Aus der Klinik für Dermatologie und Allergologie

Geschäftsführender Direktor:
Herr Prof. Dr. Michael Hertl

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg in Zusammenarbeit
mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Detektion einer Pollenallergie durch eine elektronische Nase

Inaugural-Dissertation zur Erlangung
des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Christine Lortz (geborene Fischer)

aus Darmstadt
Marburg, 2025

Angenommen vom Fachbereich der Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 12. September 2025
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Herr Prof. Dr. Michael Hertl
Referent: Herr Prof. Dr. Wolfgang Pfützner
Korreferent: Herr Prof. Dr. Andreas Rembert Koczulla

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis……..I
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis……..……..V
1. Einleitung 1
1.1 Rhinitis allergica 1
1.2 Immunologische Klassifikation nach Coombs und Gell 2
1.2.1 Typ-I-Reaktion (Soforttypreaktion) 2
1.2.2 Typ-II-Reaktion (Zytotoxische Reaktion) 3
1.2.3 Typ-III-Reaktion (Immunkomplexreaktion) 3
1.2.4 Typ-IV-Reaktion (Spätreaktion) 3
1.3 Pathophysiologie der Typ-I-Reaktion nach Coombs und Gell am Beispiel der Pollenallergie 4
1.4 Pollenallergie 6
1.4.1 Epidemiologie 6
1.4.2 Klinische Klassifikation der Pollenallergie 7
1.4.3 Diagnostik 8
1.4.3.1 Anamnese 8
1.4.3.2 Klinische Untersuchungen 9
1.4.3.3 In-vitro-Tests 10
1.4.3.4 Kreuzreaktivität als Auslöser des oralen Allergiesyndroms 10
1.4.4 Therapie 11
1.4.4.1 Allergenkarenz 11
1.4.4.2 Nasale und orale Arzneimitteltherapie 12
1.4.4.3 Allergenspezifische Immuntherapie 13
1.5 Die Lunge als Ausscheidungsorgan 15
1.5.1 Zusammensetzung der Ausatemluft 15
1.5.2 Flüchtige Organische Verbindungen 16
1.5.3 Analyse der Ausatemluft 17

1.6 Elektronische Nasen 18
1.6.1 Funktionsweise der Cyranose®320 19
2. Material 23
2.1 Patientenmaterial 23
2.2 Geräte 23
2.3 Verbrauchsartikel 23
2.4 Software 24
3. Methoden 25
3.1 Probandenkollektiv und Studiendesign 25
3.2 Ein-und Ausschlusskriterien der Studienpopulationen 25
3.2.1 Allergiker 25
3.2.1.1 Einschlusskriterien 26
3.2.1.2 Ausschlusskriterien 26
3.2.2 Kontrollprobanden 26
3.2.2.1 Einschlusskriterien 26
3.2.2.2 Ausschlusskriterien 26
3.3 Anamnese 27
3.4 Visuelle Analogskala 27
3.5 Pricktest 27
3.6 Spirometrie 29
3.7 Blutanalyse 30
3.8 Exhalatmessung mittels der Cyranose®320 31
3.8.1 Vorbereitungen 31
3.8.2 Aufbau der Cyranose®320-Messung 31
3.8.3 Messeinstellungen der Cyranose®320 32
3.8.4 Messvorgang der Cyranose®320 33
3.8.5 Speichern der Daten 34

3.9 Statistik 35
3.9.1 Allgemeine Statistik 35
3.9.2 Statistik der elektronischen Nase 35
3.9.2.1 Multivariate Analysemethoden 35
4. Ergebnisse 37
4.1 Zusammensetzung der Untersuchungsgruppen 37
4.2 Klinische Beschwerden 37
4.3 Komorbiditäten und Vormedikation 41
4.4 Spirometrie 43
4.5 Allergologische Befunde 43
4.6 Exhalatanalyse 49
4.6.1 Vergleich von Patienten mit allergischer Rhinitis und gesunden Kontrollprobanden 49
4.6.2 Vergleich von Pollenallergikern mit ausschließlicher Sensibilisierung gegen die klinisch relevanten Pollenallergene mit gesunden Probanden ohne Nachweis spezifischer IgE-Antikörper 52
4.6.3 Exhalatanalyse weiterer Subgruppen 57
5. Diskussion 61
5.1 Exhalatanalyse mittels Cyranose®320 61
5.1.1 Diskussion potentieller Störfaktoren 62
5.1.2 Diskussion der Ergebnisse in Anbetracht bereits erlangter Erkenntnisse in der Exhalatanalyse 67
5.1.3 Ergebnisse andere Studien in der Exhalatanalyse mittels Cyranose®320 72
5.2 Diskussion der Studienpopulation 73
5.3 Vergleichende Analyse mit der parallel durchgeführten Studie „Detektion einer Hymenopterengiftallergie durch eine elektronische Nase (eNose)“ 75
5.4 Exhalatanalyse mittels Cyranose®320 in der Allergiediagnostik 78

Zusammenfassung……VIII
Summary……......X
Literaturverzeichnis……..….XI
Anhang
Verzeichnis der akademischen Lehrer……XXVI
Danksagung……..……...XXVII

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AG	Aktiengesellschaft
AIT	allergenspezifische Immuntherapie
APC	engl.: *antigen presenting cell* (antigenpräsentierende Zelle)
AR	Allergische Rhinitis
BMI	engl.: *body mass index* (Körpermasseindex)
BPE	Birkenpollenextrakt
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAP	engl.: *carrier-polymer-system* (Träger-Polymer-System)
CD	engl.: *cluster of differentiation* (Unterscheidungsgruppen)
Co.	Compagnie, Hinweis auf die Rechtsform von Personengesellschaften mit mehr als zwei Gesellschaftern im Handelsrecht
COPD	engl.: *chronic obstructive pulmonal disease* (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CO_2	Kohlenstoffdioxid
CVV	engl.: *cross validation value* (Kreuzvalidierungswert)
d.h.	das heißt
Da	Dalton, atomare Masseneinheit
DC	engl.: *dendritic cell* (dendritische Zelle)
eNose	engl.: *electronic nose* (elektronische Nase)
et al.	lat.: *et alii* (und andere)
Fc	konstanter Teil der Immunglobuline
FcεRI	hochaffiner IgE-Rezeptor
FeNO	fraktioniertes exhaliertes NO
FEV_1	Einsekundenkapazität; Luftmenge in Liter, die die Testperson in der ersten Sekunde der forcierten Exspiration ausatmet
G	Gauge (Maß von Kanülen)
g	Gramm

ggf.	gegebenenfalls
GPE	Gräserpollenextrakt
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HA	Hymenopterengiftallergie
HC	engl.: *healthy controls* (gesunde Kontrollprobanden)
H_20	Wasser
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IMS	Ionenmobilitätsspektometrie
insb.	insbesondere
k	kilo, (x 10^3)
Kap.	Kapitel
KG	Kommanditgesellschaft
l	Liter
LAN	engl.: *Local Area Network* (lokales Netzwerk)
LD	engl.: *linear discriminant analysis* (lineare Diskriminanzanalyse)
m	a) milli, (x 10^{-3})
	b) Meter
	c) männlich
MD	Mahalanobis-Distanz
MHC	engl.: *major histocompatibility complex*
	(Haupthistokompatibilitätskomplex)
min	Minute
mind.	mindestens
MS-GC	Massenspektrometrie mit Gaschromatographie
m^2	Quadratmeter
m^3	Kubikmeter
n	engl.: *number* (Anzahl)
NaCl	Natriumchlorid
NPV	engl.: n*egative predictive value* (negativer prädiktiver Wert)
NO	Stickstoffmonoxid
N_2	Stickstoff
O_2	Sauerstoff

p	piko, (x 10^{-12})
PAF	plättchenaktivierender Faktor
PC	engl.: *principal component analysis* (Hauptkomponentenanalyse)
ppb	engl.: *parts per billion* (Teile pro Milliarde, (x 10^{-9}))
PPV	engl.: *positive predicitve value (*positiver prädikativer Wert)
RCA	lat.: *Rhinoconjunctivitis allergica* (allergische Rhinokonjunktivitis)
S	Sensor
s	Sekunde
s.	siehe
Tab.	Tabelle
TCR	engl.: *T-cell receptor* (T-Zell-Rezeptor)
TGF	engl.: *transforming growth factor* (zu den Zytokinen zählendes Signalmolekül)
TH-Zelle	T-Helfer-Zelle
Treg-Zelle	regulatorische T-Zelle
U	engl.: *unified atomic mass unit* (atomare Masseneinheit)
UA	engl.: *allergenspecific unified atomic mass unit* (allergenspezifische atomare Masseneinheit)
u.a.	unter anderem
USA	engl.: *United States of America* (Vereinigte Staaten von Amerika)
v.a.	vor allem
VAS	Visuelle Analogskala
vgl.	vergleiche
VOC	engl.: *volatile organic compounds* (flüchtige organische Verbindungen)
WHO	engl.: *world health organisation* (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	zum Beispiel
°C	Grad Celsius
µ	mikro, (x 10^{-6})
∆R/R	relative Widerstandsänderung

Englische Bezeichnungen (z.B. Eigennamen) sind in dieser Arbeit *kursiv* dargestellt.

Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Das gewählte generische Maskulinum gilt gleichermaßen für alle Geschlechteridentitäten.

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Einleitung

Abb. 1: Pathophysiologie der Typ-I-Reaktion

Abb. 2: Immunologische Effekte der allergenspezifischen Immuntherapie

Abb. 3: Aufbau der Cyranose®320

Abb. 4: Sensorreaktion der Cyranose®320

Abb. 5: Beispiel eines *Breathprints*

Abb. 6: Beispiel eines Radarplots

Material und Methoden

Abb. 7: Schematischer Aufbau der Exhalatgewinnung

Ergebnisse

Abb. 8: Visuelle Analogskala Nase

Abb. 9: Visuelle Analogskala Auge

Abb. 10: Nasale Symptome in der Gruppe der Allergiker

Abb. 11: Okuläre Symptome in der Gruppe der Allergiker

Abb. 12: Klinische Schweregrade

Abb. 13: Auswertung des Pricktests der Allergikerkohorte

Abb. 14: Auswertung des spezifischen IgEs der Allergikerkohorte

Abb. 15: Vergleich des Gesamt-IgEs in den unterschiedlichen Kohorten

Abb. 16: Vergleich der spezifischen IgE-Werte für Birkenpollenextrakt der unterschiedlichen Kohorten

Abb. 17: Vergleich der spezifischen IgE-Werte für Gräserpollenextrakt der unterschiedlichen Kohorten

Abb. 18: *Breathprints* der Kohorten im Vergleich

Abb. 19: Graphische Darstellung der linearen Diskriminanzanalyse der Pollenallergiker verglichen mit der Kontrollkohorte

Abb. 20: Post-hoc-Analyse

Abb. 21: Graphische Darstellung der linearen Diskriminanzanalyse der Pollenallergiker mit ausschließlicher Sensibilisierung gegen die klinisch relevanten Pollenallergene verglichen mit der Kontrollkohorte ohne spezifisches IgE

Abb. 22: Radarplot der monosensibilisierten Pollenallergiker gegen Birkenpollenextrakt, der monosensibilisierten Pollenallergiker gegen Gräserpollenextrakt und der doppeltsensibilisierten Pollenallergiker

Abb. 23: CAP-Klasse nach Höhe des spezifischen IgEs gegen Birkenpollenextrakt im Serum der Allergiker- und der Kontrollkohorte

Abb. 24: CAP-Klasse nach Höhe des spezifischen IgEs gegen Gräserpollenextrakt im Serum der Allergiker- und der Kontrollkohorte

Diskussion

Abb. 25: Pollenflug in Marburg von Oktober 2017 bis März 2018

Abb. 26: Wechselbeziehung zwischen dem klinischen Schweregrad und der CAP-Klasse

Abb. 27: *Breathprints* der unterschiedlichen Kohorten im Vergleich

Abb. 28: Darstellung der Cyranose®320-Ergebnisse der unterschiedlichen Kohorten

Tabellenverzeichnis

Einleitung

Tab. 1: Klinische Klassifikation der allergischen Rhinokonjunktivitis

Tab. 2: Relative Häufigkeit der Einzelsymptome bei den Rhinitis-Schweregraden

Tab. 3: Pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien

Material und Methoden

Tab. 4: Interpretation des Pricktests

Tab. 5: Einteilung in CAP-Klassen

Tab. 6: Geräteeinstellung der Cyranose®320

Ergebnisse

Tab. 7: Zusammensetzung der Kohorten

Tab. 8: Komorbiditäten

Tab. 9: Vormedikation

Tab. 10: Lungenfunktionsparameter der Allergikerkohorte

Tab. 11: Auswertung der Cyranose®320-Sensoren der unterschiedlichen Kohorten

Tab. 12: Auswertung der Cyranose®320-Sensoren der Patienten mit ausschließlicher Sensibilisierung gegen die klinisch relevanten Pollenallergene im Vergleich mit gesunden Probanden ohne Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern

Tab. 13: Mahalanobis-Distanzen der Subgruppenanalyse

Diskussion

Tab. 14: Auflistung der Majorallergene der Pollen beziehungsweise der Hymenopteren

Tab. 15: Vergleich der Pollen- und Hymenopterengiftallergiker anhand der Höhe des spezifischen IgEs

1. Einleitung

1.1 Rhinitis allergica

Der britische Mediziner John Bostock beschrieb im April 1828 in einer Fallvorstellung vor der Medizinischen und Chirurgischen Gesellschaft die erste dokumentierte Symptomatik einer Pollenallergie (Platts-Mills, 2015; Ramachandran & Aronson, 2011). Damals schilderte er ausführlich die jedes Jahr im Juni wiederkehrende Klinik, das Jucken und die Rötung der Augen verbunden mit Niesen und Irritationen in Rachen und Atemwegen. Therapieversuche erfolgten durch Aderlass, Baden in kaltem Wasser oder verschiedene Phytopharmaka, wie Chinarinde oder Digitalis, doch nur das Einsperren im Haus brachte eine Linderung der Symptomatik. Bostock ging davon aus, dass es sich bei den Symptomen um eine Abwandlung einer Sommergrippe handelte. Erst später fand er heraus, dass die Symptome durch die Ausdünstung von frischem Heu provoziert wurden (Ramachandran & Aronson, 2011).

Heute ist bekannt, dass sich die Pathophysiologie der allergischen Rhinitis (AR) oder bei Beteiligung der Augen auch allergische Rhinokonjunktivitis (lat.: Rhinoconjunctivitis allergica, RCA), die im Volksmund als Heuschnupfen bezeichnet wird, von der eines grippalen Infekts unterscheidet. Im Gegensatz zum grippalen Infekt, bei dem das Immunsystem adäquat auf eine bedrohliche Virusinfektion reagiert, handelt es sich bei der AR um eine überschießende Immunreaktion auf harmlose Umweltstoffe, wie Pollen oder Hausstaubmilben, deren Prävalenz seit der Beschreibung Bostocks stetig steigt. 1926 betrug diese für die AR in der Schweiz etwa 0,82%, 1986 schon 9,6% (Trautmann & Kleine-Tebbe, 2018; Wüthrich und andere (lat.: *et alii*; et al.), 1995). In Europa wird die Prävalenz heutzutage auf bis zu 40% geschätzt, wobei die Krankheit oft auch Kinder betrifft. In den Vereinigte Staaten von Amerika (engl.: *United States of America*, USA) gehört die AR zu den zehn häufigsten Diagnosen in einer Hausarztpraxis. Die AR ist weltweit verbreitet und kann somit als ein globales Gesundheitsproblem betrachtet werden (Asher et al., 2006; D'Amato et al., 2007; Gregory et al., 1999; Ring et al., 2001).

Eine frühzeitige Diagnostik und Behandlung der AR sind wichtig, um die Auswirkungen auf die Lebensqualität so gering wie möglich zu halten und um eine

Entwicklung hin zum Asthma bronchiale zu verhindern. Denn im Rahmen des atopischen Marsches - die typische altersabhängige klinische Manifestation, die Menschen mit einer genetischen Disposition zur Produktion von Immunglobulin (Ig)E-Antikörpern gegen eigentlich harmlose Umweltstoffe durchlaufen - folgt das allergische Asthma unmittelbar einer AR. Zudem leiden 10 - 40% der Allergiker zusätzlich an Asthma (Bousquet et al., 2008; Ring et al., 2010).
Die Diagnostik, welcher Umweltstoff nun Auslöser der Reaktion ist, ist durch Anamnese sowie verschiedene Haut-, Blut- und Provokationstests möglich, jedoch schwierig und sehr aufwendig.

1.2 Immunologische Klassifikation nach Coombs und Gell

Im Jahre 1963 teilten Coombs und Gell Allergien in vier sich im Effektormechanismus der zellulären Immunantwort unterscheidende Gruppen ein (Trautmann & Kleine-Tebbe, 2018).

1.2.1 Typ-I-Reaktion (Soforttypreaktion)

Die Typ-I-Reaktion basiert auf der T-Helfer (TH)2-Zell- induzierten Produktion von allergenspezifischen IgE-Antikörpern durch B-Lymphozyten. Grundlage dieser Reaktion ist eine vorherige Sensibilisierung, bei der es durch Kontakt mit einem normalerweise harmlosen Umweltantigen, wie Pollen, Nahrungsmittel, Hausstaubmilben oder Insektengift, zu einer Produktion von allergenspezifischen IgE-Antikörpern kommt (vergleiche (vgl.) Kapitel (Kap.) 1.3). Diese Antikörper binden dann an hochaffine IgE-Rezeptoren (FcεRI) auf Basophilen beziehungsweise (bzw.) Mastzellen und führen bei erneutem Kontakt zu einer Kreuzvernetzung der Rezeptoren und somit zur direkten Freisetzung von vasoaktiven Mediatoren, wie Histamin und Leukotrienen. Dieser Mechanismus führt innerhalb weniger Minuten (min) zu vielfältigen Symptomen und inkludiert die AR, allergisches Asthma bronchiale und die Anaphylaxie (Actor, 2014; Murphy & Weaver, 2018; Plewig et al., 2018).

