRQLQ), German Version © 1992 QOL Technologies Ltd. ermittelten wir einen weiteren klinischen Score. Die Patienten wurden gebeten mithilfe von 25 Fragen ihre nasalen und konjunktivalen Beschwerden, die innerhalb der vergangenen Woche vor der Testung in unserer Klinik aufgetreten sind, in einer numerischen Rating - Skala einzustufen. Die angegebenen Bereiche der Beschwerdesymptomatik wurden ebenso wie die Reaktionsschwere der BAP in negativ (≤ 25 Punkte), leichtgradig (26 - 75 Punkte) und hochgradig (≥ 76 Punkte) eingeteilt. 36 der 74 befragten Patienten gaben dabei mäßige Beschwerden an, 31 Patienten fühlten sich nur gering bis gar nicht beeinträchtigt und sieben Teilnehmer klagten über starke Symptome und Einbußen der Lebensqualität (MD \pm SD; $32,5 \pm 25,8$). Mithilfe des Wilcoxon - Mann - Whitney Tests (siehe Abb.13) zeigte sich ein signifikanter ($p = 0,02$) Unterschied in den Medianen der Fragebögen von Patienten mit einem positiven Lebel - Score (MD: 35,0 Punkte) und einer negativen nasalen Provokationstestung (MD: 22,5 Punkte).

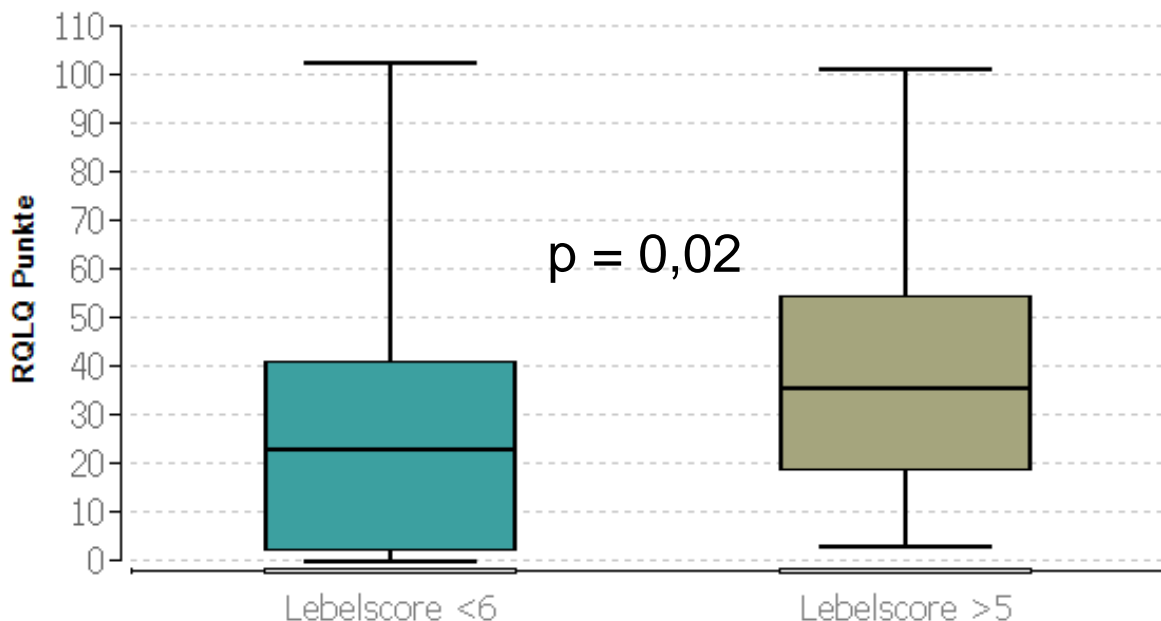


Abb. 13: Vergleich von RQLQ und Symptomscore nach Lebel; Box Plot und Quartilen $p = 0.02$

Ein solcher Zusammenhang ließ sich zwischen dem Goldstandard einer bronchialen Allergenprovokation und dem RQLQ nicht bestätigen ($p = 0,62$; MD: 39 bzw. 32), gleichwie eine Optimierung der Trennpunkte mittels ROC - Kurve zwar für > 44 Punkte im RQLQ abgeschätzt wurde, eine Berechnung jedoch mit einer AUC von 0,54 (CI 0,37; 0,70) nicht möglich war.

3.1.5. Exhalierendes Stickstoffmonoxid (eNO)

Bei 62 von 74 Studienteilnehmer konnte vor der BAP das eNO gemessen werden. Dabei erwiesen sich die ermittelten eNO Werte als guter Prädiktor für einen Abfall $> 20\%$ der FEV_1 in der bronchialen Milbenprovokation. Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied der Mediane im Vergleich der positiv (MD: 32 ppb) bzw. negativ (MD: 9 ppb) getesteten Patienten mit $p = 0,001$ (siehe Abb. 14). Die errechnete Sensitivität bzw. Spezifität variierte dabei stark durch die Wahl des optimalen Cut - Offs (siehe Tabelle 9), der mittels ROC - Analyse bei 10 ppB lag (AUC = 0,78 / CI 0,65; 0,92 siehe Abb.15). Für den nasalen Symptomscore zeigte das eNO keinen prädiktiven Wert, eine signifikante Korrelation konnte ebenfalls nicht festgestellt werden ($p > 0,6$).

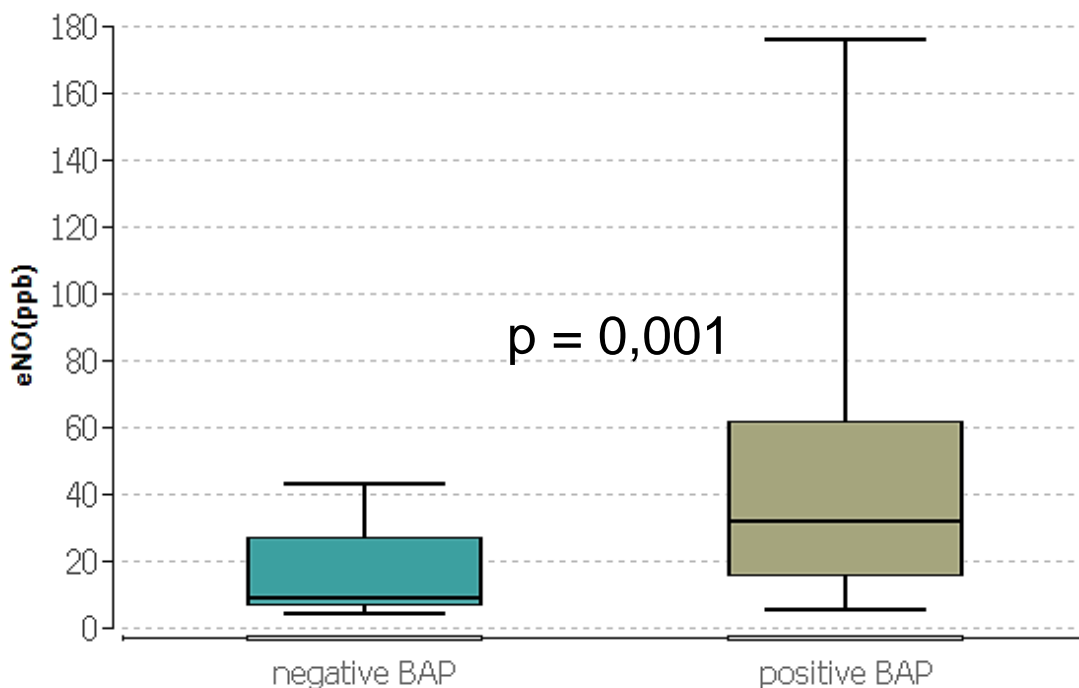


Abb. 14: Vergleich des eNO bei positiver bzw. negativer BAP; Box Plot und Quartilen $p = 0,001$

Tabelle 9: Vergleich der Aussagekraft des exhalieren Stickstoffmonoxid mit verschiedenen Trennpunkten gemessen am Goldstandard der BAP (CI, 95% Konfidenzintervall)

eNO	≥10ppB	≥28ppB	≥ 42ppB
Sensitivität	91,84% (CI 80,40%; 97,73%)	59,18% (CI 44,21%; 73,0%)	44,90% (CI 30,67%; 59,77%)
Spezifität	53,85% (CI 25,13%; 80,78%)	76,92% (CI 46,19%; 94,96%)	92,31% (CI 63,97%; 99,81%)
PPV	88,24% (CI 76,13%; 95,56%)	90,62% (CI 74,98%; 98,02%)	95,65% (CI 78,05%; 99,89%)
NPV	63,64% (CI 30,79%; 89,07%)	33,33% (CI 17,29%; 52,81%)	30,77% (CI 17,02%; 47,57%)

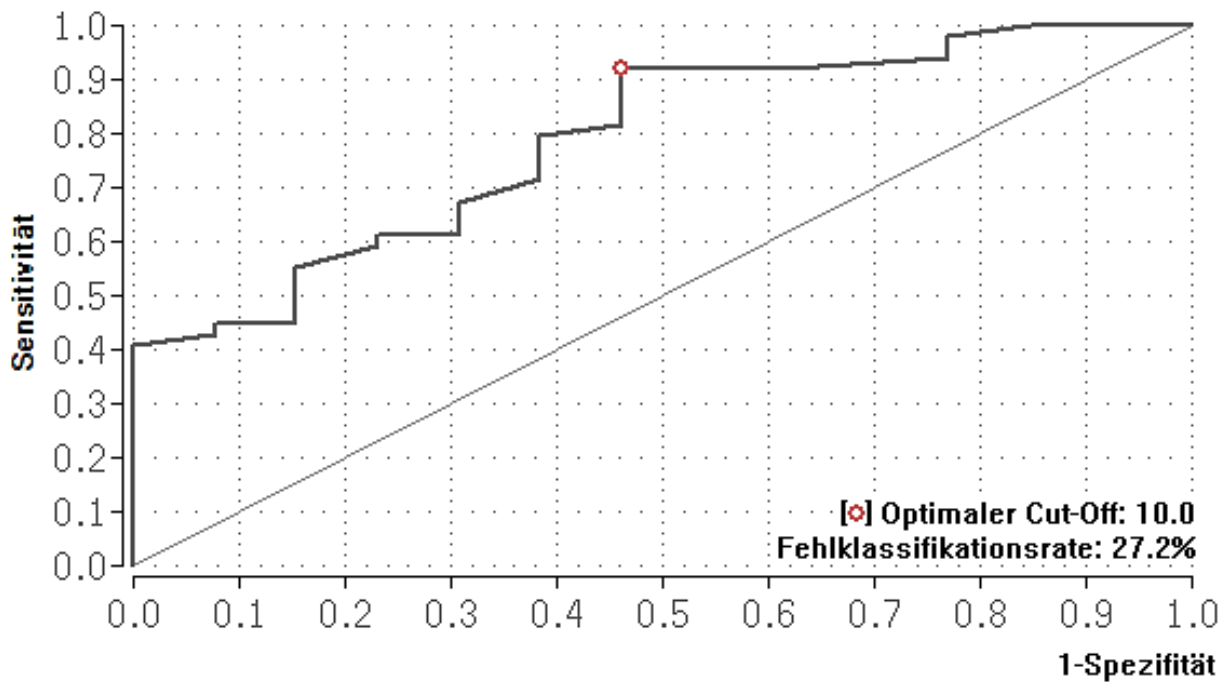


Abb. 15: ROC - Analyse für das exhalierete Stickstoffmonoxid; AUC = 0,78 (CI 0,65; 0,92)

4. Diskussion

Ziel unserer Studie war es, die gut standardisierte und etablierte bronchiale Milbenprovokation mit der nasalen Provokationstestung zu vergleichen^{17, 24, 25, 45}. Wie anhand einiger Studien belegt und durch eigene Beobachtungen bestätigt, birgt die BAP die potenzielle Gefahr einer schweren asthmatischen Spätreaktion mit schweren bronchialen Obstruktionen^{12, 25, 31}. Diese Risiken und die technischen Voraussetzungen für eine solche Testung erfordern die Durchführung der BAP in spezialisierten Zentren mit gut ausgebildeten Untersuchern^{12, 26, 37, 53}.

Anlass zur Planung der Studie gab die Fragestellung, ob die NPT eine günstige Alternative oder additive Methode im Diagnostikalgorithmus zur Klärung der klinischen Relevanz einer Hausstaubmilbensensibilisierung bei Patienten mit Asthma bronchiale darstellen könnte, insbesondere vor Beginn einer SIT. Die NPT als ein unkomplizierteres und kostengünstiges Testverfahren, in der vorliegenden Studie bestehend aus dem Symptomscore nach Lebel und dem inspiratorischen nasalen Spitzenfluss mittels Peak Nasal Inspiratory Flowmeter (PNIF) von In-Check by Clement Clark, zeichnet sich nicht nur durch eine Risikoreduktion für den Patienten aus, sondern bietet eine flächendeckendere Verfügbarkeit⁵⁴.

Die Frage, inwieweit es möglich ist, eine nasale Provokation mittels PNIF und Lebel - Score standardmäßig in der Pädiatrie als Prädiktor für ein durch Hausstaubmilben - getriggertes allergisches Asthma einzusetzen, konnte diese Arbeit erstmals anhand von 74 Patienten evaluieren.

Darüber hinaus wurde mittels weiterer, bereits anerkannter Prädiktoren (Spezifisches Serum - IgE, eNO, RQLQ Fragebogen) überprüft, inwiefern eine bronchiale Frühreaktion prognostiziert werden kann und um anhand dieser Parameter Patientengruppen zu identifizieren, für welche die NPT eine hohe diagnostische Aussagekraft aufweist.

4.1. Vergleich der nasalen vs. bronchialen Allergenprovokation

Eine der größten Herausforderungen und zugleich wichtigsten Voraussetzungen zur Durchführung der bronchialen Milbenprovokation stellt die Gewährleistung der Patientensicherheit dar. In unserer Studie wiesen zwei der 157 untersuchten Patienten eine außerordentlich starke Spätreaktion (LAR) auf, sodass sich eine Patientin mit einem Abfall des $FEV_1 > 68\%$ in stationäre Behandlung begeben musste. Weiterhin begründeten vier Patienten ihr fehlendes Einverständnis für eine nasale Provokation und ihren damit verbundenen Studienausschluss mit der belastenden bronchialen Allergenprovokation und der durch die Testung erlebten Atemwegsobstruktion. Trotz der Tatsache, dass sich während unseres Diagnostikalgorithmus keines der Kinder in einer ernsthaften medizinischen Notfallsituation befand, ist die Gefahr einer schweren Spätreaktion bei Patienten mit Asthma gut bekannt und gefürchtet^{25, 31, 32, 53}. In der Dissertation von Frau Reinmüller aus unserer Arbeitsgruppe kam es in 91% der Fälle zu einer Spätreaktion²⁵.

Warner et al. 1976 provozierte 69 Kinder mit HDM und bis zu 73% wiesen eine signifikante LAR auf. Andere Untersuchungen beobachteten wesentlich seltener eine LAR. Je nach Patientenpopulation und der Schwere des Asthma bronchiale finden sich unterschiedliche Angaben zum Auftreten einer Spätreaktion, die im Vergleich zur Frühreaktion häufig mit einem stärkeren Abfall der FEV_1 einhergeht. Im Durchschnitt wiesen mindestens 50% der positiv getesteten Patienten eine LAR auf^{12, 53, 55}. Dennoch sind schwere bronchiale Symptome, wie auch in unsere Studie beobachtet, nur in Einzelfällen beschrieben und meist mittels symptomatischer Therapie gut beherrschbar. Aus diesem Grund gilt die BAP, trotz der von ihr ausgehenden potentiellen Gefahr einen Asthmaanfall auszulösen, als sicher und kann erfolgreich in der Pädiatrie eingesetzt werden, vorausgesetzt, sie wird in spezialisierten Zentren durchgeführt^{12, 25, 53}. Seit langem ist die Koexistenz zwischen Asthma bronchiale und Rhinitis bekannt, bis zu 85% der Asthmatiker leiden ebenfalls an rhinitischen Beschwerden^{38, 40, 41, 56}.

Da die nasale und bronchiale Mukosa Teile eines gemeinsamen Atemweges darstellen, ist gleichfalls von einer gemeinsamen Genese von Asthma bronchiale und Rhinitis auszugehen^{39, 57 - 60}. Gaga et al. 2000 konnte anhand von 27 Nasenschleimhautbiopsien nachweisen, dass Asthmatiker im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine signifikant höhere Infiltration von Eosinophilen in der nasalen Mukosa aufweisen, unabhängig davon, ob der Patient selbst subjektiv unter rhinitischen Beschwerden leidet oder nicht⁶¹. Diese Beobachtung wurde von Braunstahl et al. 2003 bestätigt, darüber hinaus konnte er jedoch keine strukturellen Veränderungen der nasalen Mukosa feststellen²³.

Auf diesen Erkenntnissen basierend, dass sich die gleichen Entzündungszellen sowohl auf der Nasenschleimhaut als auch in den Bronchien präsentieren, lässt sich die nasale Allergenprovokation als Surrogatmarker einer bronchialen Mukosareaktion in Betracht ziehen^{62 - 64, 65}. Dieser Fragestellung folgend, untersuchte Baki et al. 1995 25 Kinder mit asthmatischen Beschwerden und einer nachgewiesenen Sensibilisierung gegen *Dermatophagoides pteronyssinus*. Im Unterschied zu unserer Studie verwendete er zur Durchführung der nasalen Provokation nicht den inspiratorischen, sondern den expiratorischen nasalen Spitzenfluss (PNEF). Er kam zu der Erkenntnis, dass sich die NPT, unabhängig von rhinitischen Beschwerden in der Vergangenheit, als ein zuverlässiger Test in der Diagnostik eines allergisch getriggerten Asthma bronchiale erweist. Jedoch wurden die Testergebnisse nicht anhand einer BAP evaluiert, sondern mittels positivem RAST bzw. Pricktest festgelegt. Somit ist nicht sicher bewiesen, inwiefern sich der PNEF als Prädiktor für eine positive BAP eignet, bzw. sich eine bronchiale Allergenprovokation durch eine nasale Testung erübrigt^{54, 65}.

Dennoch bewertete Baki die NPT als eine einfache, sichere und nützliche Alternative. Es besteht Einigkeit darüber, dass im Vergleich zur BAP die Gefahr bronchialer Symptome sehr gering ist. Nur in sehr seltenen Fällen wurde aufgrund einer fehlerhaften Anwendung die Inhalation der nasalen Provokationslösung beschrieben. Somit ist die NPT besonders für Asthmatiker geeignet^{53, 54, 65 - 68}. Entsprechend zeigte keiner unserer 74 Patienten während oder im Anschluss an die NPT obstruktive Atemwegssymptome.

Die NPT ist nicht nur ein diagnostisches Werkzeug in der Allergologie, sondern dient ebenfalls zur Therapiekontrolle und innerhalb von Studien zur Klärung pathophysiologischer Mechanismen. Dennoch ist die NPT wenig standardisiert, es gibt große Unterschiede sowohl im technischen Equipment, als auch in der Bewertung klinischer Symptomscores^{48, 53}. Dies erschwert die Evaluation der NPT im Vergleich mit anderen Arbeitsgruppen. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf dem Symptomscore nach Lebel und dem Peak Nasal Inspiratory Flow. Wir fanden für den Symptomscore eine ausreichende Sensitivität von 71,9% bei einer Spezifität von 70,6 %, damit erwies er sich als guter Prädiktor für eine Frühreaktion in der BAP. Oldenbeuving et al. 2005 ging der Frage nach, ob eine NPT bei Patienten mit Hausstaubmilbenallergie überhaupt möglich sei, da eine ganzjährige Allergenexposition womöglich kein eindeutiges Testergebnis zulässt. Dabei wurde unter Verwendung des Symptomscore nach Lebel signifikant gezeigt, dass auch bei perennialen Allergenen eine gezielte klinische Symptomatik mittels NPT induziert werden kann. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen schlussfolgerte Oldenbeuving, dass der Symptomscore nach Lebel ein geeignetes Werkzeug zur Evaluation rhinitischer Symptome darstellt⁷².

Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Lebel et al. 1988. Die Autoren konnten eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl bzw. Ausprägung von klinischen Symptomen und der Freisetzung von Entzündungsmediatoren in der Schleimhaut nachweisen⁶⁹. Für einen Symptomscore nach Lebel von fünf fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Freisetzung von Prostaglandin D und den nasalen Symptomen. Bei wiederholten Provokationen bestätigte sich dieser genannte Grenzwert, da reproduzierbar zum Erreichen dieser Schwelle ähnliche Allergendosen nötig waren. Für Histamin, ebenfalls ein Entzündungsmediator, konnte im Gegensatz zum Prostaglandin D eine solche Korrelation erst für einen Symptomscore ab sechs beobachtet werden. Hieraus erklärt sich die häufig diskutierte Frage, ob ein Symptomscore nach Lebel mit fünf oder sechs als positiv angesehen werden sollte. Unsere Ergebnisse der ROC - Analyse in der vorliegenden Arbeit stützen diesen Schwellenwert ≥ 5 mit einer AUC $> 0,7$ (CI 0,53; 0,87) und einem optimalen Trennpunkt von 4,5. Dies zeigten auch die Mediane zwischen den in der BAP

als positiv und negativ eingestuften Patienten. So erreichten gesunde Studienteilnehmer im Median einen Scorewert von 3, dem gegenüber wurden erkrankte Kinder und Jugendliche mit einem Scorewert von 7 identifiziert. Neben Lebel et al. 1988 konnte auch De Graaf - In't Veld et al. 1995 eine Übereinstimmung zwischen der Höhe an Entzündungsmediatoren und den ermittelten Werten im Lebel - Score nachweisen⁷⁰. Die genannte Arbeitsgruppe untersuchte bei 24 Hausstaubmilbenallergikern, inwiefern sich rhinitische Beschwerden durch eine zweiwöchige Therapie mit Fluticasonpropinat reduzieren. Zu diesem Zweck wurden die Symptome mithilfe des Symptomscore nach Lebel und einer nasalen Lavage bis zu 9,5 h im Anschluss an die Milbenprovokation dokumentiert. Als Marker für Mastzellen und eosinophile Granulozyten dienten Tryptase und ECP in der Spülflüssigkeit. Diese Entzündungsmediatoren korrelierten mit den Scorewerten nach Lebel und zeugen somit von einer guten Testvalidität.

Trotz der gegenwärtigen Forschungsmeinung eines gemeinsamen Atemweges von nasaler und bronchialer Mukosa muss jedoch bedacht werden, dass sich die bisher genannten Untersuchungen primär mit der Diagnostik einer Rhinitis beschäftigt haben und somit nur indirekte Aussagen über den Symptomscore nach Lebel als Prädiktor einer bronchialen EAR zulassen. Dies prüfte Inseon S. Choi et al. 2017 in der Studie „Usefulness of House Dust Mite Nasal Provocation Test in Asthma“²². Die Arbeitsgruppe untersuchte 41 männliche Hausstauballergiker im Alter von 19 - 28 Jahren mittels bronchialer und nasaler Milbenprovokation. Trotz der Gemeinsamkeiten zur unserer Studie wurde jedoch weder ein standardisierter Symptomscore noch ein objektives rhinomanometrisches Messverfahren verwendet. Aufgrund inkonsistenter Daten mussten die Ergebnisse einer akustischen Rhinomanometrie von dieser Studie ausgeschlossen werden. Eine positive Reaktion in der nasalen Milbenprovokation wurde für einen Cutoff - Wert ≥ 2 definiert, dazu erfragten sie nachstehende Symptome: Rhinorrhoe, Niesen, sowie Juckreiz der Nase. Jedes Symptom wurde in folgende Kategorien eingestuft: 0 = nicht vorhanden; 1 = milde / moderate Ausprägung; oder 2 = starke Beeinträchtigung, sodass ein maximaler Wert von 6 erreicht werden konnte. Ungeachtet dieser reduzierten Testversion fanden sie, im Gegensatz zum Pricktest, eine signifikante

Korrelation zwischen der NPT und dem maximalen FEV₁ - Abfall während der bronchialen Milbenprovokation. Aus diesem Grund bewerteten Choi et al. 2017 die NPT bei jungen Asthmatikern anhand eines klinischen Scores als wertvollen Prädiktor für die EAR im Rahmen einer BAP. Die Autoren kamen zur Schlussfolgerung, dass die BAP durch eine NPT ersetzt werden kann, dazu berufen sie sich auf eine Spezifität von 100%, bei einer mangelhaften Sensitivität von 37,5%. Diese Schlussfolgerung ist jedoch kritisch zu hinterfragen, insbesondere ob neben einem fraglich validen Studiendesign auch eine ausreichend große Kohorte gewählt wurde (26 positiv und 15 negativ getesteten Patienten mittels BAP).

Abseits dieser Einwände, ist eine wichtige Feststellung von Choi et al., dass die Handhabung einer nasalen Milbenprovokation und die Erfassung der klinischen Symptome mittels Scorewert eine einfache und sichere Testmethode ist. Dies deckt sich gut mit unserer Erfahrung. Alle 74 eingeschlossenen Studienteilnehmer im Alter von 5 bis 17 Jahren zeigten keinerlei Schwierigkeit bei der Erhebung des Symptomscore nach Lebel. Im Gegensatz zum Peak Nasal Inspiratory Flow Meter erfordert die Aufzeichnung klinischer Symptome nur wenig Mitarbeit und ist unabhängig von dem Ausgangs - FEV₁. Dies ist für pädiatrische Patienten mit einem diagnostizierten Asthma bronchiale von besonderer Bedeutung.

Die gute Praktikabilität bei gleichzeitig geringen Kosten wurde ebenfalls von Jean et al. 1998 beschrieben⁷¹. In dieser Studie wurden 106 Kinder in einem Medianalter von 9,3 Jahren zur nasalen Milbenprovokation rekrutiert (vgl. mittleres Alter der vorliegenden Studie 9,1 Jahre). Überprüft wurden die Aussagekraft der posterioren Rhinomanometrie, der nasalen Zytologie, sowie die Erhebung klinischer Symptome in der Früh- und Spätreaktion. Bezogen auf die Frühreaktion kam die Arbeitsgruppe zu der Schlussfolgerung, dass insbesondere die Anzahl des Niesens und die Stärke der Rhinorrhoe wichtige Marker der nasalen Sofortreaktion sind und zusätzlich zur posterioren Rhinomanometrie mitbeurteilt werden sollten. Begründet wurde dies in der Annahme, dass die Beschwerden wie Niesen und Rhinorrhoe zeitlich bereits vor der nasalen Obstruktion auftreten. Als guter Prädiktor einer Spätreaktion erwies sich ebenfalls die Bestimmung der Eosinophilen im Nasensekret⁷¹. In

diesem Zusammenhang muss einschränkend genannt werden, dass im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine mögliche Spätreaktion nach nasaler Allergenprovokation nicht erfasst wurde, dies aber möglicherweise ein Einflussfaktor auf die Testgüte der NPT als Prädiktor der BAP darstellen könnte.

Neben den bisher genannten Vorzügen des Symptomscores nach Lebel sind mögliche Schwächen und Einschränkungen von weitergehendem Interesse. Prinzipiell war die Interviewsituation mit der Frage nach den 4 Hauptsymptomen (Niesen, Rhinorrhoe, nasale Obstruktion, Juckreiz) auch für kleine Kinder leicht zu bewältigen. Erwähnt werden sollte jedoch, dass sowohl mit den Patienten als auch mit den Eltern wiederholt Verständnisschwierigkeiten mit dem Begriff posteriore Rhinorrhoe bzw. hinteres Naselaufen entstanden. Abhilfe konnte meist mittels Inspektion des Rachenraumes geschaffen werden. Darüber hinaus kritisierte Oldenbeuving et al., dass im Symptomscore nach Lebel keine individuellen Symptome gewichtet werden können⁷². Dagegen ist einzuwenden, dass Lebel et al. in der Entwicklung des Scores alle klinisch relevanten Symptome, die in Zusammenhang mit einer Allergenprovokation auftreten können, differenziert erfasste und ihren prozentualen Rang in seine Bewertung miteinfließen ließ⁶⁹. Zudem konnten wir während unserer Testung keine weiteren Beschwerden der Studienteilnehmer beobachten, die durch den Lebel - Score nicht erfasst worden wären.

Ein weiterer Aspekt unserer Studie war die Übereinstimmung zwischen dem Symptomscore nach Lebel und der BAP für verschiedene Bereiche, abgestuft in negative, leichtgradige und hochgradige allergische Reaktionen. Hier zeigte sich jedoch im Kappa Test kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,21$; $r = 0,13$ „slight“). Von der Hypothese ausgehend, dass die Bereiche (BAP < 40AE, > 40AE, > 310 AE und NPT < 40 AE, > 40 AE, > 400 AE) möglicherweise nicht treffend gewählt wurden, konnte jedoch auch mittels Rangkorrelation nach Spearman nur eine sehr schwache Beziehung ($p = 0,02$, $r = 0,26$ „poor“) identifiziert werden. Diese Diskrepanz zwischen einer guten Sensitivität und Spezifität, bei gleichzeitig schwacher Übereinkunft für drei verschiedene Reaktionsstufen, lässt sich möglicherweise durch die unterschiedliche Empfindlichkeit der bronchialen und nasalens Mukosa begründen.

Grosclaude et al. postulierte in diesem Zusammenhang bereits 1985, dass bei Patienten mit Asthma und Rhinitis eine nasale Provokation mithilfe der anterioren Rhinomanometrie eine BAP nicht ersetzen kann, da es bedeutende Unterschiede in der Sensitivität und Reaktivität der nasalen und bronchialen Schleimhaut gibt ⁷³. 2015 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Sorbello eine Studie über die Sekretion von nasalem und bronchialem IL - 17 bei schweren Asthmatikern ⁷⁴. Die Rolle dieses proinflammatorischen Zytokins ist dabei noch nicht abschließend geklärt, es wird jedoch insbesondere mit schwerem Asthma assoziiert. Sie fanden dabei signifikante Korrelationen sowohl zwischen der Höhe des nasal und bronchial gemessenen IL - 17 als auch zwischen der Höhe des IL - 17 und dem Auftreten von Exazerbationen, sowie dem Abfall der FEV₁%. Sorbello kam zu dem Ergebnis, dass die nasale Zytologie in engem Zusammenhang mit der bronchialen Entzündung steht und aus diesem Grund die Nase als diagnostischer Spiegel der Bronchien dienen kann. Dennoch zeigte er, dass die nasale und bronchiale Mukosa nicht identisch sind z.B. in der Anzahl der neutrophilen Granulozyten.

Als zweites Werkzeug zur Erfassung der nasalen Reaktion nach Milbenprovokation diente uns der Peak Nasal Inspiratory Flow (PNIF). Dieser Test wurde in der Literatur vielfach beschrieben, wenn auch nur selten im Vergleich zur bronchialen Allergenprovokation. Als besonderer Vorteil dieser Testung wurde sehr häufig genannt, dass es eines der einfachsten, schnellsten und preiswertesten Verfahren zur Messung der nasalen Obstruktion darstellt und darüber hinaus ambulant durchführbar ist ^{48, 60, 75 - 80}. Unterschiedliche Angaben finden sich zur Sensitivität und Spezifität, sowie zur Vergleichbarkeit zwischen PNIF und der aktiven anterioren Rhinomanometrie. Bei Erwachsenen wird die Sensitivität zur Detektion einer relevanten nasalen Obstruktion zwischen moderaten 65% und guten 87% angegeben, gleichwie die Spezifität zwischen schwachen 52% und guten 80% schwankt ^{78, 81 - 83}. Eine signifikante Korrelation wurde zur aktiven anterioren Rhinomanometrie (ARR) nachgewiesen ^{48, 84 - 86}. Bermüller et al. 2008 untersuchte 40 gesunde Studienteilnehmer und 53 Patienten mit symptomatischer nasaler Deformität. Der Vergleich beider Testergebnisse aus PNIF und aktiver anteriorer Rhinomanometrie ergaben eine gute Übereinstimmung in der Sensitivität

(77% ARR, 66% PNIF) und Spezifität (80% ARR, 80% PNIF) ⁸¹. Aus diesen Ergebnissen muss gefolgert werden, dass ca. 25% aller relevanten nasalen Deformitäten mittels PNIF nicht detektiert werden und beispielsweise ein negatives Testergebnis keinesfalls eine positive Reaktion nach Allergenprovokation ausschließt ⁸¹. Diese Feststellung hat große Bedeutung für unsere Studie, da eine indirekte Aussage des PNIF für die EAR einer BAP, eine hohe Zuverlässigkeit zur Detektion einer nasalen Obstruktion voraussetzt. Wird jeder vierte Patient durch den PNIF nicht erfasst, so verschlechtert sich in hohem Maße sein prädiktiver Wert für unsere Untersuchung. Dies ist ein erster Erklärungsansatz dafür, warum der PNIF in unserer Testung im Gegensatz zum Symptomscore nach Lebel keine zuverlässige Aussage für eine Frühreaktion in der bronchialen Milbenprovokation treffen konnte (Sensitivität 33,3%, Spezifität 76,47%; PPV 82,61%, NPV 25,49%).

Verschiedene Angaben findet man ebenfalls zur Vereinbarkeit der PNIF - Messwerte und der Erhebung klinischer Symptome. Während manche Autoren von einer guten Korrelation sprechen ^{48, 76}, beobachteten weitere nur einen schwachen oder mäßigen Zusammenhang ^{87, 88}. Anhand von 52 Kindern zwischen 6 und 16 Jahren wies Gomes et al. 2008 eine signifikante Übereinstimmung ($r = - 0.4$; $p \leq 0.001$) zwischen den Messungen des PNIF und der klinischen Bewertung rhinitischer Beschwerden nach ⁸⁸. Auch bei der Verlaufskontrolle der allergischen Rhinitis konnte der PNIF als gute Ergänzung bei der täglichen Symptombdokumentation mittels Fragebogen dienen, sodass die Autoren den PNIF als wertvolle Ergänzung diagnostischer Werkzeuge bewerteten ^{48, 77, 88}. Starling - Schwanz et al. 2005 fand heraus, dass einerseits die Ergebnisse des PNIF mittels anteriorer Rhinoskopie bestätigt werden konnten, andererseits aber keine Korrelation zu den rhinitischen Beschwerden bestand, die mittels Fragebogen erfasst wurden ⁷⁸. Dieser Aspekt unterstreicht möglicherweise die von uns festgestellten Abweichungen zwischen den Messergebnissen des PNIF und dem dazugehörigen Punktwert im Fragebogen. Diese Diskrepanz begründet sich eventuell in der Tatsache, dass die Orte für die Wahrnehmung subjektiv empfundener und objektiv gemessener Obstruktion in ihrer anatomischen Lage differieren können ⁸⁷. Darüber hinaus fand Starling - Schwanz et al. 2005 eine hohe Reproduzierbarkeit für die

Messung des nasalen inspiratorischen Spitzenflusses^{78, 80, 87}. Diese Bewertung findet sich nicht bei allen Autoren, da eine hohe Korrelation sowohl zur bronchialen Einsekundenkapazität als auch zur Vitalkapazität vielfach belegt wurde. Somit besteht eine Abhängigkeit zwischen dem PNIF und der Lungenkapazität, was insbesondere bei Asthmatikern eine entscheidende Rolle spielt^{48, 60, 77 - 79, 94}. Ottaviano und Fokkens 2016 geben daher die Empfehlung, vor jeder nasalen Testung die bronchialen Peakflow - Werte zu bestimmen⁸⁷. Blomgren et al. 2003 kritisierte nicht nur aus diesem Grund den PNIF stark, sondern berichtete von beträchtlichen Schwankungen abhängig von der Tageszeit und der individuellen Leistungsfähigkeit⁹⁰. Besonders letzteres und die Dependenz zur Atemmuskulatur sollte als Störvariable bei pädiatrischen Patienten in Betracht gezogen werden und deckt sich mit unseren Erfahrungen^{77, 78}. Eine weitere Schwierigkeit bestand darin, dass die Gesichtsmaske luftdicht aufsitzen muss und der Mund zu keiner Zeit geöffnet werden darf. Kann dies vom Untersucher nicht sichergestellt werden oder bleibt ein Fehlverhalten unbemerkt, resultiert es unabdingbar in verfälschten Werten^{88, 91, 92}. Trotz alledem gilt der PNIF als valides Messinstrument in der Pädiatrie^{79, 87, 93 - 95}. 2008 und 2011 konnten mithilfe einer große Anzahl von Studienteilnehmern Referenzwerte für Kinder und Jugendliche im Alter von 5 - 18 Jahren definiert werden^{79, 99}. Da unser Anliegen nicht primär die Diagnose einer nasalen Deformität bzw. einer Rhinitis war, sondern die Vergleichbarkeit von NPT und BAP im Vordergrund stand und darüber hinaus auch keine Referenzwerte für Asthmatiker bekannt sind, wurde im vorliegenden Studienprotokoll kein Mindestwert in L / min für die Ausgangsmessung festgelegt. Rückblickend wäre es denkbar, dass dies ein weiterer Grund für die schlechte Sensitivität unserer PNIF - Testung war, da durch fehlende Referenzwerte nur schwer beurteilt werden konnte, ob wirklich der maximale Spitzenfluss für eine valide Ausgangsbasis erreicht wurde oder ob der Patient noch einige weitere Übungsversuche benötigt hätte^{45, 64}. Dies gilt insbesondere, da die Technik als nicht einfach zu erlernen gilt und Kinder häufig mehr als drei Versuche benötigen^{88 - 90, 94}. Auffällig ist in diesem Zusammenhang, dass sich trotz Allergenapplikation 17 der 74 Patienten im Laufe der Provokation verbesserten, davon 12 bis zur höchsten Dosis von 400

AE. Unter dem Gesichtspunkt, dass sehr kleine Veränderungen in der nasalen Obstruktion nicht gut durch den PNIF detektiert werden, wie Clarke et al. 1994 es anhand niedriger und hoch dosierter Histamin - Provokationen herausfand, erscheint es umso notwendiger, Mindestwerte in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Größe vorzugeben⁹⁶. Betrachtet man isoliert nur das Alter als Ausdruck körperlicher und geistiger Reife, ist es denkbar, dass sich die Testgüte mit zunehmendem Alter verbessert. Im Vergleich zweier ähnlicher Kohorten (≤ 9 Jahre $n = 45$; ≥ 10 Jahre $n = 29$) konnten wir diesbezüglich jedoch nur einen leichten Trend erkennen (siehe Tab. 7). Da in einer weiteren Studie unserer Arbeitsgruppe jedoch gute prädiktive Werte des PNIF zur Diagnose einer allergisch bedingten Rhinitis für Patienten > 18 Jahre gefunden wurden, ist davon auszugehen, dass die Testvalidität wesentlich vom Alter und Entwicklungsstand des Kindes beeinflusst wird. Weitere Einflussgrößen (z.B. Größe des Nasenquerschnitts, Compliance des nasalen Gewebes), sowie zahlreiche Störfaktoren (z.B. vestibulärer Kollaps durch forcierte Inspiration) wurden in der Literatur beschrieben^{60, 77, 89, 97}. In diesem Zusammenhang konnten wir beobachten, dass wenige Patienten über kurzzeitige und schnell reversible Kopfschmerzen sowie über Schwindel bei der Benutzung des PNIF klagten. Dies konnte im Rahmen unserer Studie jedoch nicht näher objektiviert werden, dennoch stellt sich die Frage, inwiefern dies Einfluss auf die individuelle Leistungsfähigkeit im Testverlauf nimmt. Uns liegen keine Studien mit ähnlichen Berichten vor. Lediglich bei der Verwendung des Peak Nasal Expiratory Flow Meter wurde beschrieben, dass es durch ein Expirationsmanöver zu Druck auf die Eustachi'sche Röhre kommen kann, was zu Schwindel und Unbehagen führen kann⁸⁹.