1.2.2 Typ-II-Reaktion (Zytotoxische Reaktion)

Bei der Typ-II-Reaktion handelt es sich um eine IgG-vermittelte Hypersensitivitätsreaktion, die sich gegen Zellmembran-assoziierte Antigene richtet. Diese Reaktion kann durch Medikamente, wie nichtsteroidale Antirheumatika, Cephalosporine oder Tuberkulostatika, hervorgerufen werden. Nach Einnahme werden diese an körpereigenen Zellen, wie Erythrozyten oder Granulozyten, fixiert. Die nach initialem Kontakt gebildeten IgG-Antikörper binden nun an ein Epitop aus Medikament und Zellmembran und führen über Fc-Rezeptor-vermittelte Phagozytose (Fc-Rezeptor = Rezeptor für den konstanten Teil des Ig an Leukozyten), Komplementaktivierung oder mittels natürlicher Killerzellen zu einer Lyse der Zielzelle. Innerhalb von Stunden bis Tagen zeigt sich dann klinisch eine hämolytische Anämie, Granulozytopenie oder Thrombopenie (Hof et al., 2009).

1.2.3 Typ-III-Reaktion (Immunkomplexreaktion)

Die Typ-III-Überempfindlichkeitsreaktion beruht auf der Komplementaktivierung durch Komplexbildung von IgM- bzw. IgG-Antikörpern und freien Allergenen. Ätiologisch tritt diese bei Antikörper- (beispielsweise (bspw.) persisitierende Infektion, Autoimmunerkrankung) oder Antigenüberschuss (bspw. Schlangengift nach (Postexpositionsprophylaxe nach) Schlangenbiss) auf. Die entstandenen Komplexe lagern sich dann in Gefäßen oder Alveolen an und initiieren dort eine lokalisierte Entzündung. Den Typ-III-Reaktionen werden die exogen-allergische Alveolitis, die Vaskulitis allergica sowie die Serumkrankheit zugeordnet. Die klassische Immunkomplexreaktion war zuerst bei Diphterie-Patienten geschildert worden, die mehrmals mit dem Pferdeserum therapiert wurden (Actor, 2014; Plewig et al., 2018).

1.2.4 Typ-IV-Reaktion (Spätreaktion)

Bei der Typ-IV-Reaktion werden allergenspezifische TH1-Zellen und zytotoxische T-Zellen aktiviert. Dies führt zur Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen, Rekrutierung weiterer Entzündungszellen und Freisetzung von lytischen Faktoren. Im Gegensatz zu den antikörpervermittelten Reaktionen treten die Symptome bei der Typ-IV-Reaktion erst 48 bis 72 Stunden nach Al-

lergenkontakt auf. Zu den Typ-IV-Reaktionen zählen Arzneimittelexantheme und allergische Kontaktekzeme. Typische Auslöser sind Proteine, Haptene (wie Pentadecacatechol, ein Pflanzengift), Metallionen (zum Beispiel (z.B.) Nickel, Chromat) und Glutene (Hof et al., 2009).

1.3 Pathophysiologie der Typ-I-Reaktion nach Coombs und Gell am Beispiel der Pollenallergie

Die AR als Typ-I-Reaktion nach Coombs und Gell verläuft in mehreren Phasen. Initial resultiert aus einer Exposition gegenüber einem harmlosen Umweltstoff eine Sensibilisierungsphase, die durch eine Synthese von IgE gegen genau diesen Umweltstoff gekennzeichnet ist. Der Grund für diese IgE-Bildung ist eine Fehlpolarisierung der Immunreaktion in Richtung TH2-Differenzierung, die wiederum wahrscheinlich durch genetische Faktoren und bestimmte Kofaktoren, wie Infektionen oder Entzündungen, bedingt ist (Trautmann & Kleine-Tebbe, 2018). In der Sensibilisierungsphase gelangt das Aeroallergen über die Schleimhäute der Nase, der Augen oder des Mundes in den Organismus und wird dort von antigenpräsentierenden Zellen (engl.: *antigen presenting cells*; APCs), die die Fähigkeit besitzen Proteine lysosomal zu spalten und die Peptide anschließend über einen Haupthistokompatibilitätskomplex (engl.: *major histocompatibility complex*; MHC) an der Zelloberfläche zu präsentieren, internalisiert. Dendritische Zellen (engl.: *dentritic cells*; DCs) sind dabei die effektivsten Vertreter an APCs. In der Schleimhaut der Nase sind sie zahlreich zu finden und damit ein wichtiger Faktor in der Genese der Pollenallergie (Banchereau et al., 2000; Lee et al., 2015). Nach der Internalisierung des Allergens migrieren die APCs in den Lymphknoten und präsentieren dort das prozessierte Allergen über den MHC-Klasse-II-Komplex naiven $CD4^+$ -TH-Zellen (CD = engl.: *cluster of differentiation* (Unterscheidungsgruppen), Glykoprotein, das an der Oberfläche von Zellen des Immunsystems vorkommt). Über den T-Zell-Rezeptor (engl.: *T -cell receptor*; TCR) binden naive TH-Zellen ihrerseits an das allergenspezifische Peptid und entwickeln sich unter Einfluss von Interleukin (IL)-4 zu allergenspezifischen TH2-Zellen. TH2-Zellen sezernieren nun Zytokine, die nach der Aktivierung von B-Lymphozyten auch zu einem Ig-Klassenwechsel von IgM bzw. IgG zu IgE führen (siehe (s.) Abbildung (Abb.) 1). Das sezernierte IgE bin-

det anschließend an den FcεRI auf der Oberfläche von Mastzellen und Basophilen (Ozdemir et al., 2011).

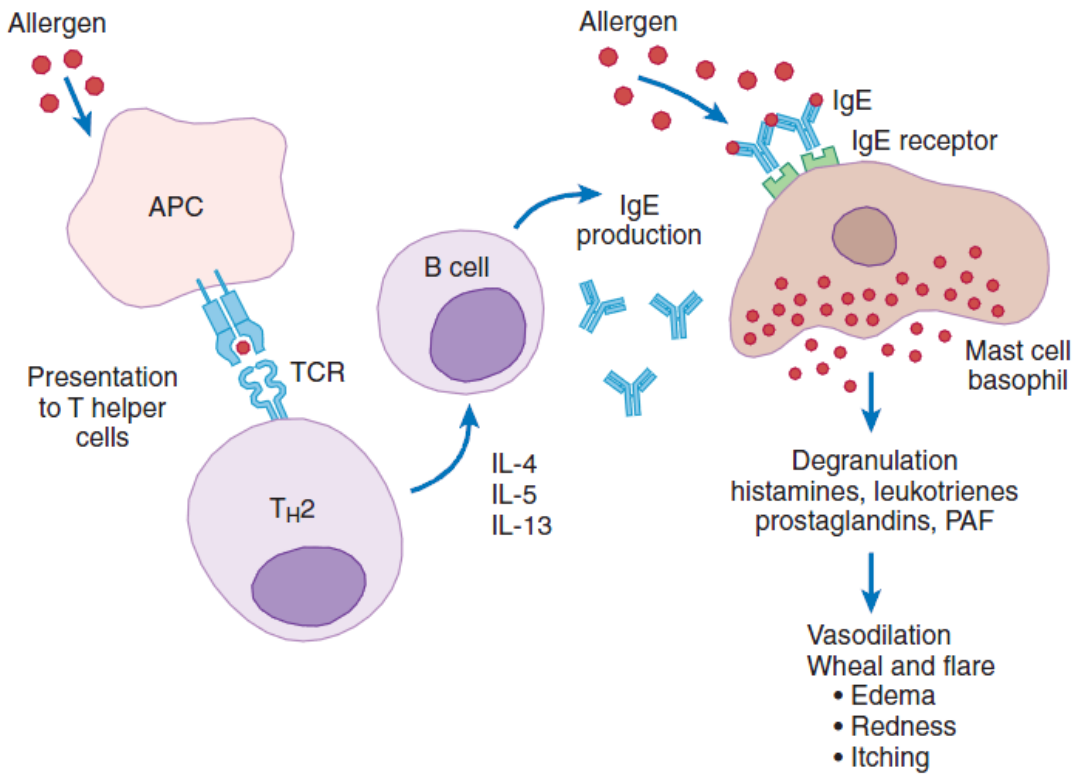

Abb. 1. Pathophysiologie der Typ-I-Reaktion (modifiziert nach Actor, 2014) Bei Erstkontakt mit einem Allergen phagozytieren antigenpräsentierende Zellen (engl.: *antigen presenting cells*, APC), vor allem dendritische Zellen, das Allergen, prozessieren es und präsentieren Fragmente des Allergens den naiven T-Helfer (TH)-Zellen, die sich zu TH2-Zellen entwickeln. TH2-Zellen aktivieren B-Zellen und bewirken die Produktion von Immunglobulin (Ig)E. Bei der erneuten Allergenexposition schütten die Mastzellen und Basophilen vermittelt durch die IgE-bedingte Quervernetzung der Rezeptoren vasoaktive Mediatoren aus, die in einer Gewebeschädigung resultieren beziehungsweise die typischen allergischen Symptome hervorrufen.
IL = Interleukin, PAF = plättchenaktivierender Faktor, TCR = T-Zell-Rezeptor

Die klinische Phase beginnt durch erneuten Allergenkontakt. Dabei werden Mastzellen und basophile Zellen als Effektorzellen durch das Antigen, das den FcεRI über das gebundene IgE quervernetzt, aktiviert. Dies führt zur Degranulation der Effektorzelle und es werden vasoaktive Amine, wie Histamin, Zytokine und verschiedene Lipidmediatoren, wie Prostaglandine, Leukotriene

und plättchenaktivierender Faktor (PAF), sezerniert. Neben der vasoaktiven Komponente in Form von Konstriktion der Venen, Dilatation der Arterien und Erhöhung der Gefäßpermeabilität, löst Histamin und teilweise durch Histamin freigesetztes Stickstoffmonoxid (NO) eine Kontraktion der glatten Muskulatur in den Bronchien, eine Stimulation peripherer Nerven (Juckreiz, Husten) und eine Schleimsekretion aus und ist damit hauptverantwortlich für die Symptomatik der AR (Adler et al., 2009; Murphy & Weaver, 2018).
Zusätzlich zur beschriebenen Pathophysiologie bindet das Antigen an IgE auf Monozyten, DCs und B-Zellen. Dadurch wird eine verstärkte Präsentation der Allergene durch diese APCs bewirkt und eine Spätphase der Typ-I-Reaktion, die vor allem (v.a.) durch obstruktive Symptome gekennzeichnet ist, eingeleitet (Eifan & Durham, 2016; Yanagibashi et al., 2017).

1.4 Pollenallergie

Pollenkörner stellen nur eine kleine Fraktion der in der Luft befindlichen Partikel dar, dennoch sind sie die wichtigsten Aeroallergene in der Außenluft. Von Bedeutung sind die Pollen v.a. für die Flora, denn sie enthalten das männliche Erbgut anemophiler Pflanzen. Anemophilie oder Windblütigkeit bezeichnet die Bestäubung der weiblichen Blüte mittels Pollen, die durch den Wind transportiert werden. Durch das Atmen gelangen diese Pollen in den menschlichen Respirationstrakt und können bei Überschreitung eines gewissen Schwellenwertes und gegebener genetischer Disposition eine Sensibilisierung hervorrufen (Bergmann & Ring, 2014; Florido et al., 1999). Bei erneutem Kontakt wird dann durch immunologische Mechanismen bspw. die typische Symptomatik der AR, bestehend aus Niesen, Juckreiz, klarer Sekretion und Obstruktion, ausgelöst (Bachert et al., 2006).

1.4.1 Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz an einer AR zur erkranken, beträgt etwa 20%. Damit ist die AR die häufigste allergische Erkrankung (Bousquet et al., 2001). Die meisten Pollenallergien werden in Europa durch Gräserpollen verursacht. Unter den Gräserpollen werden mehr als 10.000 Arten zusammengefasst, von denen 400 windbestäubte Pflanzen in Europa zu finden sind. In Deutschland ist das

Lieschgras (*Phleum pratense*) als Vertreter der Gräserpollen mit einer Sensibilisierungsrate von 18,1%, das am weitesten verbreitete Allergen gefolgt von der Birke (*Betula pendula*), die mit 17,4% Sensibilisierungsrate das bedeutendste Allergen unter den Baumpollen abbildet. Nur in Nordeuropa sind die Birkenpollen als Allergieauslöser den Gräserpollen überlegen (D'Amato et al., 2007; Haftenberger et al., 2013).

Mit dem Beginn des Pollenflugs im Frühjahr beginnen auch die Symptome der saisonalen AR. Abhängig vom Wetter liegt die Pollenflugzeit der Birke in Deutschland zwischen Februar und Mai, die der Gräser zwischen Mai und Juni (D'Amato et al., 2007). Aber auch in diesen Zeiträumen unterliegt die Konzentration der Pollen in der Luft Schwankungen, die durch Temperatur, Luftdruck, Luftfeuchtigkeit und Luftverschmutzung bedingt sind (Behrendt et al., 1997; Bousquet et al., 2001). In den letzten Jahrzehnten ist der Pollenflug der Baumpollen, wie Hasel-, Birken-, Erlen-, Buchen- und Eichenpollen, stetig angestiegen. Bezüglich der Gräserpollenflugzeit konnte in den letzten Jahrzehnten ein signifikant früherer Beginn beobachtet werden. Als Ursache wird v.a. die Klimaerwärmung diskutiert (Frei & Leuschner, 2000; Glick et al., 2021; Lake et al., 2017).

1.4.2 Klinische Klassifikation der Pollenallergie

Die AR wurde historisch in die perenniale (ganzjährige) und die saisonale Allergie unterschieden. Da die saisonalen Allergene aber abhängig vom Klima über viele Monate des Jahres präsent sein können und die Symptome einer perennialen Allergie nicht das ganze Jahr über vorhanden sein können, wurde 2003 von der Weltgesundheitsorganisation (engl.: *world health organisation*, WHO)-Arbeitsgruppe eine neue Klassifizierung erarbeitet, die die Dauer sowie die Schwere der Symptomatik berücksichtigt (s. Tabelle (Tab.) 1). Danach wird die AR in eine intermittierende und eine persistierende Form eingeteilt. Außerdem finden in der neuen Klassifikation auch die Auswirkungen auf die Lebensqualität Beachtung. Diese reichen von Schlafstörungen bis hin zu Verminderung der beruflichen und sportlichen Leistungsfähigkeit (Bousquet et al., 2001; Demoly et al., 2003).

Tab. 1. Klinische Klassifikation der allergischen Rhinokonjunktivitis (modifiziert nach Bachert et al., 2006)

Dauer der Symptomatik	
Intermittierend	**Persistierend**
- Weniger als 4 Tage pro Woche oder weniger als 4 Wochen	- Mehr als 4 Tage pro Woche und mehr als 4 Wochen
Schwere der Symptomatik	
Gering	**Mäßig bis schwer**
- Symptome sind vorhanden - Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität* nicht	- Symptome sind vorhanden und belastend - Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität
*Lebensqualitätsparameter: Schlafqualität, schulische und berufliche Leistungen, alltägliche und sportliche Aktivitäten	

1.4.3 Diagnostik

Die Diagnosestellung einer Pollenallergie basiert auf der Anamnese und klinischen und laborchemischen Untersuchungen, wobei letzteres Verfahren nur eine spezifische IgE-vermittelte Sensibilisierung gegenüber einem Umweltstoff nachweist, die nicht immer klinisch relevant ist. Ziel der Diagnostik ist eine Identifikation des auslösenden Allergens, eine Klassifikation des Schweregrades der AR und eine nachfolgende adäquate Therapieplanung.

1.4.3.1 Anamnese

Die Anamnese ist ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik. Hierbei sollte ein besonderes Augenmerk auf die Erfragung der Exposition und die Beschreibung des exakten Ablaufs sowie der Stärke und Länge der Symptome gelegt werden. Wichtig ist dabei auch mögliche Begleitsymptome, wie Hyposmie, Schlafprobleme, Asthma oder Konjunktivitis, zu erfragen und eventuelle Einschränkungen auf die Lebensqualität herauszufinden. Auch Angaben, ob und inwiefern Familienangehörige von derselben Krankheit betroffen sind, sollten erhoben werden. Durch die Nennung der Symptomatik können Allergiker schon grob in zwei

Gruppen unterteilt werden. In der einen Gruppe steht die Rhinorrhoe im Vordergrund, in der anderen Gruppe die nasale Obstruktion. Pollenallergiker sind signifikant häufiger in der ersten Gruppe zu finden, die Obstruktion ist eher Leitsymptom der perennialen AR. Der zeitliche Verlauf der Symptomatik ermöglicht weitere Vermutungen über das auslösende Allergen, das dann in weiteren Untersuchungen getestet wird (Bachert et al., 2006; Binder et al., 1982). Anhand der Anamnese kann auch der Schweregrad der Allergie festgestellt werden (vgl. Tab. 2).