Ein letzter Punkt, den es zu prüfen gilt, ist die Frage nach möglichen Wechselwirkungen zwischen der BAP und der NPT. Es wäre denkbar, dass durch die Durchführung einer BAP die Testergebnisse der darauffolgenden NPT beeinflusst wurden. Es ist gut bekannt, dass es nach einer BAP zu einer starken bronchialen Entzündungsreaktion und einer Zunahme der bronchialen Hyperreagibilität kommt. In mehreren eigenen Untersuchungen konnten wir dies sowohl im niedrig dosierten Allergenprovokationmodell als auch bei repetitiver Hochdosis - BAP nachweisen. Es kam zu einer eosinophilen Entzündung im

induzierten Sputum als auch zu einem Anstieg des exhalieren eNO^{27, 33, 34}. Braunstahl et al. 2001 wies mittels nasaler und bronchialer Biopsie nach, dass es nach einer NPT ebenfalls zu einer generalisierten Atemwegsentzündung kommt⁹⁸. Dem ist entgegenzusetzen, dass der PNIF besonders Defizite in der Sensitivität aufwies. Gäbe es einen Zusammenhang zwischen der mangelhaften Testvalidität und Braunstahls Erkenntnissen, wäre die Sensitivität eher positiv durch unseren Studienablauf beeinflusst worden und hätte sich wahrscheinlich durch eine BAP induzierte Atemwegsentzündung eher verbessert. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Aussagekraft des Symptomscores nach Lebel durch Kombination mit dem PNIF nicht wesentlich verbessern ließ. Die Spezifität sank durch die Verwendung beider Testmethoden von 70,6% auf 58,8% und die Sensitivität stieg von 71,9% auf 75,4%. Auch eine Korrelation zwischen der BAP und der NPT für die Bereiche einer negativen, mittleren oder hochgradigen allergischen Reaktion, konnte nur im Sinne einer schwachen Rangkorrelation nach Spearman nachgewiesen werden. Obwohl einige Studien die Kombination aus einem objektiven mit einem subjektiven Verfahren fordern, wie beispielsweise die Rhinomanometrie mit einem klinischen Symptomscore, konnten unsere Ergebnisse nur den Symptomscore nach Lebel als validen Prädiktor einer EAR in der BAP identifizieren^{48, 99}. Sicherlich wäre es eine lohnenswerte Aufgabe für die Zukunft, die Fragestellung unserer Studie mit einem weiteren objektiveren Verfahren als den PNIF erneut zu evaluieren. In diesem Zusammenhang wird von manchen Autoren die direkte Betrachtung des nasalen Gewebes mittels optischer Rhinomanometrie empfohlen, statt mit einer indirekten Messung über den Atemwegswiderstand¹⁰⁰. Aus den oben dargestellten Ergebnissen geht hervor, dass die NPT durchaus standardmäßig in der Pädiatrie als Nachweis für ein durch Hausstaubmilben getriggertes allergisches Asthma eingesetzt werden kann, insbesondere vor dem Hintergrund möglicher Risiken und der technischen Voraussetzungen, die eine bronchiale Milbenprovokation fordert. Bei einem negativen Score sollte jedoch weiterhin eine bronchiale Provokation erfolgen. Zu diesem Zeitpunkt können wir nur für den Symptomscore nach Lebel eine ausreichende Validität belegen, ein ergänzendes objektives Verfahren wäre wünschenswert.

4.2. Prädiktoren einer frühen asthmatischen und nasalen Reaktion

Zur Detektion einer frühen asthmatischen und nasalen Reaktion im Milbenprovokationstest untersuchten wir das spezifische Serum IgE Dpt. und Dfa., das eNO und erhoben einen klinischen Score mittels Rhinokonjunktivitis Fragebogen namens RQLQ. Sowohl die allergisch bedingte Rhinitis als auch das allergisch getriggerte Asthma bronchiale gehen mit einer IgE vermittelten Immunreaktion einher, sodass die Messung des spezifischen IgE Dpt. und Dfa. als guter und sicherer Prädiktor einer Frühreaktion (EAR) in der BAP dient ^{25, 101, 102}. Dennoch belegt der Nachweis eines spezifischen IgE - Wertes nicht grundsätzlich eine klinisch manifeste Allergie, weshalb ein standardisierter Provokationstest insbesondere bei der Hausstaubmilbe und vor Beginn einer SIT empfohlen wird ^{45, 93, 103 -108}. Anhand von 57 Patienten fanden wir mittels ROC - Analyse für das kumulative spezifische IgE einen optimalen Cut - Off von 25,5 kU/l mit einer guten Sensitivität und Spezifität von 86,6% bzw. 66,6%. Zu ähnlichen Ergebnissen mit einem Cut - Off ≥ 20 kU/l kam eine frühere Studie unserer Arbeitsgruppe (spezifisches IgE Dfa. $\geq 19,6$ kU/l, spezifisches IgE Dpt. $\geq 20,3$ kU/l) ²⁵. Außerdem zeigte sich im Gegensatz zum Symptomscore nach Lebel eine moderate Korrelation zwischen dem kumulativen spezifischen IgE (spezifisches IgE Dpt. „fair“ $r = 0,39$ $p = 0,0009$ und spezifisches IgE Dfa. $r = 0,38$ $p = 0,002$) und der $PD_{20}FEV_1$ ($r = 0,42$; $p = 0,001$) bzw. für die drei Bereiche einer negativen, leichtgradigen oder hochgradigen allergischen.

Aus unseren Ergebnissen geht hervor, dass die Höhe des kumulativen spezifischen Serum IgE sehr gut Aufschluss über die bronchialen Symptome einer Milbenprovokation geben kann. Diesen eindeutigen Zusammenhang konnte Frau Buslau aus unserer Arbeitsgruppe ebenfalls für das Gräserallergen bei Patienten mit allergischer Rhinitis nachweisen ⁴³. Entsprechende Resultate erwarteten wir auch für die nasalen Beschwerden, jedoch konnten wir keine Übereinstimmung zwischen hohen Scorewerten nach Lebel und dem spezifischen IgE feststellen. Eine ähnliche Beobachtung wurde von Nickelsen et al. 1986 und von Kireleri et al. 2006 beschrieben ^{109, 110}. In beiden Studien (Dpt. bzw. Ragweed) korrelierten die gemessenen spezifischen IgE - Serumspiegel ebenfalls nicht mit den rhinitischen Beschwerden, erfasst mittels Symptomscore

bzw. Rhinomanometrie. Als Erklärungsansatz dafür kommen unterschiedlich hohe Konzentrationen von nasalem d.h. lokalem IgE und dem systemischen Serum - IgE in Betracht ^{64, 111}. Aus diesem Grund wäre es interessant, unsere Untersuchung mit der Bestimmung von nasalem IgE zu komplettieren.

In Analogie zum Serum - IgE konnten wir anhand unserer eNO - Messung bei 62 Patienten keine Korrelation zum Lebel - Score finden, obwohl er ebenfalls als hilfreicher Prädiktor einer EAR bei bronchialer Milbenprovokation dienen kann und in Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe als solcher beschrieben wurde ^{25, 43, 112}. Bei Patienten mit einer positiven BAP ermittelten wir im Median einen Wert von 32 ppb, im Gegensatz dazu wiesen Studienteilnehmer ohne bronchiale Reaktion nur einen Wert von 9 ppb auf. Wir fanden für unsere Ergebnisse vergleichbare Werte von Schulze et al. 2013 bei einem Cut - Off > 20 ppb. So lag unsere Sensitivität von 67 % und Spezifität von 69%, nahe bei den 2013 veröffentlichten 66 % bzw. 71 % ²⁵. Zwar wurden in der Vergangenheit bei Patienten mit Rhinitis oder Asthma gleichermaßen erhöhte Spiegel von eNO gemessen, dies ist aber nicht gleichzusetzen mit einer konsistenten lokalen Produktion auf der nasalen bzw. bronchialen Mukosa ^{21, 113}. Vermutlich sind auch hier Unterschiede zwischen der nasalen und bronchialen eNO Konzentration für eine fehlende Korrelation von eNO und Lebel - Score verantwortlich ¹¹⁴.

Darüber hinaus haben wir versucht mithilfe eines Patientenfragebogens zur Lebensqualität mit Rhinokonjunktivitis (AdoIRQLQ, German Version © 1992 QOL Technologies Ltd.) Patientengruppen zu identifizieren, für welche die NPT eine hohe diagnostische Aussagekraft aufweist. Auffällig war, dass sich Patienten mit einer positiven NPT signifikant ($p = 0,02$) im RQLQ von Studienteilnehmern mit einer negativen NPT unterschieden. Gemessen am Lebel - Score gaben Kinder mit einem Wert < 6 auch meist nur geringe oder gar keine rhinitischen Beschwerden innerhalb der letzten Woche vor NPT an und erreichten damit im Median nur 22 Punkte im RQLQ. Im Gegensatz dazu lagen Patienten mit einer positiven NPT im Median bei 35 RQLQ Punkten und klagten über leichte oder sogar hochgradige Beeinträchtigungen ihrer Lebensqualität. Von der Hypothese ausgehend, dass ein hoher RQLQ Wert gleichzeitig mit einer hohen Testvalidität der NPT einhergeht, mussten wir feststellen, dass

dem nicht so ist. Die prädiktiven Werte des Symptomscores nach Lebel für eine positive Reaktion in der BAP konnten durch Selektion unter Zuhilfenahme des RQLQ nicht verbessert werden.

Unsere Studienergebnisse zeigen, dass bei Asthma und Rhinitis, trotz der gemeinsamen entzündlichen Genese, nicht per se von einer gleichen Entzündungsintensität ausgegangen werden darf^{60, 115 - 116}. Die NPT ist somit nicht mit einer BAP gleichzusetzen, dennoch findet sie besonders bei pädiatrischen Patienten ihre Berechtigung vor Einleitung einer Immuntherapie^{73, 117, 118}. Zum einen geht die Rhinitis häufig dem Asthma bronchiale voran und ist selbst ein unabhängiger Risikofaktor für asthmatische Beschwerden^{117 - 121}, zum anderen verbessert die medikamentöse Therapie der allergischen Rhinitis auch die Schwere des Asthma bronchiale^{21, 41, 56}. In diesem Zusammenhang wäre es von besonderem Interesse sieben unserer Patienten mit einer positiven NPT bei gleichzeitig fehlender bronchialer Reaktion in der Milbenprovokation im Verlauf zu beobachten. Zusammenfassend kann die NPT und ihr prädiktiver Wert als gute Ergänzung in der Diagnostik einer klinisch relevanten Milbenallergie bei Kindern und Jugendlichen gewertet werden, dabei kann sie die BAP als Goldstandard aber nicht in Gänze ersetzen¹²².

5. Zusammenfassung

Hintergrund:

Zur Klärung der klinischen Relevanz einer Milbensensibilisierung bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma bronchiale ist die spezifische bronchiale Allergenprovokation (BAP) der Goldstandard. Aufgrund der technischen und personellen Voraussetzungen, sowie der potentiellen Gefahr einer schweren asthmatischen Spätreaktion ist die BAP nur eingeschränkt in spezialisierten Zentren verfügbar. Im Gegensatz dazu zeichnet sich nasale Allergenprovokation (NPT) durch ein hohes Maß an Patientensicherheit aus und kann ambulant durchgeführt werden. In dieser Studie sollte daher ein Vergleich zwischen der BAP vs. NPT erfolgen und klären inwiefern die NPT eine vorteilhafte Alternative im Diagnostikalgorithmus darstellen kann.

Methodik:

Von 157 untersuchten Patienten mit asthmatischen Beschwerden und positivem Pricktest (Dermatophagoides pteronyssinus; Dermatophagoides farinae) erfüllten 74 die Ein- / Ausschlusskriterien in vollem Umfang (Alter MW: 9,1 + 3,1 Jahre). Nach der BAP und der Messung des eNO, erfolgte eine Blutentnahme zur Bestimmung von Blutbild und spezifischem IgE, ggf. konnte Nasensekret gewonnen werden. Im Anschluss wurde innerhalb von 12 Wochen eine NPT mit Milbenallergen in aufsteigender Verdünnung durchgeführt. Hierbei wurde das Ergebnis zum einen mittels Symptomscore nach Lebel evaluiert, sowie die nasale Obstruktion mittels Peak Nasal Inspiratory Flow Meter (PNIF) bestimmt. Zum Abschluss beantworteten die Patienten einen standardisierten Fragebogen zur Lebensqualität mit Rhinokonjunktivitis (RQLQ).

Ergebnisse:

In der BAP konnten 57 Patienten mit einer bronchialen Frühreaktion (FEV_1 - Abfall Mean bei $29,2\% \pm 7,4$) identifiziert werden, von diesen wurden 41 mittels Lebelssymptomscore und 19 mittels PNIF erkannt. Während der Symptomscore nach Lebel damit eine ausreichende Sensitivität von 71,9 % und einen positiv prädiktiven Wert (PPV) von 89,1 % erreichte, war die Sensitivität für den PNIF mit 33,3 % ungenügend bei einem PPV von 82,6 %. Die negativ prädiktiven Werte lagen bei 42,8 %, respektive 25,4 %. Sowohl das $eNO \geq 10$ ppb (AUC 0,78) als auch das kumulative spez. IgE $\geq 25,5$ kU/l (AUC 0,72) erwiesen sich als gute Prädiktoren einer bronchialen Frühreaktion (EAR), eine Korrelation mit dem Symptomscore nach Lebel konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Schlussfolgerung:

Unsere Ergebnisse zeigen für den Symptomscore nach Lebel eine hohe Vorhersagekraft zur Detektion einer EAR in der bronchialen Milbenprovokation. Ein negativer Score konnte eine asthmatische Reaktion jedoch nicht ausreichend ausschließen. Für den PNIF fanden wir keine ausreichende Testvalidität. Besonders bei pädiatrischen Patienten ist zu berücksichtigen, dass diese Messung stark von der individuellen Leistungsfähigkeit beeinflusst wird. Zudem weisen die nasale und bronchiale Mukosa lokale Unterschiede auf, sodass eine nasale Reaktion nicht identisch mit einer EAR ist. Bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma bronchiale ist die BAP daher nicht vollständig durch die NPT ersetzbar. Besonders im ambulanten Bereich findet die NPT jedoch ihre Berechtigung, durch die deutlich geringeren Testanforderungen bei einem hohen Maß an Patientensicherheit. Darüber hinaus gehen rhinitische Beschwerden häufig einem Asthma bronchiale voraus, sodass auch falsch positive Testergebnisse im Lebel - Score berücksichtigt werden sollten. Neben dem Symptomscore identifizierten wir sowohl das spezifische IgE als auch das eNO als valide Prädiktoren einer EAR, eine direkte Korrelation zum NPT konnte jedoch nicht gefunden werden.

6. Summary

Background:

Bronchial allergen provocation (BAP) is an established tool for the diagnosis of allergy in patients with asthma. However, BAP cannot be used in multi center trials due to possible side effects and lack of experienced investigators. Nasal allergen provocation is an alternative method which is found to be safe without the need of specialized equipment. The aim of this prospective study was to evaluate the concordance of both methods in children and adolescents with suspected house dust mite (HDM) allergy.

Methods:

157 patients with allergic asthma and positive prick test for HDM were screened and 112 patients underwent BAP with the following parameters being analyzed: PD₂₀FEV₁ allergen, exhaled NO, total-IgE, and specific-IgE to HDM. Within 12 weeks, NAP with HDM was performed in 74 of 112 patients. Results were evaluated using the Lebel score as well as using PNIF to analyze nasal obstructions. Finally, a standardized questionnaire concerning life quality in patients with rhinoconjunctivitis was analyzed.

Results:

57 of 74 patients had an early asthmatic reaction (EAR) by BAP, of these 41 were identified by using the Lebel score and 19 by using PNIF. While the score reached a sensitivity of 71,9% and a positive predictive value (PPV) of 89,1%, the sensitivity of PNIF was insufficient (33,3%) by reaching a PPV of 82,6%. Negative predictive values were 42,8% respectively 25,4%. In addition, an eNO ≥ 10 ppb (AUC 0.78) and a specific-IgE to HDM ≥ 25.5 kU/l (AUC 0,72) predicted an EAR; a correlation to Lebel score could not be determined.

Conclusion:

Our results identified the Lebel score as the best predictor for an EAR. In contrast to the PPV, low NPV could not exclude an asthmatic reaction sufficiently. For PNIF we found no adequate test validity. In relation to pediatric patients, individual capabilities have a significant impact on measures. Nasal and bronchial mucosa show differences; so according to our findings BAP cannot be substituted by NPT in patients with asthma and suspected HDM allergy. However, especially in an ambulatory setting, NPT becomes significant due to low test requirements and a high level of patient safety. In addition, specific IgE as well as eNO could be identified as valid predictors for an EAR.