Tab. 2. Relative Häufigkeit der Einzelsymptome bei den Rhinitis-Schweregraden (modifiziert nach Trautmann & Kleine-Tebbe, 2018)

Symptom	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Pruritus	+	++	++
Niesen	+	++	++
Sekretion	+	++	+++
Obstruktion	+	++	+++
Kopfschmerzen	--	+	+
Augensymptome	+	++	++
Reduzierte Lebensqualität	--	+	+++

1.4.3.2 Klinische Untersuchungen

Optimaler Weise erhalten Patienten mit Verdacht auf eine AR eine anteriore sowie posteriore Rhinoskopie, um sowohl die Schleimhaut als auch die anatomischen Verhältnisse zu untersuchen.

Die eigentliche allergologische Diagnostik basiert aber auf Hauttestungen, in-vitro-Tests und gegebenenfalls (ggf.) Provokationstestungen. Der Goldstandard unter den Hauttestungen ist der Pricktest. Dieser Test kann üblicherweise ambulant durchgeführt werden. Durch die Verwendung von nur sehr geringen Allergenmengen (0,02 Mikroliter (mikro = µ, (x 10^{-6}), Liter = l), die bei dem Test in die obere Dermis gelangen, ist die Testsensitivität beschränkt. Als Alternative dient der Intrakutantest, der zwar gegenüber dem Pricktest eine höhere Sensitivität besitzt, jedoch eine geringere Spezifität aufweist, schmerzhafter ist und systemische Reaktionen hervorrufen kann. Der Pricktest, unter der Voraussetzung einer fachgerechten Durchführung, wird immer noch als die praktischste

und wertvollste Untersuchung angesehen, jedoch ist er nicht immer durchführbar. In diesen Fällen muss auf die in-vitro-Diagnostik zurückgegriffen werden. Kontraindikationen für eine Hauttestung sind Hautkrankheiten, wie die Urtikaria factitia oder die kürzliche Einnahme von allergiemodifizierenden Medikamenten. Bei bestimmten Fragestellungen, wie der berufsbezogenen Rhinitis, stellen auch nasale bzw. konjunktivale Provokationstests einen wichtigen Teil der Diagnostik dar (Bousquet et al., 2001; Dreborg, 1989; Gleeson et al., 1996; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2018).

1.4.3.3 In-vitro-Tests

Unter den in-vitro-Tests ist v.a. die Bestimmung der Gesamt-IgE-Antikörper sowie der allergenspezifischen IgE-Antikörper etabliert. Dabei können nicht nur Antikörper gegen den nativen Pollenextrakt nachgewiesen werden, sondern durch die Detektion einzelner Allergenkomponenten eine exaktere Diagnose, z.B. bei Polysensibilisierung, gestellt werden. Durch die Quantifizierung des Gesamt-IgE ist es nicht möglich, Patienten mit oder ohne eine IgE-vermittelte Allergie zu identifizieren, da sich die IgE-Konzentrationen von Gesunden und Allergikern in weiten Bereichen überschneiden. Außerdem kann das IgE auch unabhängig von Allergiekrankheiten erhöht sein, bspw. bei Parasitosen, Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus oder lymphoproliferativen Krankheiten. Auch die Interpretation der pollenspezifischen IgE-Antikörper muss unter Berücksichtigung bestimmter Faktoren erfolgen. Kreuzreaktive Proteine und Glykoepitope sowie die Höhe des Gesamt-IgE können den allergenspezifischen IgE-Wert beeinflussen (Bousquet et al., 2001; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2018; Wallace et al., 2008).

1.4.3.4 Kreuzreaktivität als Auslöser des oralen Allergiesyndroms

Als kreuzreaktive Allergene werden zwei oder mehr Allergene bezeichnet, die eine strukturelle Ähnlichkeit besitzen und dadurch von denselben IgE-Antikörpern gebunden werden können (Ferreira et al., 2004). Kreuzreaktive Allergene sind z.B. oft Auslöser des oralen Allergiesyndroms bei Pollenallergikern.

Birkenpollenallergiker reagieren häufig auf Nüsse, Äpfel, Birnen und Karotten, da deren Majorallergene eine strukturelle Übereinstimmung mit Bet v 1, dem Majorallergen der Birke, aufweisen (vgl. Tab. 3; Anhoej et al., 2001). Als Majorallergene werden Allergene bezeichnet, für die ein spezifisches IgE in mindestens (mind.) 50% der entsprechenden Allergiker zu finden ist (Bousquet et al., 2001). Zu einer Kreuzreaktivität zwischen verschiedenen Pflanzengattungen, aber auch zwischen Pflanzengattungen und Lebensmitteln, können ebenso Panallergene führen. Panallergene, wie das Profilin, sind Proteine, die an Schlüsselprozessen von Organismen beteiligt und daher ubiquitär verteilt sind (Anhoej et al., 2001; Bousquet et al., 2001; McKenna et al., 2016; Pomés et al., 2015; Trautmann & Kleine-Tebbe, 2018).

Tab. 3. Pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien (modifiziert nach Trautmann & Kleine-Tebbe, 2018)

Kreuzreaktion mit Birkenpollen durch Bet v 1-Sensibilisierung	
Nüsse	Haselnuss, Walnuss, Paranuss, Mandel
Kernobst	Apfel, Birne
Steinobst	Pflaume, Pfirsich, Kirsche, Aprikose
Anderes Obst	Kiwi, Feige
Gemüse	Soja, Erdnuss, Kartoffel, Tomate, Karotte, Sellerie
Kreuzreaktion mit Gräserpollen durch Profilinsensibilisierung	
Gemüse	Tomate, Kartoffel, Gurke, Zucchini, Kopfsalat
Hülsenfrüchte	Erdnuss, Soja
Getreide	Roggen, Weizen

1.4.4 Therapie

Die Therapie der allergischen Erkrankungen lässt sich in drei Teilbereiche gliedern: Allergenkarenz, nasale und orale Arzneimitteltherapie sowie die allergenspezifische Immuntherapie (AIT).

1.4.4.1 Allergenkarenz

Die Allergenkarenz stellt die kostengünstigste und wirksamste Methode für die Vermeidung allergischer Soforttypreaktionen dar, jedoch ist diese Methode für

viele Allergene nicht alltagstauglich. Voraussetzung für die konsequente Allergenkarenz sind die genaue Kenntnis der individuell vorhandenen Sensibilisierungen sowie das Wissen über Eigenschaften und Vorkommen der Allergene (Bachert et al., 2006). Die Pollenexposition kann bspw. durch Nutzung einer Klimaanlage an Stelle von geöffneten Fenstern reduziert werden. Auch sollten die Betroffenen die Zeit, die sie im Freien verbringen, minimieren. Zusätzlich gibt es Pollenfilter für das Auto (Ferguson, 2008; Small & Kim, 2011). Allgemein besteht ein geringer Pollenflug bei kühler Witterung, Regen, in frühen Morgenstunden und im Hochgebirge über 1.200 Meter (m), denn bei höherer Luftfeuchtigkeit haften die Pollen aneinander (Gautier & Charpin, 2017).

1.4.4.2 Nasale und orale Arzneimitteltherapie

Die medikamentöse Therapie der AR umfasst Glukokortikoide, Antihistaminika, Anticholinergika und Cromone. Die Auswahl des Medikaments basiert dabei auf dem Schweregrad und der Chronifizität der Symptome (Settipane et al., 2013). Das effektivste Medikament bei AR ist ein nasales Glukokortikosteroid, wobei nur ein geringes Risiko für systemische Nebenwirkungen besteht (Greiner et al., 2011). Nasale Steroide werden seit Mitte der Siebziger Jahre in der topischen Therapie der AR eingesetzt. Sie unterscheiden sich von den systemischen Steroiden durch eine stärkere Lipophilie und eine höhere Affinität zum intrazellulären Steroidrezeptor. Durch die stärkere Lipophilie wird eine verbesserte Penetration der nasalen Schleimhaut bewirkt (Issar et al., 2006). Insbesondere (insb.) bei der Therapie der nasalen Obstruktion sind nasale Glukokortikoide den Antihistaminika überlegen.

Antihistaminika werden vermehrt bei AR mit geringerem Schweregrad eingesetzt. Die fehlende Sedierung der zweiten Generation der Antihistaminika ermöglicht eine Langzeiteinnahme, die sich im Vergleich zum bedarfsorientierten Einsatz vorteilhafter erweist. So zeigen Antihistaminika einen guten Effekt auf nasale und nicht nasale Symptome der AR, ausgenommen der nasalen Obstruktion (Bousquet et al., 2001).

Seltener werden auch topische Anticholinergika eingesetzt. Sie bewirken jedoch ausschließlich eine Wirkung auf die nasale Sekretion. Cromone stellen eine weitere Therapieoption der AR dar. Da sie jedoch weniger wirksam sind als

Glukokortikoide und Antihistaminika werden sie nur bei milder Symptomatik und besonderer Indikation, bspw. in der Schwangerschaft, empfohlen (Bachert et al., 2006).

1.4.4.3 Allergenspezifische Immuntherapie

Die AIT stellt neben der Allergenkarenz die einzige kausale Therapie der AR dar. Sie wurde erstmals 1911 von Noon und Freeman zur Behandlung der AR angewandt (Mortuaire et al., 2017). Da sie in seltenen Fällen eine systemische Reaktion auslösen kann und eine Therapie mit dem Allergenextrakt in regelmäßigen Abständen von Nöten, folglich eine hohe Compliance erforderlich ist, ist sie Patienten mit moderater bis starker Symptomatik vorbehalten (Greiner et al., 2011). Neuere Studien konnten jedoch zeigen, dass Patienten mit einer milden Ausprägung der Erkrankung präventiv von einer AIT profitieren. Die AIT modifiziert die Progression der Erkrankung und somit auch die Entwicklung von allergischem Asthma (Halken et al., 2017).

Die AIT führt langanhaltend zur Reduktion der allergischen Symptomatik sowie des Medikamentenbedarfs und wirkt präventiv auf Neusensibilisierungen (Greiner et al., 2011). Diese Effekte beruhen auf der Entwicklung einer immunologischen Toleranz. Durch subkutane bzw. sublinguale Applikation der annähernd 100-fachen Dosis der jährlichen natürlichen Exposition des spezifischen Allergens wird anstatt einer TH2-Antwort eine TH1-Antwort (s. Abb. 2) bzw. wird eine Allergentoleranz durch Abnahme des TH2/TH1-Quotient, die auf der Reduktion der TH2-Zellen beruht, induziert (Möbs et al., 2012). Gleichzeitig werden regulatorische T-Zellen (Treg-Zellen) und B-Zellen stimuliert. In der Folge produzieren B-Zellen IgG an Stelle des allergievermittelnden IgE. Außerdem wird die lokale TH2-Antwort supprimiert (Larsen et al., 2016).

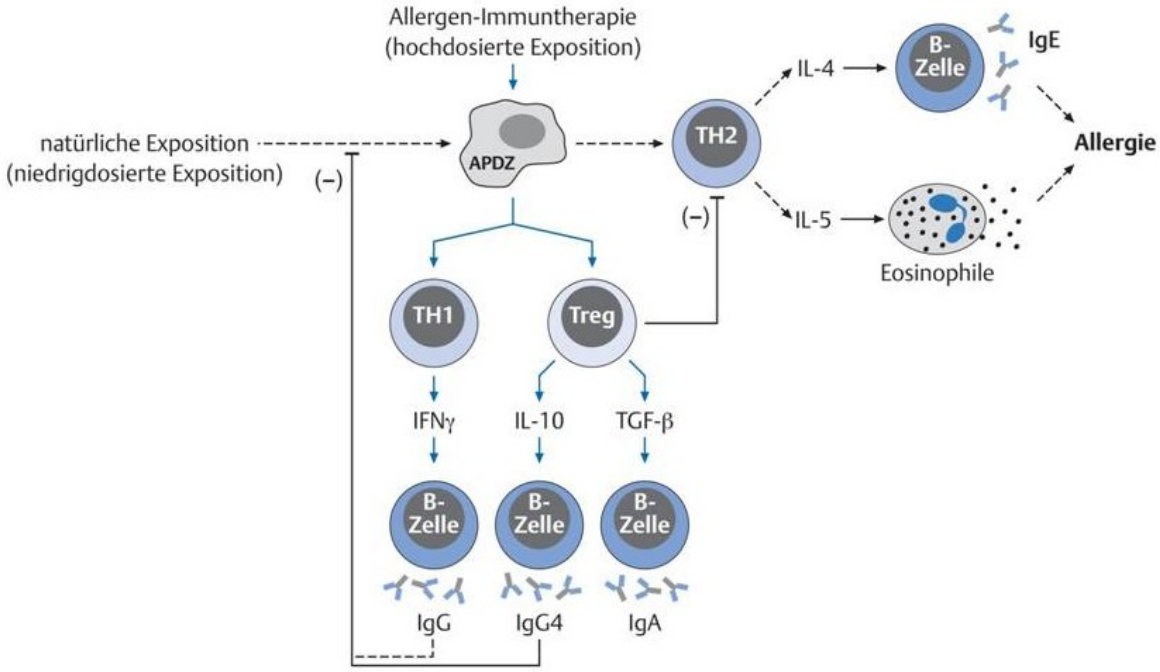

Abb. 2. Immunologische Effekte der allergenspezifischen Immuntherapie (modifiziert nach Trautmann & Kleine-Tebbe, 2018) Die allergenspezifische Immuntherapie induziert anstatt einer T-Helfer (TH)2-Antwort eine TH1-Antwort. Zusätzlich werden regulatorische T-Zellen (Treg) stimuliert. Dies hat einen Antigen-Switch zu Immunglobulin (Ig)G zur Folge. Die lokale TH2-Antwort wird überdies gehemmt.
APDZ = antigenpräsentierende dendritische Zelle, IFN = Interferon, IL = Interleukin, TGF = engl.: *transforming growth factor*

Das konventionelle Behandlungsschema der AIT besteht bei subkutaner Therapie aus einer anfänglich wöchentlichen Aufdosierungsphase gefolgt von einer monatlichen Erhaltungsphase, die mind. für drei Jahre fortgeführt werden sollte. Die subkutane AIT lässt sich aufgrund der möglichen systemischen Reaktion als unerwünschte Nebenwirkung nur unter ärztlicher Aufsicht durchführen. Sie erfolgt bei Pollenallergikern ambulant mit einer halbstündigen Nachbeobachtungszeit. Bei sublingualer AIT erfolgt eine tägliche sublinguale Allergenaufnahme über Schmelztabletten. Diese Methode ist sicherer und kann bei gegebener Compliance zu Hause durchgeführt werden (Shamji & Durham, 2017).

1.5 Die Lunge als Ausscheidungsorgan

Die wichtigste Funktion der Lunge ist der Transport der Atemluft durch die Trachea, die Bronchien und die Bronchioli bis zur Gasaustauschfläche der Alveolen (Arastéh & Baenkler, 2009). Dort findet auf einer Oberfläche von etwa 140 Quadratmetern (m^2) der Gasaustausch zwischen der eingeatmeten Raumluft, die pro l etwa 170ml (m = mili, (x 10^{-3})) Sauerstoff (O_2) enthält, und dem mit Kohlenstoffdioxid (CO_2) angereicherten Blut in den Lungenkapillaren statt. Nur eine 1µm dünne Membran trennt dort die Luft von dem Blut (Klinke et al., 2005; Petersson & Glenny, 2014). Der Gasaustausch dient nicht nur der Versorgung des Organismus mit genügend O_2, sondern stellt auch eine Regulationsmöglichkeit des Säure-Base-Haushalts dar (Klinke et al., 2005).

Die Lunge muss aber auch an der Ausscheidung von anderen Stoffwechselprodukten beteiligt sein. So wussten die Mediziner schon in der Antike, dass der Geruch der Ausatemluft mit Krankheiten assoziiert ist und einen Einblick in die Pathophysiologie des Körpers gibt (Ma et al., 2006).

Der süßliche Geruch von Aceton entsteht bspw. bei unkontrolliertem Diabetes mellitus, ein fischiger, modriger Geruch bei Lebererkrankungen und ein Urinähnlicher Geruch kann einem Nierenversagen zugeordnet werden (Di Francesco et al., 2005; Libardoni et al., 2006). Auch leicht flüchtige Substanzen, wie bspw. ätherische Öle in Lebensmitteln haben Einfluss auf den Geruch unserer Ausatemluft. Als ein Beispiel ist hier der Geruch nach dem Verzehr von Knoblauch zu nennen (Hansanugrum & Barringer, 2010; Mirondo & Barringer, 2016).

1.5.1 Zusammensetzung der Ausatemluft

Die Ausatemluft, auch Exhalat genannt, besteht zu zwei Dritteln aus Totraumvolumen, also dem Anteil der Ausatemluft, der nicht am Gasaustausch teilnimmt. Nur die letzten 200ml des Exhalats enthalten Luft aus dem Alveolarraum. Physiologisch atmet ein Mensch circa (ca.) 500ml Luft aus. Diese besteht zum größten Anteil aus den anorganischen Gasen Stickstoff (N_2, etwa 79%), O_2 (etwa 16%) und Wasserdampf (H_2O, etwa 0,5%). Den drittgrößten Anteil nimmt das CO_2 mit etwa 4,5% ein. Die prozentualen Werte des Exhalats variieren und sind abhängig von der O_2-Aufnahme, der CO_2-Abgabe und der alveolären Ventilation. Edelgase, wie Helium und Argon, und die bei der mole-

kularen Analyse der Ausatemluft im Fokus stehenden flüchtigen organischen Verbindungen (engl.: *volatile organic compounds*, VOCs) machen nur einen kleinen Anteil des Exhalats aus (Lord et al., 2002; Oczenski, 2017; Robertson, 2015).

1.5.2 Flüchtige Organische Verbindungen

Die VOCs sind eine heterogene chemische Stoffgruppe, die aus Kohlenstoffverbindungen zwischen fünf und 20 Kohlenstoffatomen bestehen. Aufgrund ihres Siedepunkts zwischen 50 Grad Celsius (°C) und 260°C bzw. hohen Dampfdrucks verflüchtigen sie sich schnell. Ihr Vorkommen beschränkt sich nicht auf die humane Ausatemluft, vielmehr sind sie ubiquitär in der Atmosphäre und der Umwelt vorhanden. Aufgrund ihrer chemischen Struktur können sie in unterschiedliche Subgruppen unterteilt werden (Cicolella, 2008; Koppmann, 2007; Mansurova et al., 2018). In der humanen Ausatemluft befinden sich unter anderem (u.a.) VOCs der Subgruppe der Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Ketone und Aldehyde (Di Francesco et al., 2005). Anders als NO, das sich ebenfalls in der Ausatemluft befindet und vorwiegend im Bronchialsystem generiert wird, werden die VOCs hauptsächlich während des Gasaustauschs vom Blut in die Ausatemluft übertragen (Miekisch et al., 2004). Zuvor werden sie meist bei verschiedenen metabolischen und biochemischen Prozessen in Zellen oder durch Mikroorganismen des Körpers gebildet (Fischer et al., 2015). Dadurch können sie als Biomarker genutzt werden. Ein eher kleinerer Anteil der in der Ausatemluft befindlichen VOCs wird jedoch schon durch das Einatmen in die Lunge aufgenommen. Insgesamt konnten annährungsweise 3.000 VOCs mind. einmal in humaner Ausatemluft detektiert werden, wobei die meisten humanen Ausatemluftproben etwa 200 VOCs enthalten.

Die Detektierbarkeit dieser VOCs gestaltet sich jedoch herausfordernd, da viele dieser VOCs nur in einer sehr geringen Konzentration, das heißt (d.h.) im pikomolaren Bereich (p = piko, (x 10^{-12})), vorhanden sind (Ma et al., 2006). Zudem ist die Konzentration der VOCs im Exhalat abhängig von verschiedenen Faktoren, wie dem Herzzeitvolumen und dem Atemminutenvolumen. Als Störfaktor können auch Bakterien, bspw. im Rahmen eines Infekts, VOCs produzieren. All dies macht die Analyse fehleranfällig und bedarf somit einer standardi-

sierten Methodik bei der Sammlung des Exhalats (Dummer et al., 2011; Schulz & Dickschat, 2007).

Erste Erfolge in der Analyse der VOCs bezüglich bestimmter Krankheiten wurden bereits erzielt. Dabei konnte gezeigt werden, dass zum einen das Vorhandensein bestimmter VOCs pathologisch bedingt sein kann, zum anderen aber auch eine erhöhte Konzentration bestimmter VOCs mit spezifischen Krankheiten korreliert. Als Beispiel seien hier eine erhöhte Konzentration von Ethan und Pentan in der Ausatemluft von Patienten mit entzündlichen Erkrankungen und das Vorhandensein von Schwefelverbindungen, wie Methylmercaptan und Ethylmercaptan, in der Ausatemluft von Lebererkrankten genannt (Amann & Smith, 2005; Libardoni et al., 2006; Miekisch et al., 2004).

1.5.3 Analyse der Ausatemluft

Mit jeder Exhalation atmet ein Mensch tausende von Molekülen aus. Die genaue Struktur, die Eigenschaften und die Herkunft dieser Moleküle sind Gegenstand der Analyse der Ausatemluft. Historisch bedingt startete die molekulare Analyse des Exhalats 1784 mit einer Entdeckung Lavosiers. Er zeigte, dass bei der Atmung O_2 verbraucht und CO_2 eliminiert wird (Dweik & Amann, 2008). Heutzutage können mit verschiedensten Verfahren über 1.000 einzelne Substanzen in der Ausatemluft identifiziert werden. Diese Substanzen inkludieren Monoxide, wie NO und Kohlenstoffmonoxid, VOCs und in flüssiger Phase gelöste Moleküle, die im Atemwegskondensat nachgewiesen werden können (Bikov et al., 2016). Häufig werden für die Analyse die Massenspektrometrie gekoppelt mit der Gaschromatographie (MS-GC), die Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS) und die chemische Mustererkennung genutzt. All diese methodischen Ansätze werden in der Literatur unter dem Terminus elektronische Nase (engl.: *electronic Nose*, eNose) zusammengefasst (Herbig et al., 2009; Koczulla et al., 2011). Während mit Hilfe der MS-GC und der IMS ein Gasgemisch getrennt und anhand von physikalischen Eigenschaften, wie Ladung, Form und Größe, identifiziert und quantifiziert werden kann, ist dies durch die Vorgehensweise der chemischen Musterkennung nicht möglich (Domon & Aebersold, 2006; Paglia & Astarita, 2017; Savary et al., 2016). Hier wird das jeweilige Gasgemisch unabhängig von individuellen molekularen

Komponenten als Ganzes analysiert. So ist es dann möglich, ein bestimmtes Gasgemisch mit anderen Gasgemischen zu vergleichen und diese zu unterscheiden. Das Verfahren der chemischen Mustererkennung ist im Vergleich zu MS-GC und IMS einfacher in der Benutzung, billiger und liefert sofortige Ergebnisse (Bikov et al., 2014; Dragonieri et al., 2007; Tang et al., 2015).

Die MS-GC, die IMS und die chemische Mustererkennung werden jedoch momentan nur in der Forschung eingesetzt und sind nicht im klinischen Alltag etabliert. Gegenüber den Vorteilen der Methoden, dem engen Zusammenhang mit physiologischen Prozessen im Körper und der Nicht-Invasivität der Vorgehensweise, bestehen aktuell noch zu viele Nachteile. Dies sind v.a. die fehlende Standardisierung der Messungen, die Kontamination der Ausatemluft mit Raumluft und die Beeinträchtigung der Ausatemluft durch Tabakrauch oder zuvor konsumierter Lebensmittel (Risby & Solga, 2006). Allerdings gelang bereits einigen wenigen Tests zur Analyse der Ausatemluft der Durchbruch zum Einsatz im klinischen Alltag. Eine anerkannte Anwendung ist der Urease-Atem-Test zur Detektion einer Helicobacter pylori-Infektion. Er wurde erstmals 1987 beschrieben und erkennt das durch die bakteriumeigene Urease entstandene $^{13}CO_2$ in der Ausatemluft (Peeters, 1998). Auch die Detektion von fraktioniertem exhaliertem NO (FeNO) bei Patienten mit Asthma bronchiale wird routinemäßig in der Klinik eingesetzt (Baur & Barbinova, 2007).

Bezüglich der AR gibt es derzeit noch nicht viele Erkenntnisse im Zusammenhang mit der Ausatemluft. Martin et al. (1996) fanden heraus, dass die Konzentration von NO in der Ausatemluft nicht nur bei Patienten mit Asthma bronchiale erhöht ist, sondern Patienten mit AR ebenfalls eine erhöhte Konzentration von NO im Exhalat aufweisen (Martin et al., 1996). Im Durchschnitt wurde eine Konzentration von 16,3 Teilen pro Milliarde (engl.: *parts per billion*, ppb, (x 10^{-9})) NO bei Patienten mit AR dokumentiert. Im Vergleich enthält die Ausatemluft von Gesunden etwa eine 2,5-fach geringere NO-Konzentration von 5,3 bis 7,4ppb (Gardner & Vincent, 2016; Martin et al., 1996).

1.6 Elektronische Nasen

ENoses imitieren die komplexen Prozesse der Geruchswahrnehmung der humanen Nase in vereinfachter Form. Die Riechzellen werden dabei durch Gas-

sensoren ersetzt, die neuronale Verarbeitung durch einen Computer mit geeigneter Software. Traditionell bestehen eNoses laut der Definition von Gardner & Bartlett (1994) aus einer Auswahl an Sensoren und einem geeigneten Mustererkennungssystem, das einfache oder komplexe Gerüche erkennen kann ohne dabei einzelne Komponenten zu benennen (Gardner & Bartlett, 1994). Diese Definition wurde aber auf die MS-GC ausgeweitet (Boeker, 2014).

1.6.1 Funktionsweise der Cyranose®320

Im Falle der Cyranose®320 der Firma Sensigent handelt es sich um ein Verfahren der chemischen Mustererkennung (s. Abb. 3).

Abb. 3. Aufbau der Cyranose®320 (modifiziert nach https://www.sensigent.com/cyranose-320.html, 17.02.2025)

Im Inneren der Cyranose®320 befinden sich 32 Dünnschicht-Kohlenstoff-Polymer-Chemiresistoren, wobei sich die einzelnen Polymere in ihrer Zusammensetzung unterscheiden. Aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung reagieren die Polymer-Sensoren verschieden auf ein jeweiliges Gasgemisch. Abhängig von molekularen Charakteristika der im Gasgemisch enthaltenen VOCs, wie Masse, Struktur, Ladung, Polarität und chemischen Bindungseigenschaften, dehnt sich jeder Sensor in unterschiedlichem Maße aus. Diese Schwellung der einzelnen Sensoren erzeugt eine Änderung des jeweiligen elektrischen Widerstands. So wird ein chemisches Signal, welches die eNose anhand der VOCs in der Ausatemluft bekommt, in ein elektronisches Signal umgewandelt (vgl. Abb. 4; Dutta et al., 2002; Koczulla et al., 2011; Lewis, 2004).

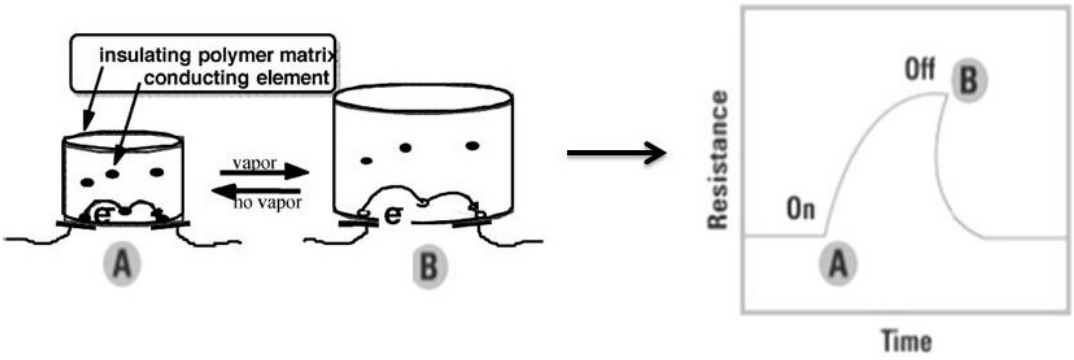

Abb. 4. Sensorreaktion der Cyranose®320 (modifiziert nach Lewis, 2004; https://www.sensigent.com/chemical.html, 17.02.2025) Der Kontakt der Sensoren mit dem Gasgemisch führt zu einer Schwellung (B), der zuvor im Ruhezustand befindlichen Sensoren (A). Diese Schwellung resultiert wiederum in einer Erhöhung des elektrischen Widerstands im Vergleich zum Ruhezustand.

Die gemessenen Widerstandsänderungen werden nachfolgend in einer internen Datenbank gespeichert und ergeben eine Verteilung, die als ein individuelles Muster des jeweiligen Gasgemisches dieses beschreibt. Auf diese Muster wird sich in der Literatur oft als *Smellprint* oder spezifisch für die Ausatemluft als *Breathprint* bezogen (vgl. Abb. 5; Dragonieri et al., 2007; Fens et al., 2009).

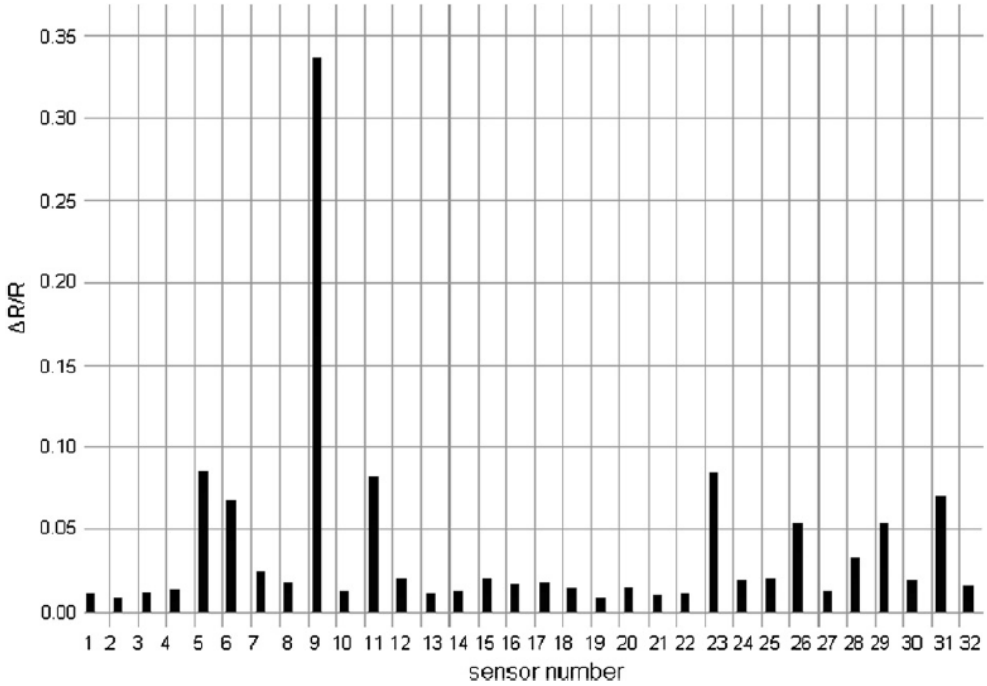

Abb. 5. Beispiel eines *Breathprints* (modifiziert nach Dragonieri et al., 2007) Die Grafik zeigt die relative Widerstandsänderung (∆R/R) aller 32 Sensoren.

Der *Smellprint* bzw. *Breathprint* wird dann computerunterstützt analysiert. Die Auswertung beruht dabei auf mathematischen Methoden im Sinne einer Mustererkennung. Die gewonnenen Daten aus den Widerstandsänderungen der einzelnen Sensoren werden durch statistische Berechnungen so reduziert, dass sie sich graphisch darstellen lassen und neben den statistischen Werten eine intuitive Auswertung durch Betrachten des Graphen möglich ist. Als Muster zeigen sich dann unterschiedlich lange Strahlen um einen Mittelpunkt (Radarplot) herum, die das Verhältnis der Signalstärken der einzelnen Sensoren zueinander darstellen (vgl. Abb. 6).

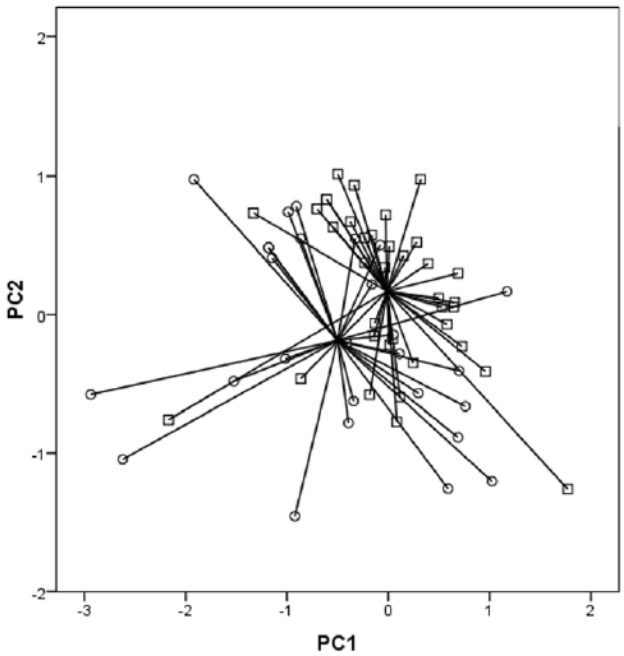

Abb. 6 Beispiels eines Radarplots (Bikov et al., 2014) Reduzierung der Daten durch die Hauptkomponentenanalyse (engl.: *principle component analysis*, PC) und Darstellung der Daten als Radarplot.

Die Hauptkomponentenanalyse (engl.: *principle component analysis*, PC) und die lineare Diskriminanzanalyse (engl.: *linear discriminant analysis*, LD) stellen solche statistischen Methoden der Datenanalyse dar (vgl. Kap. 3.9.2.1; Koczulla. et al., 2011; Lewis, 2004).

Tatsächlich konnten durch die Analyse der Ausatemluft mit der eNose bereits Erkrankungen wie die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (engl.: *chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) und Lungenkrebs mittels *Breathprint* unterschieden werden (Dragonieri et al., 2009; Fens et al., 2009; Hattesohl et al., 2011).

Auch außerhalb der Medizin wird die eNose vielfach eingesetzt. Im militärischen Bereich dient sie der Detektion von chemischen und biologischen Kampfstoffen, in der Lebensmittelindustrie steht sie für die Qualitätskontrolle zur Verfügung und auch in der Umweltbeobachtung analysiert sie die Luft-, Erd- und Wasserqualität (Koczulla et al., 2011; Scott et al., 2006).