7. Literaturverzeichnis

1. J. Ring Davos Declaration: Allergy as a global problem. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Volume 67, Issue 5, 712, Article first published online: 11 April 2012
2. WHO Fact sheet No. 307 unter: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/> vom April 2017, abgerufen am 10.11.2017
3. Pawankar R, Walter, CG, Holgate, ST, Lockey, RF, eds. *White Book on Allergy 2011*
4. Asher I, Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Nov;18(11):1269-78. DOI: 10.5588/ijtld.14.0170.
5. Juniper, Elizabeth F. How important is quality of life in pediatric asthma? *Pediatric Pulmonology* Volume 24. Issue Supplement S15, 1997, 17–21
6. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, updated 2017. <http://ginasthma.org/download/317/>
7. Koletzko B, ed. *Kinder- und Jugendmedizin*. Springer; 2007
8. Asher MI, Stewart AW, Wong G, Strachan DP, García-Marcos L, Anderson HR; ISAAC Phase Three Study Group. Changes over time in the relationship between symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a global perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012 Sep-Oct;40(5):267-74. DOI: 10.1016/j.aller.2011.11.004. Epub 2012 Jan 31.
9. Kreutzkamp B. IgE-Befund bei Kindern: Neues zum atopischen Marsch. *Allergo J* (2016) 25: 13. DOI: 10.1007/s15007-016-1069-y
10. Platts-Mills TA. Allergens and asthma. *Allergy Proc*. 1990 Nov-Dec;11(6):269-71.
11. Hien P. *Praktische Pneumologie*. 2. vollständige aktualisierte Auflage. Berlin. Heidelberg: Springer; 2012
12. Diamant Z, Gauvreau GM, Cockcroft DW, Boulet LP, Sterk PJ, de Jongh FH et al. Inhaled allergen bronchoprovocation tests. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2013; DOI: 132:1045-1055.e6.

13. Gauvreau GM, El-Gammal AI, O'Byrne PM. Allergen-induced airway responses. *Eur Respir J*. 2015 Sep;46(3):819-31. DOI: 10.1183/13993003.00536-2015. Epub 2015 Jul 23.
14. Riechelmann H, Hauswald B. Nasaler Provokationstest. In: Heppt W, Bachert C, eds. *Praktische Allergologie*. Thieme Stuttgart; 2016. 198–205
15. Fujita H, Soyka MB, Akdis M, Akdis, CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy*. 2012; 2: 2. DOI: 10.1186/2045-7022-2-2
16. Müller-Esterl W. *Biochemie: Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler*. Spektrum Akademischer Verlag; 2010
17. Biedermann T, Heppt W, Renz H, Röcken M, eds. *Allergologie*. 2. Auflage. Springer; 2016
18. Cantani A. *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology*. Springer; 2008
19. Hatzivlassiou M, Grainge C, Kehagia V, Lau L, Howarth, PH. The allergen specificity of the late asthmatic reaction. *Allergy* 2010 Mar; 65(3):355-8. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02184
20. Saloga J, Klimek L, Buhl R, Mann W, Knop J (Hrsg.). *Allergologie-Handbuch: Grundlagen und klinische Praxis*. Schattauer; 2005, 283
21. Downie SR, Andersson M, Rimmer J, Leuppi JD, Xuan W, Akerlund A et al. Association between nasal and bronchial symptoms in subjects with persistent allergic rhinitis. *Allergy*. 2004 Mar;59(3):320-6. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2003.00419.
22. Choi IS, Kim SJ, Won JM, Park MS. Usefulness of House Dust Mite Nasal Provocation Test in Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 Mar;9(2):152-157. DOI: 10.4168/aaair.2017.9.2.152
23. Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, KleinJan A, Hoogsteden HC, Prins JB. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways. *Clin Exp Allergy*. 2003 May;33(5):579-87
24. Melillo G, Aas K, Cartier A, et al. Guidelines for the standardization of bronchial tests with allergens. *Allergy* 1991; 46: S. 321-329
25. Schulze J, Reinmüller W, Herrmann E, Rosewich M, Rose MA, Zielen S. Bronchial allergen challenges in children - safety and predictors. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(1):19-27.

26. Boulet LP, Gauvreau G, Boulay ME, Byrne PO, Cockcroft DW. The allergen bronchoprovocation model: an important tool for the investigation of new asthma anti-inflammatory therapies. *Allergy* 2007; 62: 1101–1110. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01499.
27. Schulze J, Rosewich M, Dressler M, Riemer C, Rose MA, Zielen S. Bronchial allergen challenge using the Medicaid dosimeter. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012; 157:89-97. DOI: 10.1159/000324473
28. Schulze J, Rosewich M, Riemer C, Dressler M, Rose MA, Zielen S. Methacholine challenge--comparison of an ATS protocol to a new rapid single concentration technique. *Respir Med.* 2009; 103(12):1898-903.
29. Schiller IW, Lowell FC. The inhalation test as a diagnostic procedure with special emphasis on the house dust allergen. *J Allergy.* 1952 May;23(3):234-41.
30. Wönne R, Hofmann D, Posselt HG, Stöver B, Bender SW. Bronchial allergy in cystic fibrosis. *Clin Allergy*, 1985; 15: 455-63.
31. Warner JO. Significance of late reactions after bronchial challenge with house dust mite. *Arch Dis Child* 1976; 51: 905–11.
32. Nielsen JP, Mathiasen T. Safety of bronchial allergen provocation in a children's out-patient clinic. *Allergy.* 1991 Nov;46(8):644-6.
33. Schulze J, Voss S, Zissler U, Rose MA, Zielen S, Schubert R. Airway responses and inflammation in subjects with asthma after four days of repeated high-single-dose allergen challenge. *Respir Res.* 2012 19;13:78. DOI: 10.1186/1465-9921-13-78
34. Schubert R, Kitz R, Beermann C, Rose MA, Lieb A, Sommerer PC et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in asthma after low-dose allergen challenge. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;148(4):321-9. DOI: 10.1159/000170386
35. Julius P, Lommatzsch M, Kuepper M, Bratke K, Faehndrich S, Luttmann W, Virchow JC. Safety of segmental allergen challenge in human allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 121: 712–717. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.08.058
36. Krug N, Teran LM, Redington AE, Gratziau C, Montefort S, Polosa R et al. Safety aspects of local endobronchial allergen challenge in asthmatic

- patients. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1391–1397. DOI: 10.1164/ajrccm.153.4.8616571
37. Frølund L, Bonini S, Cocco G, Davies RJ, De Monchy JG, Melillo G, Pauwels R. Allergen extracts. Standardization of preparations for bronchial provocation tests. A position paper. (EAACI Sub-committee on Bronchial Provocation Tests). *Clin Exp Allergy*. 1993 Aug;23(8):702-8.
38. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S et al. Guidelines Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *Clin Exp Allergy*. 2004 Jul;34(7):1079-85. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.01998.
39. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frølund L et al. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2002; 57:1048–52.
40. Chawes BL. Upper and lower airway pathology in young children with allergic- and non-allergic rhinitis. *Dan Med Bull*. 2011 May;58(5):B4278
41. Corren J, Adinoff AD, Buchmeier AD, Irvin CG. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:250–256.
42. Rochat MK, Illi S, Ege MJ et al. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:1170–5. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.09.008
43. Buslau A, Voss S, Herrmann E, Schubert R, Zielen S, Schulze J. Can we predict allergen-induced asthma in patients with allergic rhinitis? *Clin Exp Allergy*. 2014 Dec;44(12):1494-502. doi: 10.1111/ cea.12427.
44. Cohen SG. Asthma among the famous. William P. Kirkman (1827-1852). *Allergy Asthma Proc*. 1996 May-Jun;17(3):171-2.
45. Riechelmann H, Bachert C, Goldschmidt O, Hauswald B, Klimek L, Schlenter WW et al. German Society for Allergology and Clinical Immunology (ENT Section); Working Team for Clinical Immunology. *Laryngorhinootologie* 2003; 82: 183–188. DOI: 10.1055/s-2003-38411
46. Scadding G, Hellings P, Alobid I, Bachert C, Fokkens W, van Wijk RG et al. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clinical and Translational Allergy* 2011; 1: 2. DOI: 10.1186/2045-7022-1-2

47. Ellis AK, Soliman M, Steacy L, Boulay ME, Boulet LP, Keith PK, V et al. The Allergic Rhinitis – Clinical Investigator Collaborative (AR-CIC): nasal allergen challenge protocol optimization for studying AR pathophysiology and evaluating novel therapies. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015 Apr 24;11(1):16. DOI: 10.1186/s13223-015-0082-0
48. Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sánchez MC, Rondón C, Navarro A, Montoro J et al. Allergen-Specific Nasal Provocation Testing Review by the Rhinoconjunctivitis Committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(1):1-12; quiz follow 12.
49. Bez C, Schubert R, Kopp M, Ersfeld Y, Rosewich M, Kuehr J et al. Effect of anti-immunoglobulin E on nasal inflammation in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 2004 Jul;34(7):1079-85. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.01998.
50. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Apr 15;171(8) 9 12-30. DOI: 10.1164/rccm.200406-710ST
51. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:602-615. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST
52. Avital A, Godfrey S, Springer C. Exercise, methacholine, and adenosine 5'-monophosphate challenges in children with asthma: relation to severity of the disease. *Pediatr. Pulmonol*. 2000;30:207–14.
53. Agache I, Bilò M, Braunstahl GJ, Delgado L, Demoly P, Eigenmann P et al. In vivo diagnosis of allergic diseases—allergen provocation tests. *Allergy*. 2015 Apr;70(4):355-65. DOI: 10.1111/all.12586
54. L Baki A, Ucar B. Diagnostic value of the nasal provocation test with *Dermatophagoides pteronyssinus* in childhood asthma. *Allergy* 1995;50:751–4.

55. Avila PC, Segal MR, Wong HH, Boushey HA, Fahy JV. Predictors of late asthmatic response. Logistic regression and classification tree analyses. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jun;161(6):2092-5. DOI: 10.1164/ajrccm.161.6.9909056
56. Linneberg A, Nielsen NH, Madsen F, Frølund L, Dirksen A, Jørgensen T. Secular trends of allergic asthma in Danish adults. The Copenhagen Allergy Study. *Respir Med.* 2001 Apr;95(4):258-64. OI: 10.1053/rmed.2001.1031
57. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halken S, Hellings PW et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2013 Sep;68(9):1102-16. DOI: 10.1111/all.12235
58. Chawes BL, Kreiner-Moller E, Bisgaard H. Upper and lower airway patency are associated in young children. *Chest.* 2010 Jun;137(6):1332-7. DOI: 10.1378/chest.09-2601
59. Matsuno OI, Miyazaki E, Takenaka R, Ando M, Ito T, Sawabe T et al. Links between Bronchial Asthma and Allergic Rhinitis in the Oita Prefecture, Japan. *J Asthma.* 2006 Mar;43(2):165-7. DOI: 10.1080/02770900500499053
60. Litvyakova LI, Baraniuk JN. Nasal provocation testing: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001 Apr;86(4):355-64; quiz 364-5, 386. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62478-7
61. Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, Koulouris NG, Kosmas E, Fragakis S et al. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2000 May;30(5):663-9.
62. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignvignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 May;161(5):1720-45. DOI: 10.1164/ajrccm.161.5.9903102
63. Górski P, Krakowiak A, Ruta U. Nasal and bronchial responses to flour-inhalation in subjects with occupationally induced allergy affecting the airway. *Int Arch Occup Environ Health.* 2000 Sep;73(7):488-97.

64. Gosepath J, Amedee RG, Mann WJ. Nasal provocation testing as an international standard for evaluation of allergic and nonallergic rhinitis. *Laryngoscope*. 2005 Mar;115(3):512-6. DOI: 10.1097/01.MLG.0000149682.56426.6B
65. Clement PA, van Dishoeck A, van de Wal J, Stoop P, Hoek T, van Strick R. Nasal provocation and passive anterior rhinomanometry (PAR). *Clin Allergy*. 1981 May;11(3):293-301
66. Krzych-Falta E, Piekarska B, Sybilski A, Wojas O, Samoliński B. The Safety of Nasal Allergen Challenge Test Assessed in Lower Airways. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2015 Dec;14(6):581-8.
67. Corren J, Adinoff AD, Irvin CG. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 1992 Feb;89(2):611-8.
68. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber BK et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organ J*. 2016 Oct 12;9(1):33. eCollection 2016. DOI: 10.1186/s40413-016-0122-3
69. Lebel B, Bousquet J, Morel A, Chanal I, Godard P, Michel FB. Correlation between symptoms and the threshold for release of mediators in nasal secretions during nasal challenge with grass-pollen grains. *J Allergy Clin Immunol*. 1988 Nov;82(5 Pt 1):869-77.
70. de Graaf-in't Veld C, Garrelds IM, Jansen AP, Van Toorenenbergen AW, Mulder PG, Meeuwis J, Gerth van Wijk R. Effect of intranasal fluticasone propionate on the immediate and late allergic reaction and nasal hyperreactivity in patients with a house dust mite allergy. *Clin Exp Allergy*. 1995 Oct;25(10):966-73.
71. Jean R, Rufin P, Pfister A, Landais P, Waeraessyckle S, de Blic J, Scheinmann P. Diagnostic value of nasal provocation challenge with allergens in children. *Allergy* 1998; 53: 990-994. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03802.

72. Oldenbeuving NB, KleinJan A, Mulder PG, Lumley P, de Groot EJ, van Drunen. Fokkens WJ. Evaluation of an intranasal house dust mite provocation model as a tool in clinical research. *Allergy*. 2005 Jun;60(6):751-9. DOI:10.1111/j.1398-9995.2005.00789.
73. Grosclaude M, Balland S, Ballandras A, Perrin-Fayolle M. Diagnostic value of passive anterior rhinomanometry in everyday allergological practice. 4 years' experience. *Rev Pneumol Clin*. 1985;41(1):9-16.
74. Sorbello V, Ciprandi G, Di Stefano A, Massaglia GM, Favatà G, Conticello S et al. Nasal IL-17F is related to bronchial IL-17F/neutrophilia and exacerbations in stable atopic severe asthma. *Allergy*. 2015 Feb;70(2):236-40. doi: 10.1111/all.12547. DOI: 10.1111/all.12547
75. Holmström M, Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. Assessment of nasal obstruction. A comparison between rhinomanometry and nasal inspiratory peak flow. *Rhinology*. 1990 Sep;28(3):191-6.
76. Fairley JW1, Durham LH, Ell SR. Correlation of subjective sensation of nasal patency with nasal inspiratory peak flow rate. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1993 Feb;18(1):19-22.
77. Pawar SS, Garcia GJ, Kimbell JS, Rhee JS. Objective Measures in Aesthetic and Functional Nasal Surgery – Perspectives on Nasal Form and Function. *Facial Plast Surg*. 2010 Aug;26(4):320-7. DOI: 10.1055/s-0030-1262314.
78. Starling-Schwanz R, Peake HL, Salome CM, Toelle BG, Ng KW, Marks GB et al. Repeatability of peak nasal inspiratory flow measurements and utility for assessing the severity of rhinitis. *Allergy*. 2005 Jun;60(6):795-800. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00779.
79. da Cunha Ibiapina C, Ribeiro de Andrade C, Moreira Camargos PA, Goncalves Alvim C, Augusto Cruz A. Reference values for peak nasal inspiratory flow in children and adolescents in Brazil. *Rhinology*. 2011 Aug;49(3):304-8. DOI: 10.4193/Rhino10.266.
80. Teixeira RU, Zappelini CE, Alves FS, da Costa EA. Peak nasal inspiratory flow evaluation as an objective method of measuring nasal airflow. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011 Jul-Aug;77(4):473-80.

81. Bermüller C, Kirsche H, Rettinger G, Riechelmann H. Diagnostic accuracy of peak nasal inspiratory flow and rhinomanometry in functional rhinosurgery. *Laryngoscope*. 2008 Apr;118(4):605-10. DOI: 10.1097/MLG.0b013e318161e56b.
82. Rujanavej V, Snidvongs K, Chusakul S, Aeumjaturapat S. The validity of peak nasal inspiratory flow as a screening tool for nasal obstruction. *J Med Assoc Thai*. 2012 Sep;95(9):1205-10.
83. Hellings PW1, Scadding G, Alobid I, Bachert C, Fokkens WJ, Gerth van Wijk R et al. Executive summary of European Task Force document on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology*. 2012 Dec;50(4):339-52. DOI: 10.4193/Rhino11.252.
84. Jones AS, Viani L, Phillips D, Charters P. The objective assessment of nasal patency. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1991 Apr;16(2):206-11. DOI: 10.1111/j.1365-2273.1991.tb01978.
85. Pendolino AL, Nardello E, Lund VJ, Maculan P, Scarpa B, Martini A, Ottaviano G. Comparison between unilateral PNIF and rhinomanometry in the evaluation of nasal cycle. *Rhinology*. 2017 Oct 22. DOI: 10.4193/Rhin17.168
86. Ottaviano G, Lund VJ, Nardello E, Scarpa B, Frasson G, Staffieri A, Scadding GK. Comparison between unilateral PNIF and rhinomanometry in healthy and obstructed noses. *Rhinology*. 2014 Mar;52(1):25-30. doi: 10.4193/Rhin. DOI: 10.4193/Rhin
87. 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 Feb;71(2):162-74. doi: 10.1111/all.12778.
88. Gomes Dde L, Camargos PA, Ibiapina Cda C, de Andrade CR. Nasal peak inspiratory flow and clinical score in children and adolescents with allergic rhinitis. *Rhinology*. 2008 Dec;46(4):276-80.
89. Nathan RA, Eccles R, Howarth PH, Steinsvåg SK, Togias A. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Mar;115(3 Suppl 1):S442-59. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.12.015

90. Blomgren K, Simola M, Hytönen M, Pitkäranta A. Peak nasal inspiratory and expiratory flow measurements - practical tools in primary care? *Rhinology*. 2003 Dec;41(4):206-10.
91. Riechelmann H, Klimek L, Mann W. Objective measures of nasal function. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;3:207–13.
92. Hilberg OI, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: recommendations for technical specifications and standard operating procedures. *Rhinol Suppl*. 2000 Dec;16:3-17.
93. Anantasit N, Vilaiyuk S, Kamchaisatian W, Supakornthanasarn W, Sasisakulporn C, Teawsomboonkit W, Benjaponpitak S. Comparison of conjunctival and nasal provocation tests in allergic rhinitis children with *Dermatophagoides pteronyssinus* sensitization. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2013 Sep;31(3):227-32. DOI: 10.12932/AP0237.31.3.2013.
94. Papachristou A, Bourli E, Aivazi D, Futzila E, Papastavrou Th, Konstandinidis Th et al. Normal peak nasal inspiratory flow rate values in Greek children and adolescents. *Hippokratia*. 2008 Apr;12(2):94-7.
95. Buntarickpornpan P, Veskitkul J, Pacharn P, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Tantilipikorn P, Jirapongsananuruk O. The proportion of local allergic rhinitis to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 Sep;27(6):574-9. DOI: 10.1111/pai.12606. Epub 2016 Jul 12.
96. Clarke RW1, Jones AS. The limitations of peak nasal flow measurement. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1994 Dec;19(6):502-4.
97. Kjaergaard T, Cvancarova M, Steinsvåg SK. Relation of nasal air flow to nasal cavity dimensions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Jun;135(6):565-70. DOI: 10.1001/archoto.2009.50.
98. Braunstahl GJ1, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Jun;135(6):565-70. DOI 10.1001/archoto.2009.50.

99. Malm L, Gerth van Wijk R, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. *Rhinology* 2000;38:1–6.
100. Wüstenberg EG, Hüttenbrink KB, Hauswald B, Hampel U, Schleicher E. Optical Rhinometry. Continuous, direct measurement of swelling of the nasal mucosa with allergen provocation. Real-time monitoring of the nasal provocation test using optical rhinometry. *HNO*. 2004 Sep;52(9):798-806. DOI: 10.1007/s00106-004-1073-5
101. Minami T, Fukutomi Y, Lidholm J, Yasueda H, Saito A, Sekiya K et al. IgE Abs to Der p 1 and Der p 2 as diagnostic markers of house dust mite allergy as defined by a bronchoprovocation test. *Allergol Int*. 2015 Jan;64(1):90-5. DOI: 10.1016/j.alit.2014.08.004. Epub 2014 Oct 28.
102. Choi IS, Koh YI, Koh JS, Lee MG .Sensitivity of the skin prick test and specificity of the serum-specific IgE test for airway responsiveness to house dust mites in asthma. *J Asthma*. 2005 Apr;42(3):197-202.
103. Eriksson NE, Holmen A. Skin prick tests with standardized extracts of inhalant allergens in 7099 adult patients with asthma or rhinitis: cross-sensitizations and relationships to age, sex, month of birth and year of testing.
104. Nepper-Christensen S, Backer V, DuBuske LM, Nolte H. In vitro diagnostic evaluation of patients with inhalant allergies: summary of probability outcomes comparing results of CLA- and CAP-specific immunoglobulin E test systems. *Allergy Asthma Proc*. 2003 Jul-Aug;24(4):253-8.
105. Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, Bonini S, Canonica GW, Romagnani S et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1995 Nov;96(5 Pt 1):580-7.

106. Riechelmann H, Mewes T, Weschta M, Gropper G. Nasal allergen provocation with *Dermatophagoides pteronyssinus* in patients with chronic rhinitis referred to a rhinologic surgical center. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002 Jun;88(6):624-31. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61895-9
107. Boelke G, Berger U, Bergmann KC, Bindsev-Jensen C, Bousquet J, Gildemeister J et al. Peak nasal inspiratory flow as outcome for provocation studies in allergen exposure chambers: a GA²LEN study. *Clin Transl Allergy*. 2017; 7: 33. DOI: 10.1186/s13601-017-0169-4
108. Haxel BR. Relevance of nasal provocation testing in house dust mite allergy. *HNO*. 2017 Oct;65(10):811-817. DOI: 10.1007/s00106-017-0342-z.
109. Nickelsen JA, Georgitis JW, Reisman RE. Lack of correlation between titers of serum allergen-specific IgE and symptoms in untreated patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1986 Jan;77(1 Pt 1):43-8.
110. Kırerleri E, Guler N, Tamay Z, Ones U. Evaluation of the nasal provocation test for its necessity in the diagnosis of nasal allergy to house dust mite. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2006 Jun-Sep;24(2-3):117-21.
111. Rondón C, Romero JJ, López S, Antúnez C, Martín-Casañez E, Torres MJ et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Apr;119(4):899-905. Epub 2007 Mar 2. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.01.006
112. Swiebocka E, Siergiejko G, Siergiejko Z. Bronchial allergen challenge in allergic children: continuous increase of nitric oxide in exhaled air 72 hours after allergen inhalation independent of bronchial obstruction. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2011 Feb;24(1):17-24. DOI: 10.1089/jamp.2010.0833
113. Kharitonov SA, Rajakulasingam K, O'Connor B, Durham SR, Barnes PJ. Nasal nitric oxide is increased in patients with asthma and allergic rhinitis and may be modulated by nasal glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Jan;99(1 Pt 1):58-64.
114. Martin U, Bryden K, Devoy M, Howarth P. Increased levels of exhaled nitric oxide during nasal and oral breathing in subjects with seasonal rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Mar;97(3):768-72.

115. Stenius-Aarniala BS, Malmberg CH, Holopainen EE. Relationship between the results of bronchial, nasal and conjunctival provocation tests in patients with asthma. *Clin Allergy*. 1978 Jul;8(4):403-9.
116. Chanez P, Vignola AM, Vic P, Guddo F, Bonsignore G, Godard P, Bousquet J. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Feb;159(2):588-95. DOI: 10.1164/ajrccm.159.2.9801022
117. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RAJ Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *Allergy Clin Immunol*. 2002 Mar;109(3):419-25.
118. Rochat MK, Illi S, Ege MJ, Lau S, Keil T, Wahn U et al. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec;126(6):1170-5.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.09.008. Epub 2010 Nov 4.
119. Murray JJ, Rusznak C. Asthma and rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Feb;11(1):49-53.
120. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy*. 2003 Aug;58(8):691-706.
121. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Aug;104(2 Pt 1):301-4.
122. Förster U, Sperl A, Klimek L. The NTP in allergy research: open questions regarding nasal provocation tests using allergens. *HNO*. 2013 Oct;61(10):818-25. DOI: 10.1007/s00106-013-2757-5.
J Invest Allergol Clin Immunol. 1996 Jan-Feb;6(1):36-46.

8. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACQ	Asthma Control Questionnaire
AE	Allergeneinheiten
AM1	Asthma Monitor
APS	Allergenprovokationssystem
AR	Allergische Rhinitis
ASNC	Allergen specific nasal challenge
ATS	American Thoracic Society
AUC	Area under curve
BAP	Bronchiale Allergenprovokation
CD	Cluster of Differentiation
Dfa.	Dermatophagoides farinae
Dpt.	Dermatophagoides pteronyssinus
EAR	Early asthmatic response
et al.	Et alia
FEV ₁	Einsekundenkapazität
h	Stunden
HDM	House dust mite
ICS	Inhalative Kortikosteroide
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
KU / L	Kilo units pro Liter
LAR	Late asthmatic response
m	Männlich
MHC II	Haupthistokompatibilitätskomplex 2
Min.	Minute
ml	Milliliter
n	Anzahl
NIOX	Nitric Oxide Monitoring Systeme
(e)NO	(Exhalatives) Stickstoffmonoxid
NPT	Nasale Provokationstestung

NPV	Negativer prädiktiver Vorhersagewert
p	Probability (Wahrscheinlichkeit)
PAQLQ	Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire
PD ₂₀ FEV ₁	Allergendosis, die einen 20%igen FEV ₁ -Abfall bewirkt
PNEF	Peak Nasal Expiratory Flow (maximale Atemstoßstärke)
PNIF	Peak Nasal Inspiratory Flow
ppb	Parts per billion
PPV	Positiver prädiktiver Vorhersagewert
RABA	Schnell wirksames Beta-2-Sympathomimetika
RAST	Radio-Allergen-Sorbent-Test
ROC	Receiver Operating Characteristic
RQLQ	Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SIT	specific immunotherapy
Spez.	Spezifisch
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SPT	Skin prick test
Th-Zelle	T-Helferzellen
VC	Vitalkapazität
w	Weiblich
WHO	World Health Organization = Weltgesundheitsorganisation

9. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Periodenprävalenz des atopischen Formenkreises	7
Abbildung 2: Früh- / Spätreaktion gemessen am FEV ₁ % - Abfall	9
Abbildung 3: Ablauf der Studie	18
Abbildung 4: Ablauf der Studie; Screening failures und Drop out.....	19
Abbildung 5: Abfall der FEV ₁ % nach BAP	32
Abbildung 6: Übersicht der Studienergebnisse.....	34
Abbildung 7: ROC - Kurve für den Peak Nasal Inspiratory Flow	34
Abbildung 8: PNIF% nach BAP.	35
Abbildung 9: ROC - Kurve für den Symptomscore nach Lebel.....	37
Abbildung 10: Box Plot und Quartilen Symptomscore nach Lebel und BAP	37
Abbildung 11: Vergleich der PD ₂₀ FEV ₁ mit Symptomscore nach Lebel	38
Abbildung 12: ROC - Kurve für das kumulative spez. IgE Milbe.....	39
Abbildung 13: Box Plot und Quartilen RQLQ und Symptomscore nach Lebel .	41
Abbildung 14: Box Plot und Quartilen eNO und BAP	42
Abbildung 15: ROC - Kurve für das eNO.....	43
Tabelle 1: Patientencharakteristika	21
Tabelle 2: Stufenschema der inhalativen Metacholinprovokation.....	23
Tabelle 3: Stufenschema der bronchialen Allergenprovokation.....	25
Tabelle 4: Stufenschema der nasalen Allergenprovokation	29
Tabelle 5: Patientencharakteristika	32
Tabelle 6: Vergleich der nasalen diagnostischen Tests	33
Tabelle 7: Vergleich zweier Alterskohorten im PNIF Test	36
Tabelle 8: Vergleich von Symptomscore nach Lebel und spez. IgE Milbe	40
Tabelle 9: Vergleich der Aussagekraft des exhalierten Stickstoffmonoxids.....	43

10. Anhang (Einzeldaten, Fragebogen)

Einzeldaten der Patienten

Nummer	Alter	VC %	FEV ₁ %	FEV ₁ /VC %	Abfall FEV ₁ %	PD ₂₀ FEV ₁
1	5	101,9	102,8	81,54	34,91	192
2	5	98,7	118,9	96,97	18,13	150
3	10	89	111,3	102,45	21,91	266
4	13	61,9	95,9	129,70	18,32	30
5	12	69,5	71,4	84,86	18,31	30
6	12	72,3	84,8	96,48	26,03	96
7	9	87,5	75,1	69,96	22,44	277
8	9	82,2	78,2	77,57	31,33	175
9	8	119,4	143,4	97,24	36,84	89
10	11	80,5	95,7	97,84	29,83	117
11	6	87,7	91,2	83,67	24,39	53
12	17	87,8	93,1	88,89	20,22	305
13	6	98,5	109,5	90,26	- 7,91	> 310
14	6	91,7	91,9	80,88	2,73	> 310
15	5	80,2	92,1	92,37	27,27	41
16	9	97	109,9	93,69	21,63	121
17	5	68,6	104,7	124,11	35,25	10
18	6	102,2	113,7	89,57	26,03	<10
19	9	98,2	94,1	78,49	23,56	58
20	7	65	76,3	95,56	- 24,81	> 310
21	8	101,2	98,5	79,04	22,10	266
22	9	80,2	88,7	90,85	40,27	33
23	10	96,7	107,1	89,91	20,00	70
24	7	94,9	98,2	83,62	29,05	102
25	13	91,2	94,3	85,59	27,27	42
26	11	90,1	83,2	77,07	- 0,49	> 310
27	16	103,5	102,7	83,59	- 7,17	> 310

28	6	92,9	110,9	97,06	21,21	145
29	5	106,2	89,9	68,18	- 2,86	> 310
30	7	86,6	76,9	71,60	35,34	10
31	10	78,5	94,8	99,16	30,21	14
32	15	108,8	114,1	87,10	21,82	59
33	14	77,1	83,1	90,67	36,76	87
34	11	102,3	83	65,85	25,31	51
35	6	75,7	124	131,91	38,71	181
36	8	81	104,7	107,62	0,83	> 310
37	9	95	100,7	86,51	35,32	14
38	11	92,5	93,4	82,40	32,52	18
39	6	95,4	104,2	87,41	8,47	> 310
40	10	68,8	93,3	110,75	34,47	40
41	6	86,7	98,1	91,94	22,81	122
42	8	102,3	98,7	78,39	49,73	33
43	8	105,8	99,9	77,36	28,66	50
44	7	91,4	99,1	87,59	- 14,17	> 310
45	14	106,2	107,3	83,70	43,02	10
46	7	86,9	90,2	84,21	33,04	13
47	8	82,9	106,6	104,55	19,57	70
48	13	60,2	73,4	100,87	25,54	22
49	6	77,1	81,4	85,06	20,61	67
50	11	71,5	70,8	81,88	- 1,64	> 310
51	9	94,7	108,2	92,75	33,59	106
52	10	79,3	89,3	92,08	24,73	107
53	6	88,3	93,7	85,93	27,59	38
54	9	84,9	79,2	77,65	35,86	14
55	14	59,6	101,2	143,32	13,83	> 310
56	12	85,2	77,6	75,24	44,17	33
57	11	103	104,2	84,25	- 3,91	> 310
58	8	87,1	85,9	80,57	43,26	32
59	7	97,3	104,8	86,18	34,35	88
60	6	81,4	86,2	85,61	21,85	124

61	7	86,4	88,5	83,33	2,50	> 310
62	6	82,1	83,7	82,61	29,47	20
63	9	104,7	111,3	86,81	22,15	129
64	8	85	84	80,32	35,10	11
65	6	69,34	85,7	102,04	- 4,67	> 310
66	7	101,5	114,6	91,05	2,31	> 310
67	17	89,4	91,3	86,31	3,24	> 310
68	11	96	90,9	78,76	11,27	> 310
69	11	113,3	120,7	91,67	25,97	47
70	11	79,8	98,6	102,27	32,78	178
71	7	116,3	122,7	85,22	32,37	39
72	7	110	110,7	82,56	25,47	56
73	14	88,5	93,9	89,58	32,39	72
74	12	88,1	93	88,89	35,66	37

Nummer	Lebel-Score (Prä)	Lebel-Score (Post)	PNIF Abfall %	RQLQ Score	eNO ppb
1	0	7	57,14	18	
2	0	6	0,00	43	
3	2	7	27,27	13	61
4	0	6	20,00	78	89
5	0	5	39,66	4	80
6	2	6	40,00	46	28
7	2	7	28,57	51	57
8	2	6	37,50	101	99
9	1	8	43,75	23	14
10	0	5	37,50	21	92
11	0	7	27,78	10	7
12	0	7	46,15	36	8
13	1	1	-40,00	39	40
14	0	0	8,33	1	
15	1	5	12,50	56	
16	0	6	36,84	56	28
17	1	10	28,57	28	24
18	2	6	35,29	48	
19	2	5	28,57	102	39
20	1	3	-28,57	29	
21	0	2	-11,11	54	19
22	0	9	50,00	81	13
23	1	7	42,86	6	30
24	0	6	50,00	69	43
25	0	8	14,71	32	65
26	0	0	-28,57	8	8
27	0	2	-42,86	13	26
28	2	7	30,00	56	
29	0	0	-45,45	0	
30	0	1	7,14	23	71

31	1	8	54,55	37	63
32	0	7	40,91	23	13
33	1	7	57,14	34	45
34	0	1	0,00	2	16
35	1	7	33,33	23	6
36	1	4	45,45	41	9
37	0	8	-10,00	19	58
38	0	7	16,67	4	22
39	0	7	41,67	52	15
40	1	8	45,45	42	16
41	0	7	18,18	54	38
42	0	7	7,69	3	42
43	0	8	56,25	7	56
44	2	5	46,67	22	6
45	1	8	0,00	34	101
46	1	2	60,00	64	18
47	0	0	15,38	0	
48	0	4	9,09	1	176
49	1	8	50,00	62	89
50	0	0	0,00	43	
51	0	7	40,00	52	14
52	1	7	33,33	74	19
53	0	1	0,00	2	
54	0	7	6,25	15	83
55	1	8	20,00	42	43
56	0	7	-9,09	24	71
57	1	9	-5,88	41	8
58	0	7	0,00	30	
59	0	4	-12,50	6	22
60	0	0	-20,00	2	28
61	0	3	10,00	40	28
62	0	9	100,00	27	15
63	0	6	50,00	65	27

64	0	1	0,00	31	45
65	0	3	28,57	1	5
66	1	3	0,00	77	5
67	0	10	50,00	81	19
68	0	6	-12,50	3	9
69	1	7	0,00	13	32
70	0	4	0,00	34	50
71	0	7	0,00	4	11
72	2	7	0,00	77	7
73	0	10	46,15	33	56
74	0	1	10,00	41	16

Nummer	Gesamt IgE kU/l	Dpt. IgE kU/l	Dfa. IgE kU/l	Eosinophile
1	889	101	101	0,23
2	890	101	101	0,48
3	460	65,1	39,2	0,52
4	5001	101	101	2,83
5	1844	101	101	1,30
6	338	39,5	49,4	0,31
8	764	101	30,9	0,63
9	130	36,2	14,5	0,21
10	44,3	8,22	15,2	0,19
11	146	16,9	15,1	0,50
12	208	51,7	46,6	0,20
13	485	0,88	0,36	2,70
14	20	1,41	2,9	0,15
16	125	31,9	11,7	0,42
17	432	101	47,4	0,47
18	635	101	101	1,08
19	425	56	26,6	0,74
21	300	36,4	25,9	0,90
22	1151	101	97,4	0,47
25	189	40	39,2	0,48
29	753	0,09	0,06	0,38
30	765	101	69,4	1,29
31	2440	101	101	0,94
32	128	10,5	26,8	0,23
33	252	44,3	36,5	0,35
34	245	36,5	61,1	0,37
35	1049	90,8	49,4	1,52
36	311	17,3	5,67	0,35
37	409	27,5	63,6	0,65
38	114	39,1	54,4	0,54
39	153	1,81	1,38	0,79

41	1074	101	90,9	0,44
42	208	55	36,3	0,40
43	262	19,7	36,7	0,85
44	612	24,3	3,29	0,54
45	941	101	101	0,97
46	472	87,9	90,4	0,18
48	271	27	49,1	0,78
49	45,1	13,5	7,47	
50	623	101	78,5	0,35
51	2052	101	101	1,07
52	83,4	10,3	4,27	0,72
53	168	59,1	55,4	0,55
54	1113	101	82,3	0,38
56	2322	101	101	2,06
57	32,2	0,35	0,61	0,10
58	449	83,6	32,1	0,67
60	44,2	1,92	1,77	0,27
61	210	89	101	2,26
64	588	58,5	101	0,38
65	86,5	10,6	20,6	0,45
66	504	64,3	101	0,15
67	402	59,2	88,4	0,38
69	718	101	71,8	0,48
70	719	101	101	
73	267	75,8	59,6	0,34
74	199	11,5	11,3	0,06

Einverständniserklärung (Patient < 18 Jahre)

Vergleich der nasalen vs. bronchialen Allergenprovokation bei Kindern und Jugendlichen mit Milbenallergie

Name des Patienten/ Probanden in Druckbuchstaben:

Patienten-/ Probanden Nr.:

Ich erkläre mich bereit, dass mein Kind an dieser Studie teilnimmt.