2. Material

2.1 Patientenmaterial

Vollblut	Patienten der Klinik für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg Gesellschaft mit beschränkter Haftung (GmbH), Standort Marburg, Allergiezentrum Hessen
Ausatemluft	

2.2 Geräte

Cyranose®320	Sensigent, Baldwin Park, Kalifornien, USA
Spirometer SpiroScout®	Ganshorn, Medizin Electronic GmbH, Niederlauer
ImmunoCAP 100	Phadia Aktiebolag Uppsala, Schweden

2.3 Verbrauchsartikel

Monovette®(Serum-Gel)	Sarstedt Aktiengesellschaft (AG) & Compagnie (Co.), Nürmbrecht
Safety-Multifly®21Gauge (G) 200mm lang	Sarstedt AG & Co., Nürmbrecht
ALK Lancet	ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, Hamburg
ALK Birke, Gräsermischung	
Kodan®Tinktur forte Alkoholisches Antiseptikum	Schülke und Mayr GmbH, Norderstedt
Weiße Nitrilhandschuhe	Vasco®, B. Braun Melsungen AG, Melsungen
Druckluftflasche (Atemluft) 10l	„Aermedicinalis Linde“, UN 1002, Luft verdichtet
O_{CM}-Druckminderer: OXYWAY Fast II WM 30851	WEINMANN Emergency Medical Technology GmbH + Co. Kommanditgesellshcaft (KG), Hamburg

O_2-Demandventil, 4,5 bar	Ambu GmbH, Bad-Nauheim
„Aqua Pak®“, 340 ml steriles Wasser zur Inhalation	Hudson RCI®
Blaue Nitrilhandschuhe	Semper care®, „nitrile“, Latex-free CE 0121
Einmalmundstücke und Einwegventile (Intersurgical®, Sankt Augustin)	Mouthpiece: 22M, REF: 1930000 LOT: 31653008 Connector: 22F- 22F, REF: 1967000 LOT: 31656780 One-Way Valve: 22F – 22M – 22M, REF: 1953000 LOT: 31561301 Elbow: 22F – 22M, REF: 1992000 LOT: 31356418
10l-Rubin-Kosmetik-Entsorgungsbeutel	Dirk Rossmann GmbH, Burgwedel
Kimtech Science* Präzisionswischtücher	Kimberly-Clark GmbH, Koblenz-Rheinhafen

2.4 Software

Microsoft®Excel	Microsoft, USA
Microsoft®Word	Microsoft, USA
R	R Core Team
SPSS	IBM, USA
Gnuplot	Slashdot Media, USA
PCnose	Sensigent, USA
Ganshorn-Software LF8	Ganshorn Medizin Electronic, Niederlauer

3. Methoden

3.1 Probandenkollektiv und Studiendesign

Das Probandenkollektiv setzte sich aus 15 Birken- und/ oder Gräserpollenallergikern und 19 Kontrollprobanden (engl.: *healthy controls*, HC) zusammen. Dabei wurden die Allergiker in der Allergieambulanz der Klinik für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums Marburg rekrutiert. Als Kontrollpopulation dienten gesunde Probanden, die durch einen Aushang auf die Studie aufmerksam gemacht wurden. Bei diesen Probanden war anamnestisch keine Manifestation einer IgE-vermittelten Allergie bekannt. Jeder Studienteilnehmer wurde anamnestiziert und gab die subjektive Beschwerdestärke seiner Symptome in der Pollensaison mittels einer Visuellen Analogskala (VAS) an. Zusätzlich erhielten die allergischen Probanden eine allergologische Untersuchung, die aus einem Pricktest und aus einer venösen Blutentnahme bestand. Bei den HC erfolgte lediglich eine venöse Blutentnahme. Außerdem fand bei jedem allergischen Probanden eine Spirometrie statt. Im Rahmen der einmaligen Visite, die außerhalb der für diese Probanden allergologisch relevanten Pollenflugsaison erfolgte, wurde ein Atemtest mittels der Cyranose®320 durchgeführt. Vor dem Atemtest mussten die Probanden mind. zwei Stunden nüchtern geblieben sein, was den Verzicht von Essen und Trinken, aber auch die Abstinenz von Kaugummis oder Bonbons inkludierte. Zudem durften sie in den zwei Wochen vor dem Test weder einen Infekt gehabt noch am Tag der Messung starkes Parfüm oder Deodorant aufgetragen haben, um keine Irritationen der eNose zu verursachen. Die Studie wurde vor Beginn der Rekrutierung (am 20.04.2016) durch ein positives Ethikvotum (Aktenzeichen 156/16) genehmigt.

3.2 Ein-und Ausschlusskriterien der Studienpopulationen

3.2.1 Allergiker

In die Studie wurden Erwachsene eingeschlossen, die entsprechend der Anamnese klinisch an einer relevanten Allergie vom Soforttyp gegen Birken- und/ oder Gräserpollen mit saisonaler AR litten.

3.2.1.1 Einschlusskriterien

- Anamnese für saisonale AR mit Beschwerdemaximum im Zeitraum von Februar bis April (Birke) bzw. Mai/ Juni bis Juli/ August (Gräser).
- Alter ≥ 18 Jahre
- positiver Pricktest auf Birken (BPE)- bzw. Gräserpollenextrakt (GPE), d.h. → in-vivo-Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung und/ oder
- spezifisches IgE gegen BPE bzw. GPE, d.h. → in-vitro-Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung
- schriftliche Einverständniserklärung

3.2.1.2 Ausschlusskriterien

- Anamnese für perenniale AR bzw. Allergie gegen Hymenopterengift
- Asthma bronchiale
- Nikotinkonsum in den letzten 6 Monaten
- Schwangerschaft

3.2.2 Kontrollprobanden

In die Studie wurden 19 HC inkludiert, die keine Anamnese für eine IgE-vermittelte Allergie aufwiesen.

3.2.2.1 Einschlusskriterien

- Alter ≥ 18 Jahre
- Schriftliche Einverständniserklärung

3.2.2.2 Ausschlusskriterien

- Anamnese für eine saisonale oder perenniale AR, bzw. eine Allergie gegen Hymenopterengift
- Asthma bronchiale
- Nikotinkonsum in den letzten 6 Monaten
- Schwangerschaft

3.3 Anamnese

Es wurde eine Eigenanamnese erhoben, die sich besonders auf die Symptome während der Pollensaison fokussierte. Die Anamnese wurde dabei größtenteils geschlossen geführt, um eine größere Vergleichbarkeit und Auswertung zu ermöglichen. Eine geschlossene Anamnese besteht aus Fragen, die lediglich mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden können. Mithilfe von den geschlossenen Fragen zusammen mit den in Kap. 3.4 erläuterten VAS konnte der klinische Schweregrad der AR nach Tab. 2 (Kap. 1.4.3.1) ermittelt werden.

Nur bei besonderen Fragestellungen bspw. bei Fragen nach Vorerkrankungen und regelmäßiger Medikamenteneinnahme erfolgte eine offene Fragestellung, bei der Befragte mit eigenen Sätzen die Fragen beantworten. Der Ablauf und der Schweregrad der Symptome sowie Nutzung von Medikamenten ließen Rückschlüsse auf die Stärke der Allergie und Einschränkungen im Alltag zu. Außerdem wurden Begleiterkrankungen und Medikamente erfasst und die Familienanamnese bezüglich einer Atopie erfragt.

Um mögliche Verzerrungen bei der Auswertung der Exhalatanalyse zu vermeiden, wurden Atemwegsinfektionen in den zurückliegenden zwei Wochen ausgeschlossen sowie die Nüchternheit und der Verzicht von Deodorant und Parfüm überprüft.

3.4 Visuelle Analogskala

Jeder Studienteilnehmer gab auf einer VAS die subjektive Stärke seiner Symptome in der Pollensaison an. Die VAS waren für die Effektororgane einer allergischen Immunantwort (Auge, Nase und Lunge) verfügbar. Dabei wurde der Schweregrad der allergischen Symptomatik innerhalb der Pollenflugzeit für das jeweilige Organ in einem Bereich von „Keine Beschwerden“ bis „Maximale Beschwerden“ durch den Patienten eingeordnet. Die VAS wurden demzufolge als weiteres Instrument zur Einschätzung von Einschränkungen durch die Allergie und somit auch der Lebensqualität während der Pollenflugzeit genutzt.

3.5 Pricktest

Der Hautpricktest stellt ein wesentliches diagnostisches Verfahren zur Detektion einer IgE-vermittelten Sensibilisierung dar. Wichtig ist, dass die Einnahme von

antiallergischen Medikamenten, wie z.B. Antihistaminika, ausgeschlossen ist. Werden diese Medikamente regelmäßig eingenommen, sollten sie eine Woche vor der Testung abgesetzt werden. Auch ist die Aussagekraft des Tests bei immunsupprimierten Patienten, bei Patienten mit Urtikaria factitia und unter Verwendung bestimmter Sedativa, Phytotherapeutika und Psychopharmaka vermindert.

Der Test wird auf der entfetteten und desinfizierten Unterarminnenseite der Testperson durchgeführt. Hierzu werden zunächst die Applikationsorte auf der Unterarminnenseite durch eine fest zugeteilte Nummer markiert, die dem jeweiligen Testallergen entspricht. Die Applikationsorte sollten einen Abstand von mind. drei bis vier Zentimeter aufweisen, so dass die allergeninduzierten Hautreaktionen des Pricktests voneinander abgegrenzt und ausgewertet werden können. Ein Tropfen jeder zu testenden Allergenlösung wird aufgebracht und jeweils mit einer frischen Prick-Lanzette die oberste Hautschicht angeritzt. Dadurch wird die Epidermis penetriert und die Allergenlösung kommt in Kontakt mit den Mastzellen der Haut. Bei dem Test wird darauf geachtet, keine Blutung zu verursachen, da dies die Vergleichbarkeit verfälschen kann und ein potentieller Risikofaktor für eine anaphylaktische Reaktion ist. Parallel zu den Allergenlösungen werden immer auch eine Positivkontrolle, bestehend aus Histaminhydrochloridlösung (0,1%ig), und eine Negativkontrolle, d.h. physiologische Kochsalzlösung, geprickt. Die Ablesung der Hautreaktionen erfolgt nach 15 min. Beurteilt werden zum einen der Durchmesser der Quaddel und zum anderen das Reflexerythem, wobei die Positivkontrolle als Vergleich dient und einen Durchmesser von mind. drei mm aufweisen sollte, während der Durchmesser der Negativkontrolle wiederum kleiner als drei mm sein muss (vgl. Tab. 4). Neben den Birken- und Gräserpollen wurden in der Studie die Studienteilnehmer zusätzlich auf verschiedene andere Pollen, Hausstaubmilben und Katzen- und Hundehaare getestet („Blanko Pricktest“ s. Anhang).

In der gesunden Kontrollkohorte wurde aus ethischen Gründen kein Pricktest durchgeführt.

Tab. 4. Interpretation des Pricktests

m = a) mili, (x 10^{-3}); b) Meter, mind. = mindestens

	Größe der Quaddel
Vierfach positiv/ ++++	Quaddel mind. 3mm, Rötung im Durchmesser mind. 5mm, Quaddeldurchmesser ist größer als bei der Histaminquaddel und weist zusätzlich Pseudopodien auf
Dreifach positiv/ +++	Quaddel mind. 3mm, Rötung im Durchmesser mind. 5mm, Quaddeldurchmesser ist größer als bei der Histaminquaddel
Zweifach positiv/ ++	Quaddel mind. 3mm, Rötung im Durchmesser mind. 5mm, Quaddeldurchmesser entspricht der Histaminquaddel
Einfach positiv/ +	Quaddel mind. 3mm, Rötung im Durchmesser mind. 5mm, Quaddeldurchmesser ist kleiner als bei der Histaminquaddel
Fraglich positiv/ (+)	Angedeutete Quaddel von 1-2mm, Rötung im Durchmesser 3-4mm
Negativ	Keine Quaddel, Rötung im Durchmesser nicht größer als 3mm, gleiche Reaktion wie bei der Negativkontrolle

3.6 Spirometrie

Um ergänzend zur Anamnese eine obstruktive Lungenerkrankung auszuschließen, wurde bei jedem Allergiker eine Spirometrie durchgeführt. Die Messung der Lungenfunktion erfolgte dabei mit dem mobilen Spirometer SpiroScout®. Zur Vermeidung von falschen Testergebnissen ist bei der Messung auf bestimmte Voraussetzungen zu achten: Zum einen sollte der Proband sitzen und eine aufrechte Haltung inklusive horizontaler Kopfhaltung einnehmen. So sind weder die oberen Atemwege, noch ist die Lunge blockiert. Zum anderen darf die Atmung nur durch den Mund erfolgen und das Ventil des mobilen Spirometers nicht komprimiert werden. Um die alleinige Atmung durch den Mund zu gewährleisten, erhielt der Proband dafür eine Nasenklemme. Zuletzt ist die Compliance der Testperson zu Ermittlung der Lungenfunktion essentiell.

3.7 Blutanalyse

Die Blutentnahme erfolgte mittels peripherer Venenpunktion. Von Interesse waren bei der Untersuchung v.a. das Gesamt-IgE sowie die Werte für das spezifische IgE verschiedener Allergene. Insb. die Werte des spezifischen IgE gegen BPE und GPE waren bei den Pollenallergikern relevant. Zusätzlich wurde das spezifische IgE gegen Wespen- und Bienengift sowie Hausstaubmilbenextrakt bestimmt, um eine Sensibilisierung gegen diese Allergene auszuschließen. Zur Ermittlung dieser Laborwerte wurde die mit dem Blut gefüllte Serum-Monovette zentrifugiert und mittels ImmunoCAP 100 ausgewertet. Die quantitative Bewertung der Ergebnisse erfolgte anhand der CAP-Klassen (CAP = engl.: *carrier-polymer-system* (Träger-Polymer-System)) nach Herstellerangaben (vgl. Tab. 5). CAP-Klassen stellen ein Maß der allergischen Sensibilisierung dar, jedoch kann auch ein spezifisches IgE < 0,35 kU/l (k = kilo, (x 10^3); U = engl.: *unified atomic mass unit* (atomare Masseneinheit)) klinisch relevant sein. Dies ist dann der Fall, wenn Betroffene ein niedriges Gesamt-IgE aufweisen und dennoch typische Symptome aufweisen. Durch weiterführende Testungen, wie dem Pricktest oder einer Provokationstestung, kann dann trotz eines niedrigen spezifischen IgE eine klinisch relevante Pollenallergie diagnostiziert werden.

Tab. 5. Einteilung in CAP-Klassen

CAP = engl.: *carrier-polymer-system* (Träger-Polymer-System), Ig = Immunglobulin, k = kilo, (x 10^3), l = Liter, U = eng. *unified atomic mass unit* (atomare Masseneinheit)

CAP-Klasse	Spezifisches IgE (kU/l)	Beurteilung
0	< 0,35	Negativ
1	0,35 – 0,70	grenzwertig positiv
2	0,70 – 3,50	schwach positiv
3	3,50 – 17,50	Positiv
4	17,50 – 50,0	stark positiv
5	50,0 – 100	sehr stark positiv
6	> 100	sehr stark positiv

3.8 Exhalatmessung mittels der Cyranose®320

Bei jedem Studienteilnehmer wurde bei einer einmaligen Visite eine Exhalatanalyse mittels der Cyranose®320 durchgeführt. Die Cyranose®320 befand sich hierfür in einem eigens für die Messung eingerichtetem Raum, der nach dem Betreten des jeweiligen Probanden und der messenden Person bis zum Ende der Messungen verschlossen blieb, um die Referenzluft nicht zu beeinflussen. Jede Exhalatanalyse bestand aus mind. drei Messvorgängen. Die Exhalatanalysen fanden von Oktober 2017 bis April 2018 statt.

3.8.1 Vorbereitungen

Vor Beginn des ersten Messdurchgangs wurde der Proband gebeten, die Nase zu putzen sowie den Mund mit Leitungswasser gut auszuspülen. So sollten dort zeitweise vorhandene VOCs durch bspw. Mundflora reduziert werden. Zeitgleich erfolgte die Vorbereitung der Messung. Der Laptop wurde gestartet. Die Cyranose®320 wurde mit einem sauberen Wischtuch gereinigt, mit dem Laptop über ein LAN-Datenkabel (LAN = engl.: *local area network* (lokales Netzwerk)) verbunden und eingeschaltet, so dass die siebenminütige Aufwärmphase beginnen konnte. Zudem wurde der Aufbau kontrolliert, die Schläuche für die Luftbefeuchtung durch das *AquaPak* und die medizinische Raumluft angeschlossen und ein steriles Ventil mit sterilen Verbindungsstücken und sterilem Mundstück befestigt. Am Laptop wurde die Studie aufgerufen und ein Pseudonym für die jeweilige Messung angelegt.

3.8.2 Aufbau der Cyranose®320-Messung

Die Cyranose®320 ist eine portable eNose, die mit der chemischen Mustererkennung arbeitet und verfügt über einen Probeneinlass, einen Einlass für die Spüllüftung und einen Probenausgang. Mittels einer integrierten Pumpe können Gasproben über die 32 Gassensoren im Inneren der eNose geleitet werden. Die Verbindung zu den Gasproben erhält die Cyranose®320 über eine zwei Zoll dicke aufschraubbare Nadel aus Edelstahl (vgl. Abb. 3). Durch den Einlass für die Spüllüftung ist sie über einen Schlauch mit standardisierter Raumluft und einem zwischengeschalteten *Aquapak* verbunden. Das *AquaPak* mit dem enthaltenden sterilen Wasser sorgt für eine ausreichende Luftfeuchtigkeit in dem

Spülgas der eNose. Dadurch, dass die Polymer-Sensoren stark auf Feuchtigkeit reagieren, wird eine exakte Vergleichbarkeit sichergestellt (Dressel et al., 2009). Zur Übertragung der gemessenen Daten an das zugehörige Kontrollprogramm PCnose ist die eNose an einen Laptop gekoppelt.