- Ich bin von Herrn / Frau (Dr. med.) _____ ausführlich und verständlich über die Studie, mögliche Belastungen und Risiken sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie, sowie die sich für mich bzw. mein Kind daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patientenaufklärung und diese Einwilligungserklärung gelesen und verstanden. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und ausreichend beantwortet.
- Ich hatte ausreichend Zeit, Fragen zu stellen und mich zu entscheiden.
- Ich werde den ärztlichen Anforderungen, die für die Durchführung der Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung bzw. die meines Kindes jederzeit zu beenden, ohne dass mir oder meinem Kind daraus Nachteile entstehen.

Ich bin mit der Aufzeichnung der im Rahmen der Studie an mir bzw. an meinem Kind erhobenen Daten und ihrer anonymisierten Verwendung, z.B. für Veröffentlichungen einverstanden.

Eine Kopie der Information und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten.
Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

(Datum und Unterschrift des Patienten)

(Datum und Unterschrift der Erziehungsberechtigten)

(Datum und Unterschrift der Erziehungsberechtigten)

(Datum und Unterschrift des aufklärenden Arztes)

Titel der wissenschaftlichen Untersuchung

Vergleich der nasalen vs. bronchialen Allergenprovokation bei Kindern und Jugendlichen mit Milbenallergie

Lieber Patient, liebe Patientin,

dieses Schreiben möchte dir erklären, warum du bei uns bist und welche Rolle du spielst. Lies die folgenden Zeilen ganz in Ruhe mit deiner Mama oder deinem Papa durch und stelle alle Fragen, welche dir in den Sinn kommen. Selbstverständlich wird auch dein behandelnder Arzt versuchen dir alle Unklarheiten zu beantworten. Nur Mut du bist nämlich unsere Hauptperson!

Warum gibt es eine wissenschaftliche Untersuchung?

Du leidest an einer möglichen Milbenallergie. Milben sind sehr kleine Tiere, die man nicht mit dem bloßen Auge erkennen kann. Leider ist es möglich, dass sie dir besondere Probleme bereiten. Die Milbenallergie kann sowohl an deiner Lunge, als auch deiner Nase eine Schwellung und Juckreiz auslösen. Viele andere Kinder haben die gleichen Probleme wie du, bei manchen ist die Nase mehr betroffen, bei anderen wiederum mehr die Lunge. Das kann daran liegen, dass bestimmte Eiweißkörper an manchen Orten, wie im Blut oder der Nase, unterschiedlich verteilt sind.

Um herauszufinden, ob du wirklich an einer solchen Milbenallergie leidest, müssen wir dich testen. Genauer gesagt testen wir deine Nase, indem wir etwas Allergenglösung in sie hinein sprühen. Danach schauen wir, ob Juckreiz, Niesen oder eine Schwellung ausgelöst wird.

Diese Untersuchung hilft nicht nur dir, sondern möglicherweise auch vielen anderen Kindern, um die unterschiedlichen Symptome der Milbenallergie besser zu verstehen.

Freiwilligkeit

Deine Teilnahme ist freiwillig. Das heißt du musst nicht mitmachen. Wenn du uns mit deiner Teilnahme helfen magst, kannst du trotzdem jederzeit deine Meinung ändern, ohne dass dir dadurch irgendwelche Nachteile für die weitere ärztliche Versorgung entstehen.

Ablauf der wissenschaftlichen Untersuchung

An dieser Studie werden insgesamt 80 Kinder und Jugendliche mit einer bekannten Milbenallergie zwischen 5 und 25 Jahren teilnehmen. Die Teilnahme wird voraussichtlich einen Besuch umfassen und ca. 90 Minuten dauern.

Der Besuch:

Sicher fragst du dich, wie dein Besuch bei uns ablaufen wird. Zuerst wird dir alles ganz genau erklärt, anschließend sind folgende Schritte geplant:

- Zunächst erfolgt eine körperliche Untersuchung (Inspektion von Nase und Rachen, Auskultation von Herz und Lunge) und es werden dir und deinen Eltern Fragen zur Gesundheit gestellt.
- Dann erfolgt eine Messung deiner Ausatemluft, um heraus zu finden, ob es vielleicht eine Entzündung deiner Atemwege gibt.
- Die Ergebnisse deines vorhergehenden Milbenprovokationstests werden miteinbezogen. Dieser muss innerhalb der letzten 12 Wochen erfolgt sein.
- Anschließend wird Nasenflüssigkeit mit einem weichen Watteträger über ca. 15 Minuten gesammelt. Die Untersuchung wird weiter unten noch einmal genauer beschrieben.
- Dann sprühen wir etwas Allergenlösung in deine Nase und schauen, ob Juckreiz, Niesen oder eine Schwellung ausgelöst wird. Die Untersuchung wird weiter unten noch einmal genauer beschrieben.
- Zum Abschluss wollen wir noch Eiweißkörper in deinem Blut bestimmen und müssen dafür einmal etwas Blut abnehmen.

Wie bekommen wir die Flüssigkeit aus deiner Nase?

Wir geben eine spezielle Watte in deine Nase, warten ca. 15 Minuten bis der Bausch genug Flüssigkeit sammeln konnte und nehmen ihn danach gleich wieder heraus, um ihn anschließend ins Labor zu bringen.

Wie läuft der Nasentest ab?

Vor Beginn unseres Tests haben wir einige Fragen an dich, um herauszufinden wie es deiner Nase geht. Dabei hilft uns ein Punktesystem, ist deine Punktzahl schon vor Beginn der Untersuchung zu hoch, müssen wir einen neuen Termin finden und uns an einem anderen Zeitpunkt nochmal treffen. Ist das nicht der Fall, können wir loslegen. Zuerst musst du mit einem Gerät nur durch die Nase kräftig Luftholen, anschließend bekommst du ein Nasenspray aus salzigem Wasser und wir wiederholen nach einer Pause von 10 Minuten den Test mit dem kräftigen Luftholen.

Es gibt wieder einen Fragebogen und ein Nasenspray, diesmal allerdings mit der Allergenlösung. Da wir deiner Nase nicht gleich die höchste Menge geben möchten, erhöhen wir ganz langsam und schrittweise die Portionen.

Wir überprüfen mithilfe des Fragebogens immer wie es dir geht und wenn du zu stark reagieren solltest, hören wie selbstverständlich auf.

Mögliche Beschwerden:

Natürlich kann es sein, dass dir eine Untersuchung oder ein Test unangenehm ist und du dich nicht wohlfühlen wirst. Die spezielle Watte in deiner Nase ist in der Regel harmlos. Das eventuelle Anstoßen des Tupfers an die Wand deiner Nase kann wehtun. Durch das Nasenspray mit der Allergenlösung ist es auch möglich, dass die Nase verstopft und du vermehrt Niesen musst. Wenn es zu unangenehm wird, können wir dir am Ende ein abschwellendes Nasenspray geben, das dir sofort hilft. Wenn die Lösung dir von der Nase in den Rachen laufen sollte, kann es zu einer allergischen Reaktion im Rachen mit Juckreiz und Schleimhautschwellung kommen. Hierfür kannst du dann ein Antiallergikum bekommen. Wenn du empfindlicher bist, kann es auch zu einer asthmatischen Reaktion kommen. Wenn bei dir ein Asthma bekannt ist oder du Atembeschwerden hast, bekommst du ein Spray zum Inhalieren, welches die Atemwege wieder öffnet (z.B. Salbutamol Dosieraerosol). Auch die Blutentnahme kann wehtun und Schäden verursachen.

Nasale vs. bronchiale Provokation Version 2 10.10. 2014 Seite 2 von 3

Wissen dann alle, dass ich mitgemacht habe?

Nein, weil wir dir eine zufällig ausgesuchte Nummer geben werden, anstelle deinen Namen zu benutzen. Und keiner, der mit deinen Sachen arbeitet, darf darüber sprechen, es ist ein Geheimnis.

Möglicher Nutzen aus der Teilnahme

Die Untersuchung wird zunächst vor allem uns helfen mehr über die Milbenallergie zu lernen. Sollte aber deine Nase sehr stark in dem Test reagieren, so hilft es dir, deinen Eltern und deinem Arzt die weitere Therapie, insbesondere eine spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung), festzulegen.

Ansprechpartner:

Dr. med. Anna Buslau

PD Dr. med. Johannes Schulze

Prof. Dr. med. Stefan Zielen

Dr. med. Katharina Blümchen

Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität

Bei Fragen können du oder deine Eltern sich jeder Zeit unter der Nummer 069 /6301-5381, -83063 Fax: 6301-83349 an uns wenden

Titel der wissenschaftlichen Untersuchung

Vergleich der nasalen vs. bronchialen Allergenprovokation bei Kindern und Jugendlichen mit Milbenallergie

Lieber Patient, liebe Patientin,

diese Aufklärung enthält Informationen über Ziel und Sinn der Untersuchung sowie Aussagen zu deiner Rolle dabei. Bitte lies diesen Text aufmerksam durch und nimm Dir ausreichend Zeit. Stelle dem für die Studie verantwortlichen Arzt alle Fragen, die Du möglicherweise zum Inhalt des Textes bzw. zur Studie hast. Dein Studienarzt wird Dir alle noch offenen Fragen gerne beantworten.

Zweck der wissenschaftlichen Untersuchung

Du leidest an einer möglichen Milbenallergie. Die Milbenallergie kann sowohl an den Bronchien (Pfeifen, Asthma) und/oder auch an der Nase Symptome (Stocknase/Niesen) erzeugen. Häufig leiden die Patienten mit Milbenallergie an beiden Symptomen (Nase und Lunge). Manche Patienten haben aber überwiegend bronchiale, andere überwiegend nasale Symptome. Dieses liegt vielleicht an einer unterschiedlichen Verteilung des Allergie-Antikörpers (spezifisches IgE) gegen Milbe im Blut und lokal an der Nase.

Um die Relevanz der Milbenallergie nachzuweisen, wird bei dir routinemäßig ein bronchialer Provokationstest durchgeführt. Dieser ist häufig positiv, aber auch in 20 % der Fälle negativ. Gemeinsam mit dir möchten wir nun in einem nasalen Provokationstest nachweisen, inwieweit auch an der Nase die Milbenallergie relevant ist. Diese Untersuchungen sollen helfen, die unterschiedlichen Symptome der Milbenallergie bei Kindern und Jugendlichen an Nase und Bronchien besser zu charakterisieren und zu verstehen. Hierzu soll das spezifische IgE im Blut und im Nasensekret untersucht werden und die Ergebnisse des nasalen vs. bronchialen Allergenprovokation verglichen werden.

Freiwilligkeit

Deine Teilnahme ist freiwillig. Du kannst jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, die Teilnahmebereitschaft widerrufen, ohne dass Dir dadurch irgendwelche Nachteile für die weitere ärztliche Versorgung entstehen. Auch die Prüfarzte sind zu jeder Zeit ermächtigt die Teilnahme eines Patienten aus bestimmten Gründen zu beenden.

Ablauf der wissenschaftlichen Untersuchung

An dieser Studie werden insgesamt 80 Patienten mit einer bekannten Milbenallergie zwischen 5 und 25 Jahren teilnehmen. Die Teilnahme wird voraussichtlich eine Visite umfassen und ca. 90 Minuten dauern.

Ablauf der Visite:

Du wirst zunächst detailliert über die Untersuchung aufgeklärt.

Geplant sind dann folgende Untersuchungen:

- Zunächst erfolgt eine körperliche Untersuchung (Inspektion von Nase und Rachen, Auskultation von Herz und Lunge) und es werden Fragen zur Gesundheit gestellt.
- Dann erfolgt eine Messung des Entzündungsparameters in der Ausatemluft (nasales und bronchiales Stickstoffmonoxid, NO)
- Die Ergebnisse des vorhergegangenen Milbenprovokationstests werden miteinbezogen. Dieser muss innerhalb der letzten 12 Wochen erfolgt sein.
- Anschließend wird Nasensekret mit einem Watteträger über ca. 15 Minuten gewonnen. Die genauere Beschreibung der Untersuchung erfolgt weiter unten.
- Dann erfolgt ein nasaler Provokationstest mit Milbenallergen. Die genauere Beschreibung der Untersuchung erfolgt weiter unten.
- Zum Abschluss erfolgt eine Blutabnahme von 10 ml zur Bestimmung von Blutbild, IgE und spezifischem IgE. Diese ist nicht notwendig, falls Blut schon im Rahmen der bronchialen Provokation innerhalb der letzten 2 Wochen abgenommen wurde. Die Blutproben werden bis zur Bestimmung ein Jahr gelagert und dann vernichtet.

Beschreibung der Abnahme von Nasensekret:

Das Ziel der Gewinnung von Nasensekret ist die Detektion von verschiedenen Proteinen wie dem IgE zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung einer allergischen Erkrankung. Hierfür wird ein spezieller Tupfer in die Nasenhöhle eingebracht und dort für ca. 15 Minuten belassen, um genügend Nasensekret aufzunehmen. Anschließend wird der Tupfer in ein Laborröhrchen verpackt und weiter verarbeitet.

Ablauf des titrierten nasalen Provokationstests:

Vor Beginn der nasalen Provokationstestung muss der Basisscore im Nasensymptombezogenen Fragebogen ermittelt werden. Der Basisscore muss < 3 sein; andernfalls muss ein neuer Termin vereinbart werden. Zu Beginn der nasalen Provokationstestung wird zunächst eine Ausgangsmessung ohne Lösung mit dem Rhinomanometrie-Gerät gemessen, um die grundsätzliche Durchlässigkeit der oberen Atemwege zu ermitteln. Anschließend erfolgt eine Basismessung mit Kochsalz (NaCl 0,9%); hierfür wird jeweils ein Sprühstoß Kochsalzlösung in jedes Nasenloch gegeben. Nach 10 Minuten erfolgt dann erneut eine Rhinomanometrie und der Fragebogen zu möglichen entstandenen Nasensymptomen muss ausgefüllt werden, um eine unspezifische Nasenreaktion zu erfassen. Nach 15 Minuten beginnt dann die Provokation mit dem Milbenallergen in einer aufsteigenden Allergendosis (AE) (Dosis 4AE, 40AE; 400AE). Hierfür wird in jedes Nasenloch jeweils ein Sprühstoß der genannten Dosis gesprüht. Nach 10 Minuten erfolgt die Auswertung mittels Fragebogen und eine erneuten Rhinomanometrie. Alle 15 Minuten erfolgt die Steigerung der Allergendosis bis zum Erreichen der höchsten Dosis ohne nasale Reaktion oder bis zum Abbruch bei einem Nasenscore von ≥ 6 im Fragebogen

Mögliche Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen:

Einige der studienspezifischen Verfahren können mit Unbehagen oder bestimmten Risiken verbunden sein. Die Gewinnung von Nasensekret mittels eines Tupfers ist in der Regel harmlos. Bei Anstoßen des Tupfers an die Nasenmuschel oder Na-

senscheidewand kann es jedoch zu lokalen Schmerzen kommen. Ebenfalls ist die Entwicklung von einer Hypersekretion durch die mechanische Reizung oder auch Nasenbluten möglich.

Manche Patienten können Unbehagen während des nasalen Provokationstest empfinden. Im Rahmen der nasalen Provokationstestung kann es zu einer Schwellung und Hypersekretion der Nasenschleimhaut kommen. Hierdurch kann ein Fließschnupfen, vermehrtes Niesen und auch eine erschwerte Nasenatmung auftreten. Bei Bedarf kann im Anschluss an die Messungen ein abschwellendes Nasenspray (z.B. Xylomethazolin 0.1%) verabreicht werden. Sollte das in die Nase gesprühte Allergen im Rahmen der Untersuchung in den Rachen gelangen, kann es zu einer allergischen Reaktion mit Juckreiz und Schleimhautschwellung kommen. Hierfür kann dann ein Antihistaminikum (Fenistil, Cetirizin) eingenommen werden. Potenziell kann es bei empfindlichen Menschen auch zu einer asthmatischen Reaktion kommen. Bei Patienten mit bekanntem Asthma oder asthmatischen Symptomen wird daher ein Betamimetikum (z.B. Salbutamol Dosieraerosol) im Anschluss an die Untersuchung mitgegeben und bei Symptomen inhaliert.

Bei einer Blutentnahme können Schmerz, blaue Flecken, Ohnmacht, Schwindel und evtl. Nervenschädigungen auftreten, die ggf. irreversibel mit Dauerschmerzen und Funktionsbeeinträchtigungen verbunden sind.

Wie werden die Daten geschützt?

Um der Gefahr von Datenmissbrauch vorzubeugen, werden alle Untersuchungsdaten PSEUDONYMISIERT (ohne Namen) aufbewahrt und ausgewertet. Das heißt, dass die Untersuchungsdaten eine zufällige Nummer erhalten. Diese Pseudonyme werden in einer sogenannten **Codierungsliste** zusammen mit dem Namen dokumentiert. Das bedeutet, dass pseudonymisierte Daten entschlüsselt werden können. Diese Codierungsliste wird im Prüfarztordner abgelegt und ist daher nur den Prüfarzten und der Study Nurse zugänglich. Das bedeutet, dass jeder, der Zugriff auf die Daten erhält, der ärztlichen Schweigepflicht unterliegt. Bei einer Veröffentlichung der Untersuchung werden die Daten vollständig anonymisiert.

Möglicher Nutzen aus der Teilnahme an der wissenschaftlichen Untersuchung

Die Untersuchung wird zunächst nur wissenschaftlichen Zwecken dienen und du wirst daraus keinen unmittelbaren Nutzen haben. Sollte aber der nasale Provokationstest stark positiv sein, so hilft es dir und dem behandelnden Arzt die weitere Therapie, insbesondere eine spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung), festzulegen.

Ansprechpartner:

Dr. med. Anna Buslau
Prof. Dr. med. Stefan Zielen
Dr. med. Katharina Blümchen

Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität
Bei Fragen können Sie sich jeder Zeit unter der Nummer
069 /6301-5381, -83063 Fax: 6301-83349 an uns wenden

Titel der wissenschaftlichen Untersuchung

Vergleich der nasalen vs. bronchialen Allergenprovokation bei Kindern und Jugendlichen mit Milbenallergie

Liebe Eltern,

diese Aufklärung enthält Informationen über Ziel und Sinn der Untersuchung sowie Aussagen zur Rolle von Ihnen bzw. Ihrem Kind. Bitte lesen Sie diesen Text aufmerksam durch und nehmen Sie sich ausreichend Zeit. Stellen Sie Ihrem für die Studie verantwortlichen Arzt alle Fragen, die Sie möglicherweise zum Inhalt des Textes bzw. zur Studie haben. Ihr Studienarzt wird Ihnen alle noch offenen Fragen gerne beantworten.

Zweck der wissenschaftlichen Untersuchung

Ihr Kind leidet an einer möglichen Milbenallergie. Die Milbenallergie kann sowohl an den Bronchien (Pfeifen, Asthma) und/oder auch an der Nase Symptome (Stocknase/Niesen) erzeugen. Häufig leiden die Patienten mit Milbenallergie an beiden Symptomen (Nase und Lunge). Manche Patienten haben aber überwiegend bronchiale andere überwiegend nasale Symptome. Dieses liegt vielleicht an einer unterschiedlichen Verteilung des Allergie-Antikörpers (spezifisches IgE) gegen Milbe im Blut und lokal an der Nase.