Um die Ausatemluft des Probanden analysieren zu können, muss diese zunächst in einem Beutel gesammelt werden. Damit dies unter standardisierten Bedingungen geschieht, ist ein spezieller Aufbau erforderlich. Ein Dreiwege-Mundstück ist zum einen an ein O_2-Demandventil angeschlossen, durch das der Studienteilnehmer standardisierte Raumluft aus der Gasflasche einatmen kann, zum anderen mit dem Probenbeutel im Sammelbehälter verbunden, in den der Proband ausatmet (vgl. Abb. 7). Am Boden des Sammelbehälters besteht ein Anschluss an ein U-Rohr-System, das eine konstante Atemflussstärke gewährleisten soll. Anhand einer gefärbten Wassersäule in dem U-Rohr, die beim Ausatemvorgang ansteigt, erhält die Testperson eine optische Kontrolle über die Ausatemgeschwindigkeit.

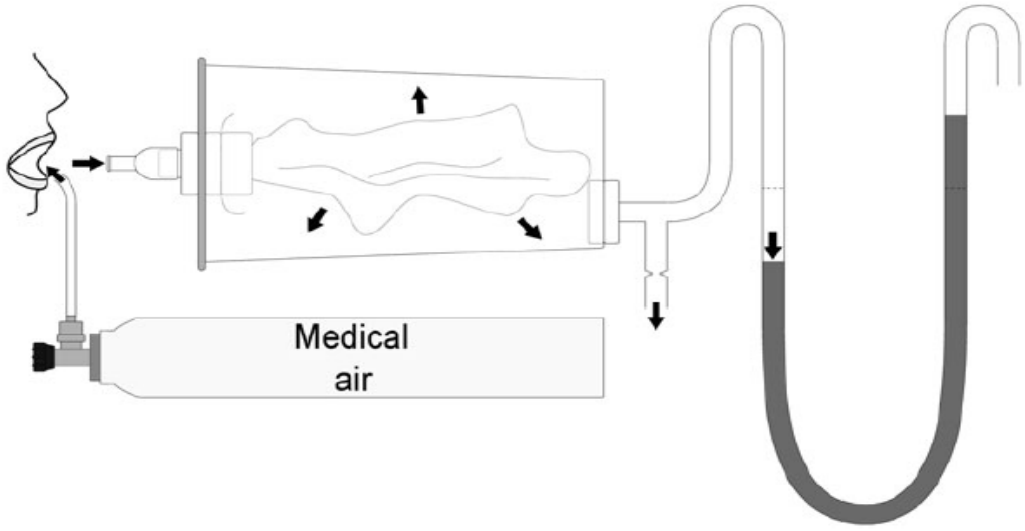

Abb. 7. Schematischer Aufbau der Exhalatgewinnung (modifiziert nach Hattesohl et al., 2011)

3.8.3 Messeinstellungen der Cyranose®320

Die Messeinstellungen der Cyranose®320 entsprechen den Standardeinstellungen. Vor der ersten Messung und nach dem Aufwärmen erfolgt eine Referenzmessung bzw. Vergleichslinienspülung (engl.: *baseline purge*) für 60 Sekunden

(s) in mittlerer Flussstärke (120 ml/min) mit Raumluft, um die Sensoren für jede Messung in dieselbe Ausgangslage zu versetzen. In der folgenden Messung wird die Ausatemluft eines Probanden (engl.: *sample draw*) für 60s in die Cyranose®320 eingezogen und analysiert, ebenfalls mit einer mittleren Flussstärke. Anschließend erfolgt eine erneute Spülung (engl.: *airintakepurge* und *sample gas purge*) mit einer Flussgeschwindigkeit von 180ml/min zur Verdrängung der Ausatemluftprobe und grober Ausrichtung der Sensoren in Richtung Ausgangslage (vgl. Tab. 6).

Tab. 6. Geräteeinstellung der Cyranose®320

l = Liter, m = mili, (x 10^{-3}), min = Minute, s = Sekunde

		Flussgeschwindigkeit der Pumpe		
	Zeit	**Niedrig (50 ml/min)**	**Mittel (120 ml/min)**	**Hoch 180 (ml/min)**
baseline purge	60 s		✓	
sample draw 1	60 s		✓	
sample draw 2	0 s		✓	
snoutrem oval	3 s	✓		
1st sample gas purge	0 s			✓
1st airintakepurge	10 s			✓
2nd sample gas purge	50 s			✓
2nd airintakepurge	0 s			✓

3.8.4 Messvorgang der Cyranose®320

Zur Gewinnung der Ausatemluft einer Testperson musste diese ein definiertes Atemmanöver durchführen. Dies inkludierte eine kräftige Inhalation von medizinisch gereinigter Luft über ein Einmalmundstück und eine anschließende kontrollierte Exhalation über dasselbe Mundstück in einen 10l-Beutel in einer Box. Die Exhalation war insofern kontrolliert, dass der Proband durch eine gefärbte Wassersäule im U-Rohr eine optische Kontrolle über seine Atemgeschwindigkeit hatte. So konnte eine Atemflussstärke zwischen 100 und 200 ml/s erreicht werden. Während des durchgeführten Atemmanövers trug die Testperson eine Nasenklemme.

Während der Gewinnung des Exhalats durch das Atemmanöver wurde zudem eine Referenzmessung für 60s mit Raumluft durchgeführt.
Dann erfolgte die eigentliche Exhalatanalyse. Der mit Ausatemluft gefüllte Beutel wurde vorsichtig entfernt, direkt verschlossen um keine Testluft zu verlieren und über die aufschraubbare Nadel der Cyranose®320 geführt. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Nadel sich mittig im Beutel und nicht an den Beutel anliegend befand. Über die Nadel wurde der Beutelinhalt angesaugt und von den 32 Polymer-Sensoren innerhalb der Cyranose®320 analysiert. Die Ausatemluft führt dabei abhängig von molekularen Charakteristika der im Exhalat vorhandenen VOCs zu einer unterschiedlichen Ausdehnung jedes einzelnen Sensors. Diese physische Ausdehnung eines Sensors bedeutet gleichzeitig eine Änderung des elektrischen Widerstands des Sensors. Die relative Widerstandsänderung, die aus dem Quotienten aus der Widerstandsänderung und dem vorherigen Widerstand besteht, wird als Dezimalzahl an den gekoppelten Laptop und das zugehörige Programm übertragen (vgl. Kap. 1.6.1). Dieser Vorgang dauerte 60s. Nach der Exhalatanalyse folgte wiederum eine Referenzmessung (60s) mit Raumluft.
Nach Abschluss der Untersuchung einer Testperson zeigten sich bei drei Messvorgängen pro Sensor drei Dezimalzahlen als Ausdruck der Ausdehnung des Sensors durch die Ausatemluft der Testperson im Vergleich zur Ausdehnung des jeweiligen Sensors bei Raumluft. Bei 32 Sensoren, die untereinander durch eine unterschiedliche Zusammensetzung differieren und somit auch verschieden auf ein Gasgemisch reagieren, ergaben sich somit insgesamt 96 Werte pro Person.

3.8.5 Speichern der Daten

Die gemessenen Daten wurden über ein LAN-Datenkabel an den Laptop übermittelt und über das Programm PCnose erfasst. Nach Abschluss der drei Messungen wurden die Daten durch ein Pseudonym in einer met-Datei auf der Festplatte des Laptops gespeichert. Wöchentlich wurde das Programm geleert und die Daten auf einer externen Festplatte gesichert. Abschließend wurden die Daten in eine Excel-Datei transferiert, um sie für die Auswertung vorzubereiten.

3.9 Statistik

Sowohl für die allgemeine Statistik als auch für die Statistik der eNose wurden die Daten mithilfe der Programme Excel, SPSS und R-Software ausgewertet. Die graphische Visualisierung der Ergebnisse erfolgte mittels gnuplot bzw. ebenfalls Excel und R.

3.9.1 Allgemeine Statistik

Bei Normalverteilung (Test mittels Shapiro-Wilk-Test) erfolgte der Vergleich der Mittelwerte mittels t-Test. Bei nicht normalverteilten Daten wurden Median sowie Quartile berechnet und der p-Wert (Irrtumswahrscheinlichkeit) mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt.

Um die Unabhängigkeit verschiedener Variablen zu prüfen, wurde bei Größen der Stichprobe von $n \leq 5$ (n = engl.: *number* (Anzahl); bspw. in der Gruppe der verschiedenen klinischen Schweregrade, vgl. Kap. 4.6.3) der Fisher´s Exact Test verwendet.

3.9.2 Statistik der elektronischen Nase

Eine Mastertabelle mit den genauen relativen Widerstandsänderungen jedes Sensors für drei Messungen pro Proband wurde in Excel erstellt. Ermittelt man den Median dieser Dezimalzahlen jedes Sensors pro Kohorte und trägt ihn in eine Grafik ein, erhält man den *Breathprint*. Alle Auswertungen der eNose basieren auf diesen Werten. Mittels statistischen Berechnungen wie der PC und der LD erhält man die Mahalanobis-Distanz (MD), den Kreuzvalidierungswert (engl.: c*ross validation value*, CVV), Spezifität, Sensitivität, den positiven prädikativen Wert (engl.: *positive predicitve value,* PPV) und den negativen prädiktiven Wert (engl.: n*egative predictive value*, NPV). Diese Werte erlauben dann eine beurteilende Einordnung, ob und wenn ja mit welcher Trennschärfe Patienten mit AR mittels der Exhalatanalyse durch die Cyranose®320 von HC unterschieden werden können.

3.9.2.1 Multivariate Analysemethoden

Die PC und die LD gehören zu den multivariaten Analyseverfahren.

Die PC reduziert die Dimensionen der Originaldaten anhand ihrer Verhältnisse zueinander auf eine kleinere Anzahl an Komponenten. Dieses Verfahren wird oft genutzt, um möglicherweise korrelierende Daten auf eine Anzahl an orthogonalen Komponenten, die Hauptkomponenten, zu überführen. Diese Hauptkomponenten bilden eine möglichst große Varianz der Daten ab. Die PC zielt also auf die genaueste Darstellung der Daten in einem niedriger dimensionierten Raum ab (Amiry et al., 2017; Johnson, 1998).

Die LD wird verwendet, um die Trennschärfe von Gruppen zu bewerten. Es werden lineare Funktionen berechnet, die die Gruppen am besten separieren können. Diese werden durch das Maximieren des Verhältnisses von Zwischen-Gruppen-Varianz zur gruppeninternen Varianz gebildet (Otto, 2016). Als statistisches Maß für den Abstand der Gruppenmittelpunkte dient die MD (Elfadaly et al., 2016). Die MD von 1,96 entspricht einem p-Wert von 0,05 und ist damit ab diesem Wert als signifikant zu werten. Ab einer MD von größer 1 kann eine Unterscheidung der Gruppen ohne Signifikanz angenommen werden.

Zusätzlich wurde der CVV ermittelt. Dieses statistische Verfahren bestimmt die Gültigkeit eines Verfahrens in Prozent, indem es Daten aufteilt, an einem Anteil der Daten trainiert und anschließend gelernte Eigenschaften aus den trainierten Daten auf den Rest der Daten anwendet, um diese einer Gruppe zuzuordnen. Ein CVV von 100% ist der maximal zu erreichende Wert und bedeutet, dass in allen Trainingsdurchläufen die Daten jeweils der richtigen Gruppe zugeordnet werden konnten, zwei Gruppen also vollständig voneinander trennbar sind. Ab einem CVV von 70% geht man von einer Unterscheidung der zu vergleichenden Gruppen aus, zwischen 60% und 70% besteht eine fragliche Differenzierung. Ein CVV von 50% beschreibt zwei nicht abgrenzbare Gruppen.
Die Trennschärfe des CVV ist also umso ausgeprägter, je höher der prozentuale Wert liegt (Dragonieri et al., 2007; Hattesohl et al., 2011; Van de Kant et al.,2012).

4. Ergebnisse

4.1 Zusammensetzung der Untersuchungsgruppen

Insgesamt nahmen an der Studie 15 Pollenallergiker teil. Darunter waren neun der Studienteilnehmer Frauen, das entspricht 60%. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie betrug 43 Jahre, dabei variierte das Alter von 22 – 65 Jahren.

Als Kontrollkohorte dienten 19 gesunde Probanden. Von den HC waren 14 (74%) weiblich. Das Alter lag zwischen 20 und 78 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 34 Jahren (vgl. Tab. 7).

Tab. 7. Zusammensetzung der Kohorten Darstellung der Daten als Median +/- Interquartilsabstand.

AR = Probanden mit allergischer Rhinitis, BMI = engl.: *body mass index* (Körpermasseindex), HC = engl.: *healthy controls (*gesunde Kontrollprobanden), g = gramm, k = kilo, (x 10^3), m = männlich, m^2 = Quadratmeter, n = engl.: *number* (Anzahl), w= weiblich

	AR (n = 15)	**HC (n = 19)**
Geschlecht m/w (%)	40/ 60	26 / 74
Alter (Jahren)	42,86 +/- 20,42	26,64 +/- 12,38
Gewicht (kg)	75 +/- 11,5	
BMI (kg/m^2)	26,2 +/- 1,3	

4.2 Klinische Beschwerden

Die Hauptbeschwerden gaben die Allergiker in der geschlossenen Anamnese im nasalen und okulären Bereich an, wobei alle nasale Beschwerden äußerten. Als Leitsymptome zeigten sich eine Rhinorrhoe (12/15) sowie Juckreiz in der Nase (13/15). Alle Allergiker gaben an, an mind. vier Tagen in der Woche während vier einzelner Wochen an ihren Symptomen und somit einer persistierenden AR zu leiden (vgl. Abb. 10). Konjunktivale Beschwerden fanden sich bei 14 von 15 Allergikern. Sie äußerten sich in der Pollensaison in Form von juckenden (12/15) oder tränenden Augen (12/15) (vgl. Abb. 11). Obwohl im Vorfeld per Lungenfunktionsmessung Asthma ausgeschlossen wurde, sagte etwa ein Drittel der Allergiker (6/15) aus, in der Pollensaison unter Atembeschwerden zu

leiden, welche auf eine nasale Obstruktion zurückgeführt werden können. Zudem fanden sich bei einem Teil der Allergiker saisonabhängige Schlafstörungen (5/15).

Der subjektive Beschwerdegrad variierte in den VAS v.a. für die Effektororgane Auge und Nase stark. Jedoch schienen sich die Augen betreffende Symptome eher in die Extreme zwischen „Keine Beschwerden“ und „Maximale Beschwerden“ aufzutrennen, während die nasalen Beschwerden gleichmäßiger auf der Skala verteilt waren (vgl. Abb. 8 und 9). Insgesamt gaben im Fragebogen 100 % der Patienten (15/15) eine Einschränkung der Organsysteme Auge und Nase an. Eine Einschränkung der Lunge wurde korrelierend zur Anamneseerhebung bei einem Drittel der Probanden angegeben (5/15), was wie oben erwähnt durch die Dyspnoe aufgrund nasaler Obstruktion einzuordnen ist. Anhand der Anamnese und den VAS konnte die AR der Studienteilnehmer einem klinischen Schweregrad zugeteilt werden (vgl. Kap. 1.4.3.1, Tab. 2).

Im Gegensatz dazu ergaben die VAS bei der Kontrollkohorte (n = 19) 16 negative Ergebnisse. Die drei positiven Ergebnisse bezogen sich lediglich auf die Lunge. Es wurden Husten und Kurzatmigkeit angegeben. Die Symptome könnten jedoch auch durch Komorbiditäten, wie z.B. Hypertonus, bedingt sein. Anamnestisch ergab sich bei den Probanden der Kontrollkohorte kein Hinweis auf eine Lungenerkrankung.

Anamnestisch ließen sich mit diesen Ergebnissen die Studienteilnehmer klar einer Studienkohorte zuordnen.

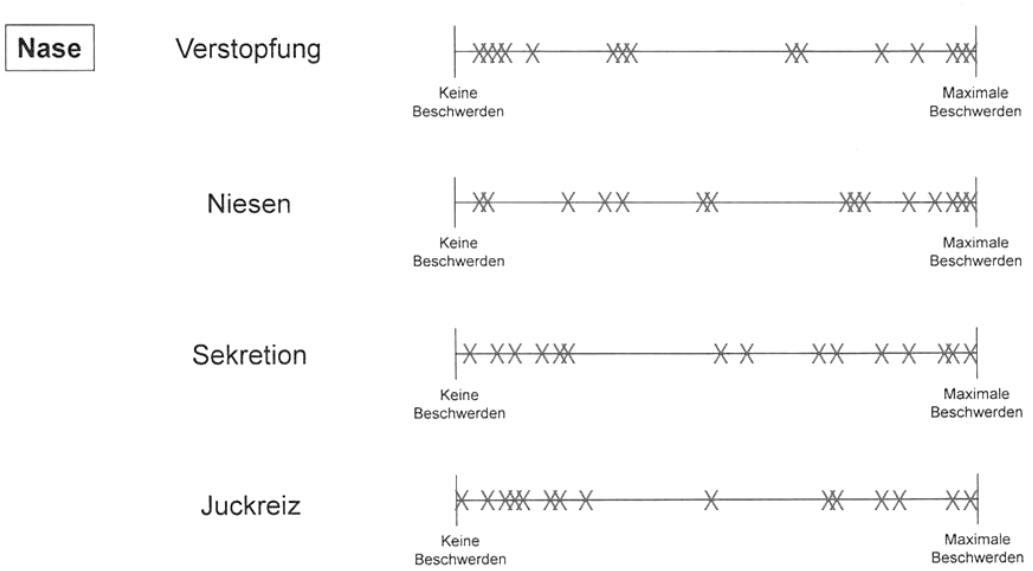

Abb. 8. Visuelle Analogskala Nase Auswertung der Visuellen Analogskala der Allergikerkohorte. Ein Kreuz steht für einen Probanden.

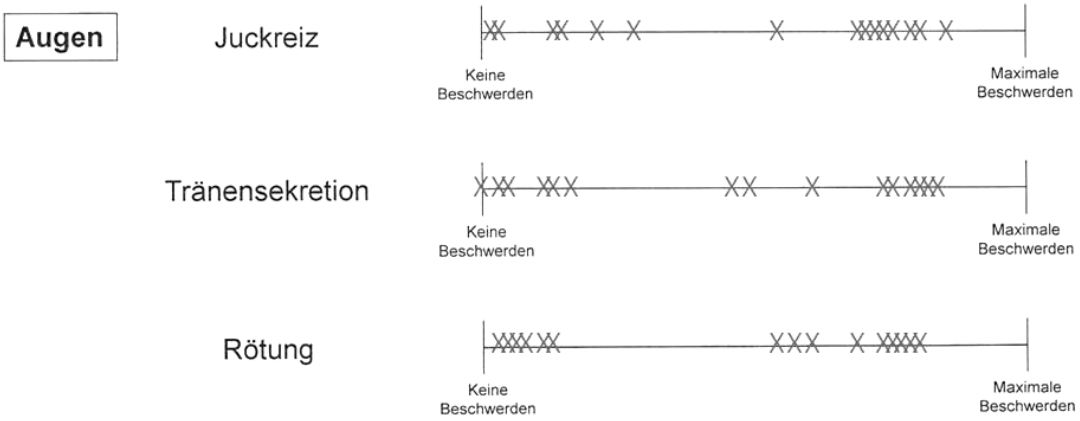

Abb. 9. Visuelle Analogskala Auge Auswertung der Visuellen Analogskala der Allergikerkohorte. Ein Kreuz steht für einen Probanden.

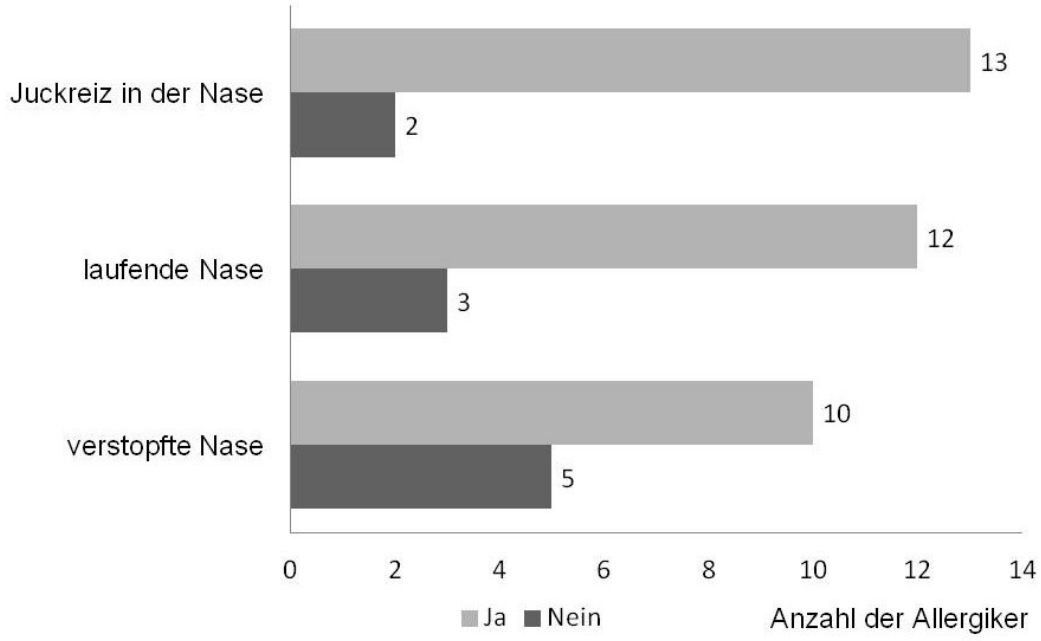

Abb. 10. Nasale Symptome in der Gruppe der Allergiker Darstellung der Daten aus der Anamneseerhebung geschlossener Fragen.

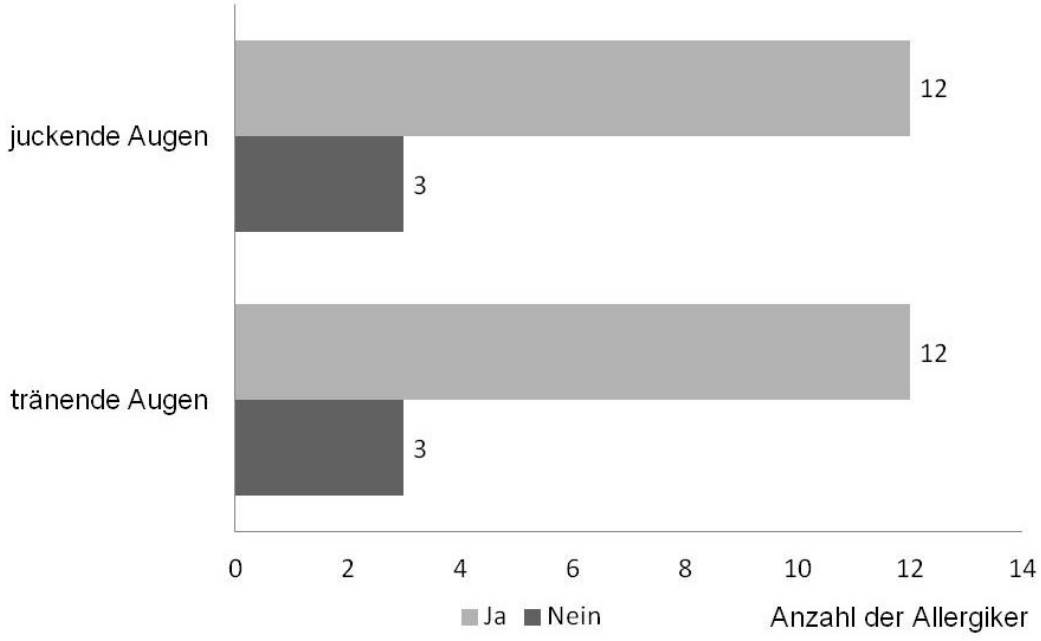

Abb. 11. Okuläre Symptome in der Gruppe der Allergiker Darstellung der Daten aus der Anamneseerhebung geschlossener Fragen.

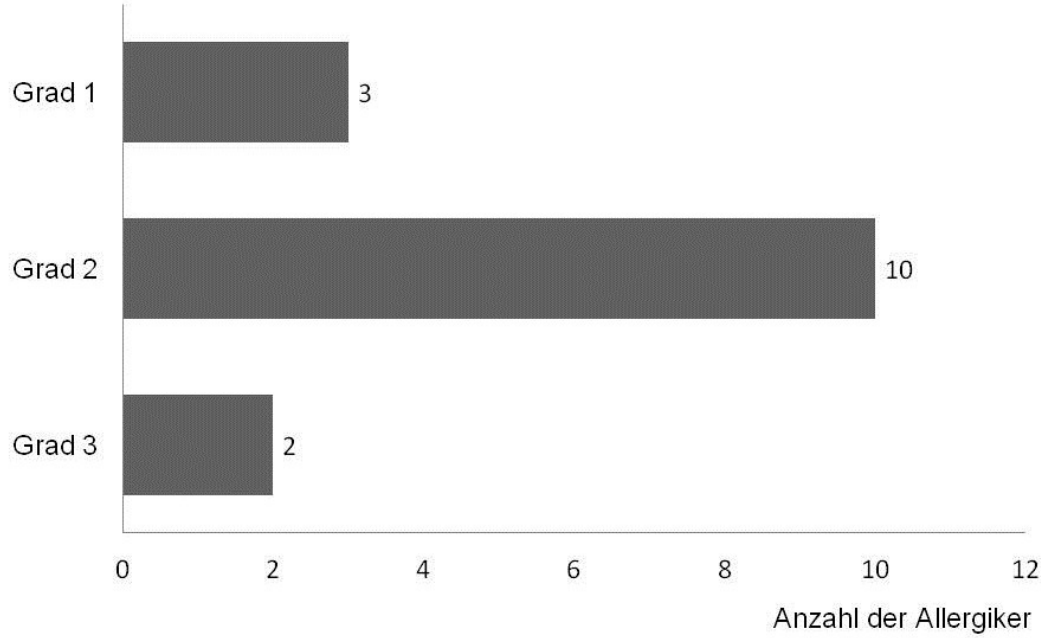

Abb. 12. Klinische Schweregrade Darstellung der Daten aus der Anamneseerhebung geschlossener Fragen und der Visuellen Analogskalen. Einteilung in die Schweregrade 1 bis 3 analog Tabelle 2 in Kapitel 1.4.3.1.

4.3 Komorbiditäten und Vormedikation

Insgesamt wurden in den Studienpopulationen zehn Begleiterkrankungen erfasst. In der Kohorte der Probanden mit AR waren Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis, wie das atopische Ekzem, substantiell häufiger. Insgesamt fand sich bei vier Probanden ein atopisches Ekzem. Außerdem zeigten sich Nahrungsmittelallergien, die wie in Kap.1.4.3.4 beschrieben oft im Zusammenhang mit der AR stehen, bei sieben von 15 Probanden in der Allergikerkohorte. Bei den Kontrollen wurde weder eine Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis noch eine Nahrungsmittelallergie anamnestisch angegeben. Als nächsthäufigste Erkrankung des Patientenkollektivs bzw. häufigste Erkrankung der Kontrollkohorte zeigte sich die arterielle Hypertonie, gefolgt von Schilddrüsenerkrankungen. Andere erfasste Nebenerkrankungen waren Depression, Migräne, Arthrose, Fibromyalgie, Reflux, Diabetes mellitus und Morbus Osgaard Schlotter (vgl. Tab. 8).

Durch die Erfassung der Nebenerkrankungen konnten insb. Erkrankungen, die das respiratorische System betreffen, v.a. eine COPD oder Lungenkrebs, ausgeschlossen werden. Dies war wichtig, da gerade diese Erkrankungen Auswirkungen auf die Exhalatanalyse haben können (vgl. Kap. 1.6.1).

Tab. 8. Komorbiditäten

AR = Probanden mit allergischer Rhinitis, HC = engl.: *healthy controls (*gesunde Kontrollprobanden)

	AR	HC
Atopisches Ekzem	4	-
Nahrungsmittelallergie	7	-
Arterielle Hypertonie	5	3
Schilddrüsenerkrankung	3	3
Depression	2	-
Migräne	1	1
Arthrose/ Fibromyalgie	1	-
Morbus Osgood-Schlatter	-	1
Refluxösophagitis	1	-
Diabetes mellitus	-	1
Schlafapnoe	1	-

Das am häufigsten eingenommene Medikament war ein Antihypertensivum. Bei Probanden in größtenteils fertilem Alter folgten hormonelle Verhütungsmittel. Entsprechend der oben genannten Nebenerkrankungen schlossen sich Schilddrüsenmedikamente an (vgl. Tab. 9).

Tab. 9. Vormedikation

AR = Probanden mit allergischer Rhinitis, HC = engl.: *healthy controls (*gesunde Kontrollprobanden)

	AR	HC
Orale Kontrazeptiva	2	4
Antihypertensiva	5	3
Schilddrüsenhormone	2	2
Antidepressiva	1	-
Protonenpumpenhemmer	2	-
Antidiabetika	-	1
5-Alpha-Reduktasehemmer	1	-

4.4 Spirometrie

Anhand der bei der Spirometrie erhobenen Lungenfunktionsparameter ließ sich in der Studiengruppe kein Verdacht auf eine restriktive oder eine obstruktive Lungenerkrankung feststellen.

Der Cut-off-Wert für die Einsekundenkapazität (FEV1) lag bei 70%. Die von den Allergikern im Durchschnitt erreichte FEV1 lag bei 90,8% (vgl. Tab. 10). Dabei variierte sie von 71% bis 102%. Im Vergleich dazu lag der Tiffeneau-Index im Durchschnitt bei 0,99. Der Tiffeneau-Index wird berechnet aus dem Quotienten der FEV1 und der inspiratorischen Vitalkapazität und zeigt eine Obstruktion an. Bei Asthmatikern ist er in der Regel erniedrigt. In der Literatur variiert die Empfehlung um einen Grenzwert zwischen 0,7 und 0,8 für Erwachsene (Brigham & West, 2015). Dieser Grenzwert wurde in der Studie nicht unterschritten. Der niedrigste Tiffeneau-Index lag bei 0,9.

Tab. 10. Lungenfunktionsparameter der Allergikerkohorte Darstellung der Daten als Median +/- Interquartilsabstand.
AR = Patienten mit allergischer Rhinitis, FEV1= Einsekundenkapazität, l = Liter, VC IN = inspiratorische Vitalkapazität

	AR
FEV1 (Ist) (l)	2,73 +/- 0,82
FEV1 (Ist/Soll) (%)	90 +/- 9
Tiffeneau-Index (%)	100 +/- 3
VC IN (Ist) (l)	3,61 +/- 1,12
VC IN (Ist/Soll) (l)	95 +/- 12

4.5 Allergologische Befunde

In den meisten Fällen stimmte das Ergebnis bezüglich der Positivität bzw. Negativität des Pricktest mit den Werten des spezifischen IgEs überein (Positivität des Pricktests mit einer CAP-Klasse > 0, Negativität des Pricktest mit einer CAP-Klasse 0), wobei der Pricktest im Schweregrad eher höher ausfiel als die CAP-Klasse des spezifischen IgEs (vgl. Abb. 13 und 14 bzw. Anhang Ergebnistabelle Pricktest, Serum-IgE).

Es zeigten sich aber auch einzelne anamnestisch HC mit erhöhtem Gesamt-IgE und erhöhtem allergenspezifischem IgE, sie waren somit sensibilisiert, zeigten jedoch keine allergiespezifische Symptomatik.
Diese Einzelfälle beschreiben bereits die Schwierigkeit der etablierten Allergiediagnostik einer Unterscheidung zwischen Sensibilisierung und klinisch manifester Allergie.
Für die Analysen bestimmter Untergruppen wurden diese Probanden nicht berücksichtigt (vgl. Kap. 4.6.2).

Insgesamt wurden in der Allergikerkohorte neun Probanden positiv auf BPE im Hautpricktest getestet, sechs davon mit begleitender Reaktion der anderen getesteten Frühblüherallergene (Hasel, Erle, Esche). Dreizehn Probanden zeigten im Hautpricktest ein positives Ergebnis auf GPE. Der Pricktest war bei allen Probanden negativ auf Schimmelpilze und Hausstaubmilben. Bei fünf Probanden zeigte der Pricktest ein positives Ergebnis auf Katzen- und/ oder Hundehaare. Eine relevante Allergie auf Tierhaare wurde von den Probanden anamnestisch verneint.

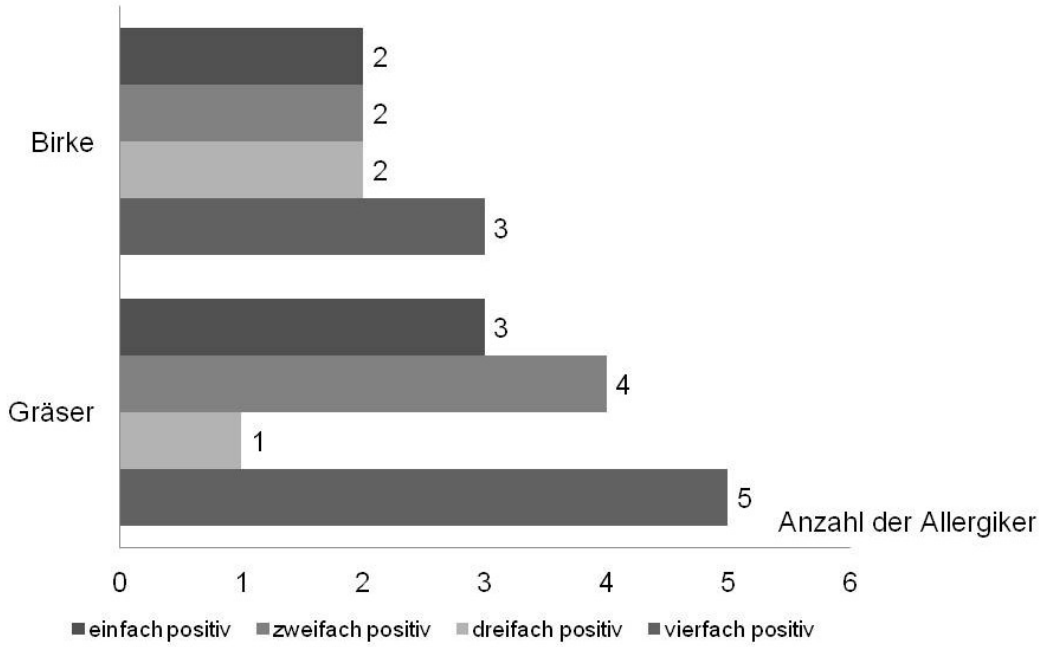

Abb. 13. Auswertung des Pricktests der Allergikerkohorte Einteilung der Ergebnisse des Pricktest erfolgte anhand der Größe der Quaddel und der Umgebungsrötung (vergleiche Kapitel 3.5, Tabelle 4). Hier sind nur die jeweils positiven Ergebnisse aufgeführt.