Um die Relevanz der Milbenallergie nachzuweisen, wurde bei Ihnen/Ihrem Kind routinemäßig ein bronchialer Provokationstest durchgeführt. Dieser ist häufig positiv, aber auch in 20 % der Fälle negativ. Gemeinsam mit Ihnen und Ihrem Kind möchten wir nun in einem nasalen Provokationstest nachweisen, inwieweit auch an der Nase die Milbenallergie relevant ist.

Diese Untersuchungen sollen helfen, die unterschiedlichen Symptome der Milbenallergie bei Kindern und Jugendlichen an Nase und Bronchien besser zu charakterisieren und zu verstehen. Hierzu soll das spezifische IgE im Blut und im Nasensekret untersucht werden und die Ergebnisse des nasalen vs. bronchialen Allergenprovokation verglichen werden.

Freiwilligkeit

Die Teilnahme Ihrer Tochter/Ihres Sohnes ist freiwillig. Sie können jederzeit, ohne Angabe von Gründen, die Teilnahmebereitschaft widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere ärztliche Versorgung entstehen. Auch die Prüfarzte sind zu jeder Zeit ermächtigt die Teilnahme eines Patienten aus bestimmten Gründen zu beenden.

Ablauf der wissenschaftlichen Untersuchung

An dieser Studie werden insgesamt 80 Patienten mit einer bekannten Milbenallergie zwischen 5 und 25 Jahren teilnehmen. Die Teilnahme wird voraussichtlich eine Visite umfassen und ca. 90 Minuten dauern.

Ablauf der Visite:

Sie und Ihr Kind werden detailliert über die Untersuchung aufgeklärt. Geplant sind dann folgende Untersuchungen:

- Zunächst erfolgt eine körperliche Untersuchung (Inspektion von Nase und Rachen, Auskultation von Herz und Lunge) und es werden Fragen zur Gesundheit gestellt.
- Dann erfolgt eine Messung des Entzündungsparameters in der Ausatemluft (nasales und bronchiales Stickstoffmonoxid, NO)
- Die Ergebnisse des vorhergegangenen Milbenprovokationstests werden miteinbezogen. Dieser muss innerhalb der letzten 12 Wochen erfolgt sein.
- Anschließend wird Nasensekret mit einem Watteträger über ca. 15 Minuten gewonnen. Die genauere Beschreibung der Untersuchung erfolgt weiter unten.
- Dann erfolgt ein nasaler Provokationstest mit Milbenallergen. Die genauere Beschreibung der Untersuchung erfolgt weiter unten.
- Zum Abschluss erfolgt eine Blutabnahme von 10 ml zur Bestimmung von Blutbild, IgE und spezifischem IgE. Diese ist nicht notwendig, falls Blut schon im Rahmen der bronchialen Provokation innerhalb der letzten 2 Wochen abgenommen wurde. Die Blutproben werden bis zur Bestimmung ein Jahr gelagert und dann vernichtet.

Beschreibung der Abnahme von Nasensekret:

Das Ziel der Gewinnung von Nasensekret ist die Detektion von verschiedenen Proteinen wie dem IgE zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung einer allergischen Erkrankung. Hierfür wird ein Gaze-Streifen in die Nasenhöhle eingebracht und dort für ca. 15 Minuten belassen, um genügend Nasensekret aufzunehmen. Anschließend wird der Tupfer in ein Laborröhrchen verpackt und weiter verarbeitet.

Ablauf des titrierten nasalen Provokationstests:

Vor Beginn der nasalen Provokationstestung muss der Basisscore im Nasensymptombezogenen Fragebogen ermittelt werden. Der Basisscore muss < 3 sein; andernfalls muss ein neuer Termin vereinbart werden. Zu Beginn der nasalen Provokationstestung wird zunächst eine Ausgangsmessung ohne Lösung mit dem Rhinomanometrie-Gerät gemessen, um die grundsätzliche Durchlässigkeit der oberen Atemwege zu ermitteln. Anschließend erfolgt eine Basismessung mit Kochsalz (NaCl 0,9%); hierfür wird jeweils ein Sprühstoß Kochsalzlösung in jedes Nasenloch gegeben. Nach 10 Minuten erfolgt dann erneut eine Rhinomanometrie und der Fragebogen zu möglichen entstandenen Nasensymptomen muss ausgefüllt werden, um eine unspezifische Nasenreaktion zu erfassen. Nach 15 Minuten beginnt dann die Provokation mit dem Milbenallergen in einer aufsteigenden Allergendosis (AE) (Dosis 4AE, 40AE; 400AE). Hierfür wird in jedes Nasenloch jeweils ein Sprühstoß der genannten Dosis gesprüht. Nach 10 Minuten erfolgt die Auswertung mittels Fragebogen und eine erneute Rhinomanometrie. Alle 15 Minuten erfolgt die Steigerung der Allergendosis bis zum Erreichen der höchsten Dosis ohne nasale Reaktion oder bis zum Abbruch bei einem Nasenscore von ≥ 6 im Fragebogen.

Mögliche Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen:

Einige der studienspezifischen Verfahren können mit Unbehagen oder bestimmten Risiken verbunden sein.

Die Gewinnung von Nasensekret mittels eines Tupfers ist in der Regel harmlos. Bei Anstoßen des Tupfers an die Nasenmuschel oder Nasenscheidewand kann es je-

Nasale vs. bronchiale Provokation Version 2 10.10.2014 Seite 2 von 3

doch zu lokalen Schmerzen kommen. Ebenfalls ist die Entwicklung von einer Hypersekretion durch die mechanische Reizung oder auch Nasenbluten möglich. Manche Patienten können Unbehagen während des nasalen Provokationstest empfinden. Im Rahmen der nasalen Provokationstestung kann es zu einer Schwellung und Hypersekretion der Nasenschleimhaut kommen. Hierdurch kann ein Fließschnupfen, vermehrtes Niesen und auch eine erschwerte Nasenatmung auftreten. Bei Bedarf kann im Anschluss an die Messungen ein abschwellendes Nasenspray (z.B. Xylomethazoline 0.1%) verabreicht werden. Sollte das in die Nase gesprühte Allergen im Rahmen der Untersuchung in den Rachen gelangen, kann es zu einer allergischen Reaktion mit Juckreiz und Schleimhautschwellung kommen. Hierfür kann dann ein Antihistaminikum (Fenistil, Cetirizin) eingenommen werden. Potenziell kann es bei empfindlichen Menschen auch zu einer asthmatischen Reaktion kommen. Bei Patienten mit bekanntem Asthma oder asthmatischen Symptomen wird daher ein Betamimetikum (z.B. Salbutamol Dosieraerosol) im Anschluss an die Untersuchung mitgegeben und bei Symptomen inhaled. Bei einer Blutentnahme können Schmerz, blaue Flecken, Ohnmacht, Schwindel und evtl. Nervenschädigungen auftreten, die ggf. irreversibel mit Dauerschmerzen und Funktionsbeeinträchtigungen verbunden sind.

Wie werden die Daten geschützt?

Um der Gefahr von Datenmissbrauch vorzubeugen, werden alle Untersuchungsdaten PSEUDONYMISIERT (ohne Namen) aufbewahrt und ausgewertet. Das heißt, dass die Untersuchungsdaten eine zufällige Nummer erhalten. Diese Pseudonyme werden in einer sogenannten **Codierungsliste** zusammen mit dem Namen dokumentiert. Das bedeutet, dass pseudonymisierte Daten entschlüsselt werden können. Diese Codierungsliste wird im Prüfarztordner abgelegt und ist daher nur den Prüfarzten und der Study Nurse zugänglich. Das bedeutet, dass jeder, der Zugriff auf die Daten erhält, der ärztlichen Schweigepflicht unterliegt. Bei einer Veröffentlichung der Untersuchung werden die Daten vollständig anonymisiert.

Möglicher Nutzen aus der Teilnahme an der wissenschaftlichen Untersuchung

Sie werden vermutlich durch die Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Untersuchung keinen unmittelbaren Nutzen ziehen. Sollte aber der nasale Provokationstest stark positiv sein, so hilft dies Ihrem Kind und dem behandelnden Arzt die weitere Therapie insbesondere eine spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) festzulegen.

Ansprechpartner: Dr. med. Anna Buslau
PD Dr. med. Johannes Schulze
Prof. Dr. med. Stefan Zielen
Dr. med. Katharina Blümchen

Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität
Bei Fragen können Sie sich jeder Zeit unter der Nummer
069/6301-5381, -83063 Fax: 6301-83349 an uns wenden

Nasale vs. bronchiale Provokation Version 2 10.10.2014 Seite 3 von 3



Universitätsklinikum · Theodor-Stern-Kai 7 · 60590 Frankfurt

Frau
Dr. Anna Buslau
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin -
Allergologie, Pneumologie u. Mukoviszidose
KKJM

Geschäfts-Nr.: 357/14 (Bitte stets angeben!)

Titel: Vergleich der nasalen vs. Bronchialen Allergenprovokation bei Kindern und Jugendlichen mit Milbenallergie

VOTUM

Sehr geehrte Frau Doktor Buslau,

die Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der J. W. Goethe-Universität Frankfurt am Main hat sich am 15.09.2014 mit Ihrem vorgenannten Antrag befasst und um einige Änderungen und Ergänzungen in dem Deckblatt, dem Protokoll und in den Informationen und Einwilligungserklärungen gebeten.

Nachdem Sie mit Schreiben vom 09.12.2014 die entsprechend geänderten Fassungen der Studienunterlagen vorgelegt haben, kann ich Ihnen mitteilen, dass nunmehr keine berufsrechtlichen und berufsethischen Bedenken gegen die Durchführung der oben genannten Studie bestehen.

Wir bewerten die Studie zustimmend.

Eine Information über den Abschluss der Studie wird erbeten.

Nachfolgend sind die Mitglieder der Ethik-Kommission aufgeführt, die in der Sitzung am 15.09.2014 die o. g. Studie beurteilt haben:

Vorsitzender: Herr Prof. Dr. med. S. Harder (Klinische Pharmakologie)
Herr Prof. Dr. med. L. Bergmann (Innere Medizin)
Herr Prof. Dr. med. H. Bratzke (Rechtsmedizin)
Herr H. Gaede (Rechtsanwalt)

Ethik-Kommission

Vorsitz:
Prof. Dr. Sebastian Harder

Geschäftsführung:
Dr. Annette Malsch
Tel.: 069/6301-4597

Montag, 5. Januar 2015

Bearbeiter: Berger

Sekretariat / Sachbearbeitung:
Iris Iffland Tel.: -7239
Sabine Stemler Tel.: -3884
Tanja Berger Tel.: -3889
Myriam Ruggeri Tel.: -3884

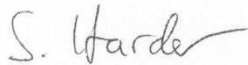
Fax: 069/6301-83434
E-Mail: ethikkommission@kgu.de

<http://ethik-kommission.klinik.uni-frankfurt.de>

357-14d.doc

Herr Prof. Dr. med. J. Lötsch (Klinische Pharmakologie)
Herr Prof. Dr. med. J. Steinbach (Neurologie)
Frau R. Wessinghage (Rechtsanwältin)

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Sebastian Harder
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Die Stellungnahme der Ethik-Kommission erfolgte aufgrund folgender eingereichter
Unterlagen:

Dokument:	Version/ Nr.:	datiert vom:
Protokoll	2	10.10.2014
Patienteninformation (Eltern)	2	10.10.2014
Patienteninformation (5 -12 Jahre)	2	10.10.2014
Patienteninformation (12-18 Jahre)	2	10.10.2014
Patienteninformation (ab 18 Jahre)	2	10.10.2014
Einverständniserklärung (unter 18 Jahre/ Eltern)	1	27.08.2014
Einverständniserklärung (ab 18 Jahre)	1	27.08.2014
Patienteninformation und Einverständniserklärung zum Datenschutz		
Fragebogen PRQLQ		10/2001
Fragebogen AdolRQLQ		10/1999
Fragebogen PAQLQ(S)		10/1999
Fragebogen ACQ-IA		12/2011
Fragebogen zur Asthmakontrolle		04/2001
Stellungnahme Einschluss Minderjährige		ohne Datum

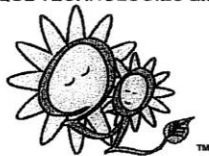
Nasale Provokation

Allergen	Baseline	Kochsalz	4 AE	40 AE	400 AE
Zeit bis zur nächsten Messung			15 Minuten nach Kochsalz	15 Minuten nach der vorherigen Provokation	15 Minuten nach der vorherigen Provokation
Zeitpunkt der Applikation					
Zeit bis zur Score-Berechnung		10 Minuten nach Kochsalz	10 Minuten nach erster Provokation	10 Minuten nach der letzten Provokation	10 Minuten nach der letzten Provokation
Niesen: 1-2 mal: 0 3-4 mal: 1 ≥ 5 mal: 2					
Laufende Nase Hinten: 1 Vorne: 2					
Nasale Obstruktion Erschwerte Nasenatmung: 1 Ein Nasenloch verschlossen: 2 Beide Nasenlöcher verschlossen: 3					
Juckreiz Juckende Nase: 1 Juckender Gaumen und/oder Ohr: 1 Augenirritation: 1					
Score Summe:					
PNIF Score (3 Messungen)	1. 2. 3.	1. 2. 3.	1. 2. 3.	1. 2. 3.	1. 2. 3.

FRAGEBOGEN ZUR LEBENSQUALITÄT VON JUGENDLICHEN MIT RHINOKONJUNKTIVITIS (AdoIRQLQ)

PATIENTENFRAGEBOGEN (SELF-ADMINISTERED) GERMAN VERSION

© 1992
QOL TECHNOLOGIES Ltd.



N.B. DIE REIHENFOLGE DER FRAGEN
SOWIE DIE AUSWERTUNG DER
ANTWORTEN WURDE GEÄNDERT UND
ENTSPRECHEN NICHT DER
ORIGINALVERSION VON 1992

Weitere Informationen:

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
20 Marcuse Fields
Bosham
West Sussex
PO18 8NA. UK
Telephone: + 44 (0) 1243 572124
Fax: + 44 (0) 1243 573680
E-mail: juniper@qoltech.co.uk
WWW: <http://www.qoltech.co.uk>

This translation has been made possible
through a grant from NOVARTIS
Translated by MAPI RESEARCH INSTITUTE
Senior Translator: Thomas Finger

© Der AdoIRQLQ ist urheberrechtlich geschützt. Der Fragebogen darf nicht
ohne schriftliche Zustimmung von Elizabeth Juniper geändert, verkauft,
übersetzt oder auf ein anderes Medium übertragen werden.

OKTOBER 1999

z:\wordperfect\wpdoc\qol\qol\patient\in\sc\für\german\adoirqlq\german.doc

TÄTIGKEITEN

Wir würden gerne wissen, inwieweit deine Nasen- oder Augenbeschwerden dich stören. Wir interessieren uns für Tätigkeiten, die du ausübst, aber bei denen deine Nasen- oder Augenbeschwerden dich stören, weil du diese Dinge seltener, weniger gut oder mit weniger Spaß tust. Es sollten Tätigkeiten sein, die du oft tust und die in deinem Alltag wichtig sind. Außerdem sollten es Tätigkeiten sein, die du wahrscheinlich für die Dauer der Studie regelmäßig ausübst.

Es folgt eine Liste mit Beispielen von Tätigkeiten, bei denen Nasen- oder Augenbeschwerden stören können. Diese Liste kann dir vielleicht helfen, die 3 wichtigsten Tätigkeiten herauszufinden, bei denen dich deine **Nasen- oder Augenbeschwerden** gestört haben.

1. Fahrrad fahren	16. Basketball
2. Lesen	17. Spazieren gehen
3. Einkaufen gehen	18. Den Hund ausführen
4. Im Haushalt helfen	19. Rasen mähen
5. Lernen, Hausaufgaben machen	20. Mit Haustieren spielen
6. Fernsehen	21. Arbeiten
7. Einen Computer benutzen	22. Singen
8. Tätigkeiten im Freien	23. Regelmäßig etwas mit anderen unternehmen
9. Rennen	24. Sex
10. Fitnesstraining (Jogging / Laufen)	25. Reden
11. Hockey	26. Essen
12. Fußball	27. Basteln, Hobbys
13. Schwimmen	28. Freunde oder Verwandte besuchen
14. Tennis	29. Sich mit anderen im Freien treffen
15. Leichtathletik	

Bitte schreibe deine 3 wichtigsten Tätigkeiten auf die nächste Seite.

TÄTIGKEITEN

Bitte schreibe die 3 für dich wichtigsten Tätigkeiten in die freien Zeilen und kreuze dann das Kästchen an, das am besten beschreibt, wie sehr dich **deine Nasen- oder Augenbeschwerden in der letzten Woche** bei den jeweiligen Tätigkeiten gestört haben.

WIE SEHR HABEN DEINE NASEN- ODER AUGENBESCHWERDEN DICH IN DER LETZTEN WOCHEN BEI DIESEN TÄTIGKEITEN **GESTÖRT**?

	Überhaupt nicht gestört	Fast gar nicht gestört	Ein bisschen gestört	Etwas gestört	Ziemlich gestört	Sehr gestört	Furchtbar gestört	Tätigkeit nicht ausgeübt
	0	1	2	3	4	5	6	9
1. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PRAKTISCHE PROBLEME

WIE SEHR HABEN DICH IN DER LETZTEN WOCHEN WEGEN DEINER NASEN- ODER AUGENBESCHWERDEN DIE FOLGENDEN PROBLEME **GESTÖRT**?

	Überhaupt nicht gestört	Fast gar nicht gestört	Ein bisschen gestört	Etwas gestört	Ziemlich gestört	Sehr gestört	Furchtbar gestört
	0	1	2	3	4	5	6
4. Immer Taschentücher dabei haben zu müssen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Nase oder Augen reiben zu müssen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Dir immer wieder die Nase putzen zu müssen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Nicht richtig schlafen zu können	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Deine Arbeit (im Beruf oder in der Schule) nicht so gut wie sonst machen zu können	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ALLGEMEINE BESCHWERDEN

WIE SEHR HABEN DICH IN DER LETZTEN WOCHE WEGEN DEINER NASEN- ODER AUGENBESCHWERDEN DIE FOLGENDEN PROBLEME GESTÖRT?

	Überhaupt nicht gestört	Fast gar nicht gestört	Ein bisschen gestört	Etwas gestört	Ziemlich gestört	Sehr gestört	Furchtbar gestört
	0	1	2	3	4	5	6
9. Müdigkeit / Schlappeheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Durst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Dich nicht konzentrieren zu können	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Dich allgemein nicht wohl zu fühlen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NASE

WIE SEHR HABEN DICH IN DER LETZTEN WOCHE DIE FOLGENDEN BESCHWERDEN GESTÖRT?

	Überhaupt nicht gestört	Fast gar nicht gestört	Ein bisschen gestört	Etwas gestört	Ziemlich gestört	Sehr gestört	Furchtbar gestört
	0	1	2	3	4	5	6
14. Eine verstopfte Nase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Eine laufende Nase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Niesen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Eine juckende Nase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

AUGEN

WIE SEHR HABEN DICH IN DER LETZTEN WOCHEN DIE FOLGENDEN BESCHWERDEN **GESTÖRT**?

	Überhaupt nicht gestört	Fast gar nicht gestört	Ein bisschen gestört	Etwas gestört	Ziemlich gestört	Sehr gestört	Furchtbar gestört
	0	1	2	3	4	5	6
18. Juckende Augen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Tränende Augen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Gerötete Augen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Geschwollene, dicke Augen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

BEFINDLICHKEIT

WIE OFT WARST DU IN DER LETZTEN WOCHEN WEGEN DEINER NASEN- ODER AUGENBESCHWERDEN:

	Nie	Fast nie	Selten	Manchmal	Oft	Meistens	Immer
	0	1	2	3	4	5	6
22. gereizt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. unruhig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. frustriert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. ärgerlich, verletzt oder verlegen wegen der Reaktionen anderer Menschen auf deinen Heuschnupfen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FRAGEBOGEN ZUR ASTHMAKONTROLLE

GERMAN VERSION FOR GERMANY

© 2001

QOL TECHNOLOGIES Ltd.



Für weitere Informationen

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
20 Marcuse Fields
Bosham, West Sussex
PO18 8NA, England
Telephone: +44 1243 572124
Fax: +44 1243 573680
E-mail: juniper@qoltech.co.uk
Web: <http://www.qoltech.co.uk>

This translation has been made possible through
a grant from YAMANOUCHI
Translated by MAPI RESEARCH INSTITUTE
Senior Translator: Thomas Finger

© Der Fragebogen zum Erfolg der Asthmabehandlung ist urheberrechtlich geschützt. Der Fragebogen darf nicht ohne schriftliche Zustimmung von Elisabeth Juniper geändert, verkauft, übersetzt oder auf ein anderes Medium übertragen werden.

APRIL 2001

Bitte beantworten Sie die Fragen 1 - 6.

Kreuzen Sie die Antwort an, die am besten beschreibt, wie es Ihnen in der letzten Woche **im Allgemeinen** ging.

- | | |
|--|--|
| 1. Wie oft sind Sie in der letzten Woche nachts durch Ihr Asthma geweckt worden? | 0 <input type="checkbox"/> Nie |
| | 1 <input type="checkbox"/> Fast nie |
| | 2 <input type="checkbox"/> Selten |
| | 3 <input type="checkbox"/> Manchmal |
| | 4 <input type="checkbox"/> Oft |
| | 5 <input type="checkbox"/> Meistens |
| | 6 <input type="checkbox"/> Konnte wegen des Asthmas nicht schlafen |
| 2. Wie schlimm waren Ihre Asthmabeschwerden in der letzten Woche, wenn Sie morgens aufgewacht sind? | 0 <input type="checkbox"/> Keine Beschwerden |
| | 1 <input type="checkbox"/> Sehr leichte Beschwerden |
| | 2 <input type="checkbox"/> Leichte Beschwerden |
| | 3 <input type="checkbox"/> Mäßige Beschwerden |
| | 4 <input type="checkbox"/> Ziemlich starke Beschwerden |
| | 5 <input type="checkbox"/> Starke Beschwerden |
| | 6 <input type="checkbox"/> Sehr starke Beschwerden |
| 3. Wie sehr sind Sie in der letzten Woche durch Ihr Asthma in Ihren Tätigkeiten eingeschränkt worden? | 0 <input type="checkbox"/> Überhaupt nicht eingeschränkt |
| | 1 <input type="checkbox"/> Sehr wenig eingeschränkt |
| | 2 <input type="checkbox"/> Etwas eingeschränkt |
| | 3 <input type="checkbox"/> Mäßig eingeschränkt |
| | 4 <input type="checkbox"/> Ziemlich eingeschränkt |
| | 5 <input type="checkbox"/> Sehr eingeschränkt |
| | 6 <input type="checkbox"/> Völlig eingeschränkt |
| 4. Wie sehr waren Sie in der letzten Woche kurzatmig wegen Ihres Asthmas? | 0 <input type="checkbox"/> Gar nicht |
| | 1 <input type="checkbox"/> Sehr wenig |
| | 2 <input type="checkbox"/> Etwas |
| | 3 <input type="checkbox"/> Mäßig |
| | 4 <input type="checkbox"/> Ziemlich stark |
| | 5 <input type="checkbox"/> Stark |
| | 6 <input type="checkbox"/> Sehr stark |

5. Wie oft haben Sie in der letzten Woche ein Pfeifen in Ihrer Brust bemerkt?
- 0 Nie
1 Fast nie
2 Selten
3 Manchmal
4 Oft
5 Meistens
6 Immer
6. Wieviele Hübe/Inhalationen eines kurz wirksamen bronchienerweiternden Medikaments (z.B. Berotec, Salbutamol) haben Sie in der letzten Woche täglich im Durchschnitt gebraucht?
(Wenn Sie nicht genau wissen, wie Sie diese Frage beantworten sollen, bitten Sie um Hilfe)
- 0 Keine
1 Bis zu 2 Hübe/Inhalationen
2 3 - 4 Hübe/Inhalationen
3 5 - 8 Hübe/Inhalationen
4 9 - 12 Hübe/Inhalationen
5 13 - 16 Hübe/Inhalationen
6 Mehr als 16 Hübe/Inhalationen

Wird vom Krankenhauspersonal ausgefüllt

7. FEV₁ vor dem bronchienerweiternden Medikament: 0 > 95% des Sollwerts
1 95 - 90%
2 89 - 80%
FEV₁ Sollwert: 3 79 - 70%
4 69 - 60%
FEV₁% des Sollwerts: 5 59 - 50%
6 < 50% des Sollwerts
(Notieren Sie die tatsächlichen Werte auf den gepunkteten Linien und kreuzen Sie den FEV₁ in % des Sollwerts an)

Fragebogen zur Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Asthma - Version mit standardisierten Tätigkeiten (PAQLQ(S))

PATIENTENFRAGEBOGEN (SELF-ADMINISTERED) GERMAN VERSION

© 1999

QOL TECHNOLOGIES Ltd.



Weitere Informationen:

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
20 Marcuse Fields
Bosham
West Sussex
UK. PO18 8NA
Telephone: + 44 (0) 1243 572124
Fax: + 44 (0) 1243 573680
E-mail: juniper@qoltech.co.uk
www.qoltech.co.uk

This translation has been made possible
through a grant from ASTRA ZENECA
Translated by MAPI RESEARCH INSTITUTE
Senior Translator: Thomas Finger

© Der PAQLQ(S) ist urheberrechtlich geschützt. Der Fragebogen darf nicht
ohne schriftliche Zustimmung von Elizabeth Juniper geändert, verkauft,
übersetzt oder auf ein anderes Medium übertragen werden.

OKTOBER 1999

FRAGEBOGEN ZUR LEBENSQUALITÄT VON KINDERN
UND JUGENDLICHEN MIT ASTHMA (S)
(GERMAN VERSION)
PATIENTENFRAGEBOGEN

PATIENTENKENNNUMMER: _____

DATUM _____

Seite 1/ 5

Bitte beantworte **alle** Fragen, indem du die Zahl zu der Antwort ankreuzt, die am besten beschreibt, wie es dir in der letzten Woche **wegen deines Asthmas ging**.

WIE SEHR HAT DICH DEIN ASTHMA IN DER LETZTEN WOCHE **GESTÖRT**...

	Hat furchtbar gestört	Hat sehr gestört	Hat ziemlich gestört	Hat etwas gestört	Hat ein bisschen gestört	Hat kaum gestört	Hat überhaupt nicht gestört
1. bei KÖRPERLICHEN TÄTIGKEITEN (z.B. Rennen, Schwimmen, beim Sport, bergauf gehen, Treppen steigen und Fahrrad fahren)?	1	2	3	4	5	6	7
2. wenn du MIT TIEREN ZUSAMMEN warst (z.B. wenn du mit Haustieren gespielt oder Tiere versorgt hast)?	1	2	3	4	5	6	7
3. wenn du etwas MIT FREUNDEN ODER DEINER FAMILIE ZUSAMMEN getan hast (z.B. beim Spielen in der Schulpause oder wenn du etwas mit Freunden oder deiner Familie unternommen hast)?	1	2	3	4	5	6	7
4. HUSTEN?	1	2	3	4	5	6	7

INSGESAMT, WIE OFT IN DER LETZTEN WOCHE...

	Immer	Meistens	Oft	Manchmal	Selten	Fast nie	Nie
5. ...warst du ENTTÄUSCHT ODER HAST DICH ÜBER DICH SELBST GEÄRGERT weil du Asthma hast?	1	2	3	4	5	6	7
6. ...warst du MÜDE , weil du Asthma hast?	1	2	3	4	5	6	7
7. ...hast du dir SORGEN gemacht, weil du Asthma hast?	1	2	3	4	5	6	7

WIE SEHR HABEN DICH IN DER LETZTEN WOCHE...

	Hat furchtbar gestört	Hat sehr gestört	Hat ziemlich gestört	Hat etwas gestört	Hat ein bisschen gestört	Hat kaum gestört	Hat überhaupt nicht gestört
8. ...ASTHMAANFÄLLE gestört?	1	2	3	4	5	6	7

INSGESAMT, WIE OFT IN DER LETZTEN WOCHE...

	Immer	Meistens	Oft	Manchmal	Selten	Fast nie	Nie
9. ...hast du dich GEÄRGERT, weil du Asthma hast?	1	2	3	4	5	6	7

WIE SEHR HAT DICH IN DER LETZTEN WOCHE...

	Hat furchtbar gestört	Hat sehr gestört	Hat ziemlich gestört	Hat etwas gestört	Hat ein bisschen gestört	Hat kaum gestört	Hat überhaupt nicht gestört
10. ...ein PFEIFENDES GERÄUSCH beim Atmen gestört?	1	2	3	4	5	6	7

INSGESAMT, WIE OFT IN DER LETZTEN WOCHE...

	Immer	Meistens	Oft	Manchmal	Selten	Fast nie	Nie
11. ... warst du GEREIZT (schlecht gelaunt) weil du Asthma hast?	1	2	3	4	5	6	7

WIE SEHR HABEN DICH IN DER LETZTEN WOCHE...

	Hat furchtbar gestört	Hat sehr gestört	Hat ziemlich gestört	Hat etwas gestört	Hat ein bisschen gestört	Hat kaum gestört	Hat überhaupt nicht gestört
12. ...SCHWIERIGKEITEN BEIM ATMEN gestört?	1	2	3	4	5	6	7

FRAGEBOGEN ZUR LEBENSQUALITÄT VON KINDERN
UND JUGENDLICHEN MIT ASTHMA (S)
(GERMAN VERSION)
PATIENTENFRAGEBOGEN

PATIENTENKENNNUMMER: _____

DATUM _____

Seite 3/ 5

INSGESAMT, WIE OFT IN DER LETZTEN WOCHE...

	Immer	Meistens	Oft	Manchmal	Selten	Fast nie	Nie
13. ...hast du dich ANDERS ODER VON ANDEREN AUSGESCHLOSSEN gefühlt, weil du Asthma hast?	1	2	3	4	5	6	7

WIE SEHR HAT DICH IN DER LETZTEN WOCHE...

	Hat furchtbar gestört	Hat sehr gestört	Hat ziemlich gestört	Hat etwas gestört	Hat ein bisschen gestört	Hat kaum gestört	Hat überhaupt nicht gestört
14. ...KURZATMIGKEIT ODER NICHT GENUG LUFT ZU KRIEGEN gestört?	1	2	3	4	5	6	7

INSGESAMT, WIE OFT IN DER LETZTEN WOCHE...

	Immer	Meistens	Oft	Manchmal	Selten	Fast nie	Nie
15. ...warst du ENTtäUSCHT oder HAST DICH ÜBER DICH SELBST GEÄRGERT, WEIL DU DINGE NICHT SO TUN KONNTEST WIE ANDERE?	1	2	3	4	5	6	7
16. ...bist du NACHTS AUFGEWACHT, weil du Asthma hast?	1	2	3	4	5	6	7
17. ...hast du dich UNWOHL, UNSICHER ODER BEUNRUHIGT gefühlt, weil du Asthma hast?	1	2	3	4	5	6	7
18. ...warst du AUSSER ATEM, weil du Asthma hast?	1	2	3	4	5	6	7

FRAGEBOGEN ZUR LEBENSQUALITÄT VON KINDERN
UND JUGENDLICHEN MIT ASTHMA (S)
(GERMAN VERSION)
PATIENTENFRAGEBOGEN

PATIENTENKENNNUMMER: _____

DATUM _____

Seite 4/ 5

INSGESAMT, WIE OFT IN DER LETZTEN WOCHE...

	Immer	Meistens	Oft	Manchmal	Selten	Fast nie	Nie
19. ...hast du das Gefühl gehabt, dass DU DINGE NICHT SO TUN KONNTEST WIE ANDERE, weil du Asthma hast?	1	2	3	4	5	6	7
20. ...hast du Mühe gehabt, NACHTS GUT ZU SCHLAFEN, weil du Asthma hast?	1	2	3	4	5	6	7
21. ...hast du ANGST GEHABT, WEIL DU EINEN ASTHMAANFALL HATTEST?	1	2	3	4	5	6	7

DENKE AN ALLE DINGE, DIE DU IN DER LETZTEN WOCHE GEMACHT HAST:

	Hat furchtbar gestört	Hat sehr gestört	Hat ziemlich gestört	Hat etwas gestört	Hat ein bisschen gestört	Hat kaum gestört	Hat überhaupt nicht gestört
22: Wie sehr hat dich dein Asthma dabei gestört?	1	2	3	4	5	6	7

FRAGEBOGEN ZUR LEBENSQUALITÄT VON KINDERN
UND JUGENDLICHEN MIT ASTHMA (S)
(GERMAN VERSION)
PATIENTENFRAGEBOGEN

PATIENTENKENNNUMMER: _____

DATUM _____

Seite 5/ 5

INSGESAMT, WIE OFT IN DER LETZTEN WOCHE...

	Immer	Meistens	Oft	Manchmal	Selten	Fast nie	Nie
23. ...hast du Schwierigkeiten gehabt, TIEF EINZUATMEN?	1	2	3	4	5	6	7

DOMAIN CODE:

Symptome: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 23

Beeinträchtigung bei Tätigkeiten: 1, 2, 3, 19, 22

Gefühlsleben: 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 21

Danksagung

In besonderem Maße möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Zielen bedanken. Sie haben mich seit dem Physikum begleitet und mich in dieser Zeit nicht nur in die Welt des wissenschaftlichen Arbeitens eingeführt, sondern auch meinen Weg vom theoretischen Studium in die Klinik hin zum Patienten maßgeblich gefördert und geprägt. So bin ich einerseits sehr dankbar für das Überlassen des Themas und die Bereitstellung von Sachmitteln, darüber hinausgehend aber insbesondere für die wertvollen Erfahrungen, die ich im Rahmen der vorliegenden Dissertation unter Ihrer Leitung sammeln durfte. Ein besonderer Höhepunkt war für mich die Möglichkeit meine Ergebnisse auf dem EAACI – Kongress präsentieren zu dürfen. Die vielen fachlichen und sozialen Kompetenzen sind für mich von großem Wert. In diesem Sinne vielen Dank für die persönliche und umfassende Betreuung. Natürlich ist eine solche Studie nur mit vereinten Kräften möglich, aus diesem Grund möchte ich Anna Fischl (geb. Buslau) und allen beteiligten Mitarbeitern und Ärzten, die in vielfältiger Weise zum Gelingen der Studie beigetragen haben, ebenfalls herzlich danken. Ohne die wertvollen Anleitungen und Hilfestellungen wäre das Vorhaben für mich nicht realisierbar gewesen. An dieser Stelle möchte ich auch Frau Brigitte Kraft nennen. Sie haben mich stets tatkräftig unterstützt und regelmäßige Konsultationen ermöglicht und das immer mit einem freundlichen Wort. Nicht zuletzt fußt auf einem gut funktionierenden Team das Vertrauen der jungen Patienten und ihrer Eltern, denen selbstverständlich ebenfalls ein großes Dankeschön gilt. Frau Prof. Dr. Herrmann und Frau Dr. Bon danke ich für den Beistand und die Beratung in der statistischen Bearbeitung. Zuletzt möchte ich meiner Familie einen herzlichen Dank aussprechen, sie haben mich stets über die gesamte Dauer meines Studiums und so auch während der Erarbeitung meiner Dissertation auf allen Ebenen unterstützt.

11. Curriculum vitae

Zur Person

Name	Vanessa Isabelle Passlack
Geburtsdatum	29.10.1991
Familienstand	ledig
Nationalität	deutsch

Werdegang

Schulbildung

1998 - 2002	Albert - Schweizer - Schule Mörfelden
2002 - 2011	Edith - Stein - Gymnasium Darmstadt
06.2011	Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium

10.2011	Humanmedizin Goethe Universität Frankfurt am Main
03.2014	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10.2017	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11.2018	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen

05 – 06.2014	Kinder - und Jugendpneumologie Uniklinik Frankfurt
06 – 08.2014	Pädiatrischen Allgemeinstation Uniklinik Frankfurt
04 – 05.2017	Allgemein- und Sportmedizin Praxis Dr. med. Wölfel

Praktisches Jahr

11 – 03.2018	Orthopädie, Unfall- und Handchirurgie Klinikum Darmstadt
03 – 07.2018	Medizinische Klinik I / V Klinikum Darmstadt
07 – 10.2018	Allgemeinmedizin Praxis Dr. med. Lohwasser

Stipendien und Preise

11.2010	Hessische Würdigung der ehrenamtlichen Tätigkeit
11.2011	Verleihung des Deutschland Stipendiums, Patin Frau Quandt
11.2012	Verlängerung des Stipendiums bis zur max. Förderdauer
07.2018	Abstract Presentation Prize Winner EAACI Congress 2018

Studienbegleitende Erfahrungen

2011 – 2013	Mitarbeiterin im Klinikum Darmstadt
2012 – 2013	Projektarbeit mit dem Deutschen Fußballbund
2013 – 2014	Tutorin der med. Soziologie bei Prof. Dr. Groneberg
2014 – 2018	Antritt Doktorandenstelle bei Prof. Dr. Zielen
05.2015	Seminar „Grundlagen der Evidenzbasierten Medizin“
2015 – 2016	Mitarbeiterin in der Kinder - und Jugendpneumologie FFM
09.2016	Basic Life Support Kurs
05.2018	Teilnahme am Congress der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) 2018 in München

12.

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Vergleich der nasalen vs. bronchialen Allergenprovokation bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma bronchiale und Milbensensibilisierung

im Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose der Johann Wolfgang Goethe - Universität Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Stefan Zielen mit Unterstützung durch Dr. med. Anna Fischl (geb. Buslau) ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)