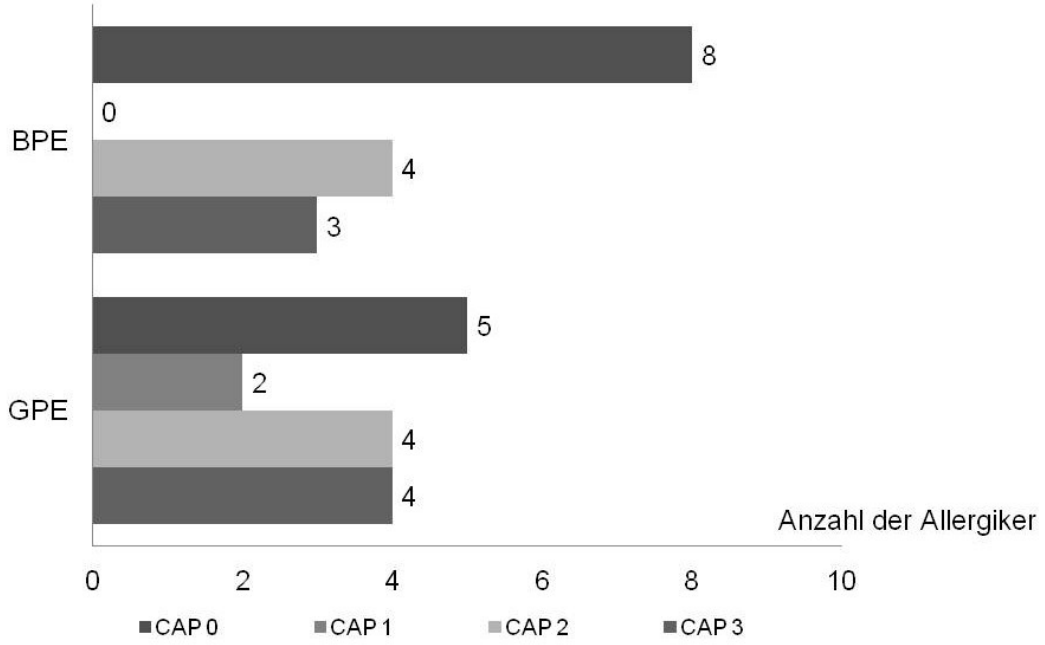

Abb. 14. Auswertung des spezifischen IgEs der Allergikerkohorte Ermittlung der CAP-Klasse erfolgte anhand der Höhe des spezifischen IgEs (vergleiche Kapitel 3.7, Tabelle 5).
BPE = Birkenpollenextrakt, CAP = engl.: *carrier-polymer-system* (Träger-Polymer-System), GPE= Gräserpollenextrakt

Das Gesamt-IgE war in der Kontrollkohorte signifikant niedriger als in der Gruppe der Allergiker ($p = 0{,}0396$, vgl. Abb. 15).

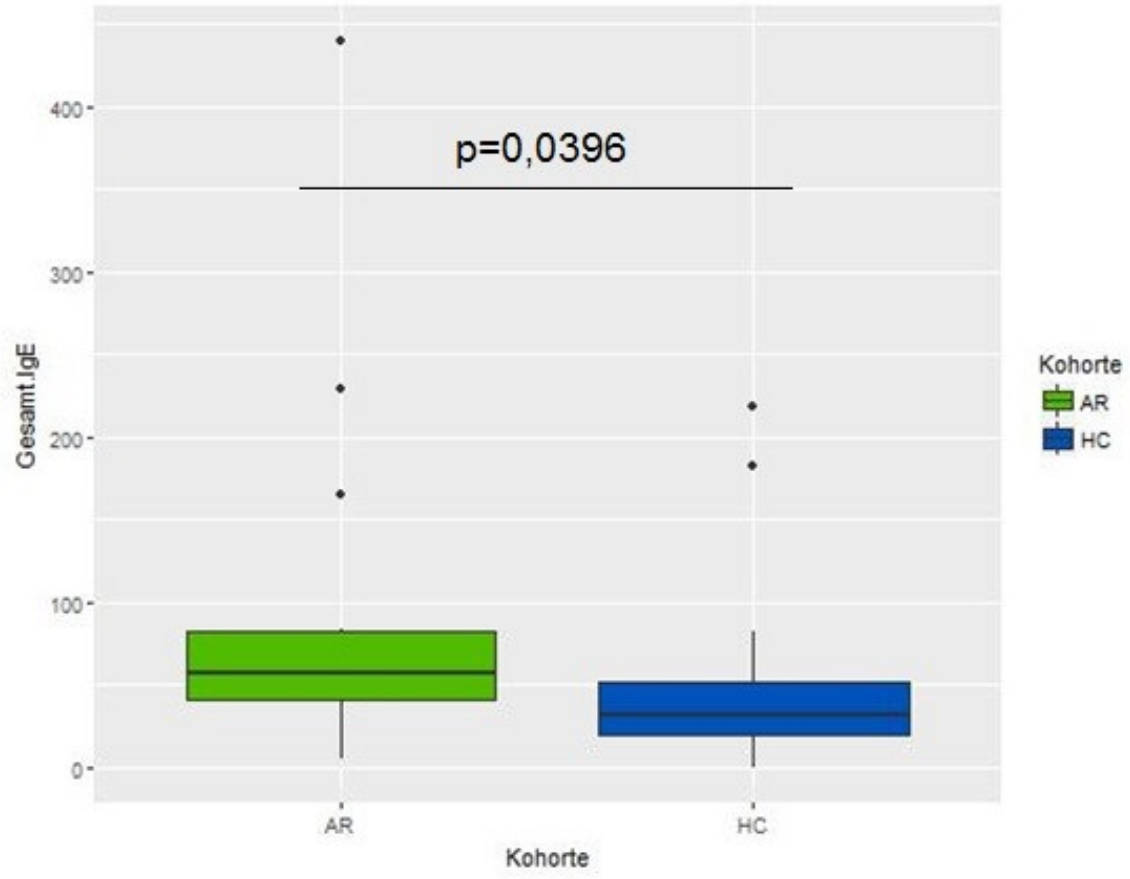

Abb. 15. Vergleich des Gesamt-IgEs in den unterschiedlichen Kohorten
Gesamt-IgE in kU/l
AR = Patienten mit allergischer Rhinitis; HC =engl.: *healthy controls* (gesunde Kontrollprobanden), Ig = Immunglobulin, k = kilo, (x 10^3); l = Liter, U = engl.: *Unified atomic mass unit* (atomare Masseneinheit)

Die Ausreißer der Kontrollkohorte mit einem Gesamt-IgE von 183 kU/l bzw. 219 kU/l wiesen auch spezifisches IgE gegen mehrere analysierte Allergene auf, obwohl die Anamnese für eine klinisch relevante Allergie auf all diese Allergene negativ war. Es handelte sich hierbei um sensibilisierte HC. Insgesamt wiesen fünf von 19 Probanden in der Kontrollkohorte ein spezifisches IgE gegen BPE, GPE oder Hausstaubmilbenextrakt auf, zwei davon allerdings nur in ganz geringen Mengen, der CAP-Klasse 1 zuzuordnen (vgl. Anhang Ergebnistabelle Pricktest, Serum-IgE).

Im Vergleich des allergenspezifischen IgEs wurde der Unterschied zwischen den Kohorten verdeutlicht. Hier zeigte sich ein eindeutiger Unterschied zwischen den Kohorten (BPE: p = 0,0017; GPE: p = 0,0004, vgl. Abb. 16 und 17).

Lediglich die sensibilisierten HC mit einem erhöhten Gesamt-IgE wiesen auch spezifisches IgE gegen BPE und GPE auf.

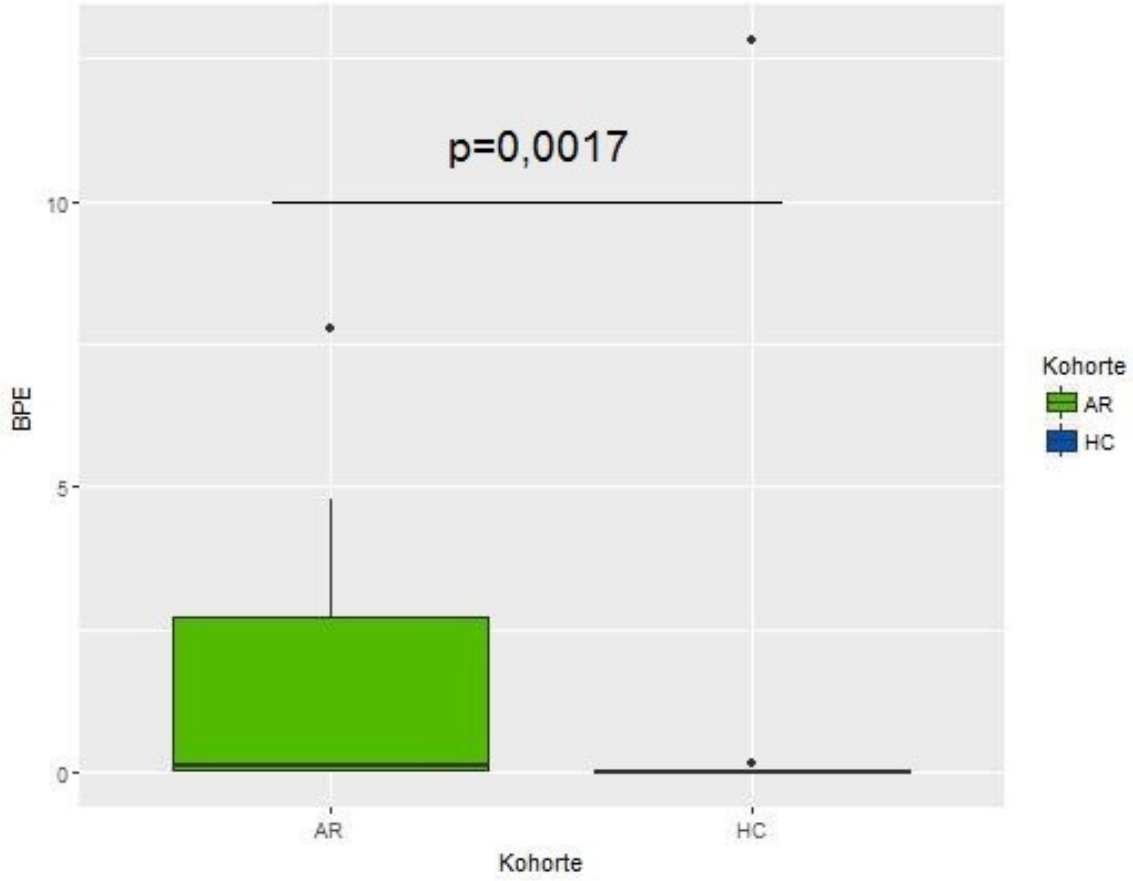

Abb. 16. Vergleich der spezifischen IgE-Werte für Birkenpollenextrakt der unterschiedlichen Kohorten y-Achse: Spezifisches IgE gegen Birkenpollenextrakt (BPE) in kUA/l

AR = Patienten mit allergischer Rhinitis, HC = engl.: *healthy controls* (gesunde Kontrollprobanden), Ig = Immunglobulin, k = kilo, (x 10^3); l = Liter, UA = engl.: *allergenspecific Unified atomic mass unit* (allergenspezfische atomare Masseneinheit)

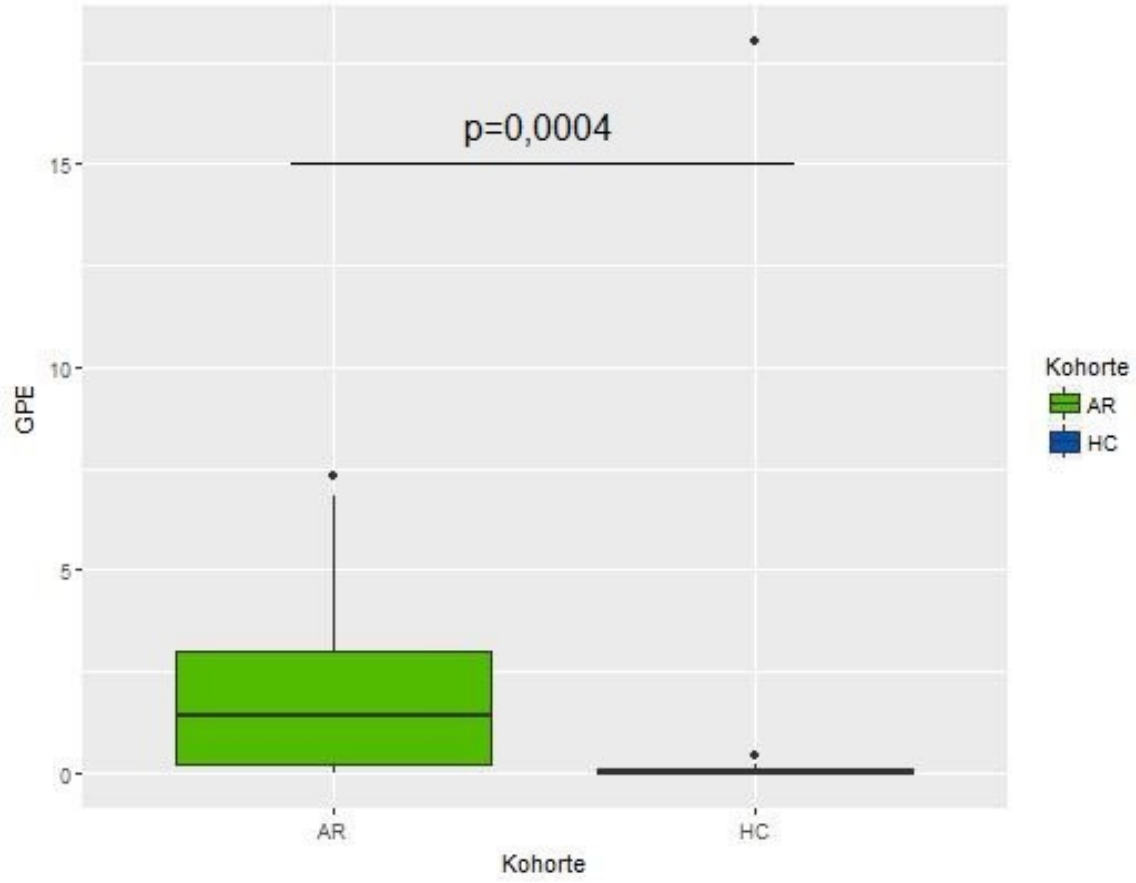

Abb. 17. Vergleich der spezifischen IgE-Werte für Gräserpollenextrakt der unterschiedlichen Kohorten y-Achse: Spezifisches IgE gegen Gräserpollenextrakt (GPE) in kUA/l

AR = Patienten mit allergischer Rhinitis, HC = engl.: *healthy controls* (gesunde Kontrollprobanden), Ig = Immunglobulin, k = kilo, (x 10^3); l = Liter, UA = engl.: *allergenspecific Unified atomic mass unit* (allergenspezfische atomare Masseneinheit)

Die allergologischen Befunde wurden der Methodik geschuldet nicht zeitglich ausgewertet. Durch eine positive Anamnese sowie einen positiven Pricktest in der Allergikerkohorte bzw. eine negative Anamnese in der Kontrollkohorte wurden die Patienten bzw. Probanden in die Studie eingeschlossen. Das Ergebnis der Serum-IgE-Werte lag erst im Anschluss vor.

Somit zeigten sich teilweise Sensibilisierungen (in Form von erhöhtem spezifischem IgE gegen BPE bzw. GPE in der Kontrollkohorte) ohne eine manifeste Allergie, was nach Angaben in der Literatur zu erwarten ist, nach denen 33,6% der gesamten deutschen Bevölkerung gegen ein Inhalationsallergen sensibilisiert ist (Bergmann, 2016).

4.6 Exhalatanalyse

Nach Abschluss aller Messungen erfolgte zunächst der Vergleich der Gesamtkollektive miteinander. Da es sich um eine Pilotstudie handelte und Parameter für eine mögliche Unterscheidung nicht bekannt waren, wurden neben der Gegenüberstellung der Gesamtkollektive verschiedene Subgruppen anhand weiterer allergierelevanter Parameter gebildet, um ein besseres Verständnis der Ergebnisse zu erhalten.

4.6.1 Vergleich von Patienten mit allergischer Rhinitis und gesunden Kontrollprobanden

Die Exhalatproben von Patienten mit AR unterschieden sich mit einer MD von 1,193 von den Exhalatproben der HC. Da der Wert unter 1,96 lag, ist dieser Unterschied als nicht signifikant zu werten. Bei einem Wert von > 1 kann jedoch von einer nicht signifikanten Trennung ausgegangen werden. Der CVV betrug 71,44%, womit ebenfalls eine nicht signifikante Trennung als möglich gilt. Auch die Ergebnisse in Tab. 11 zeigen dahingehende Ergebnisse. Es zeigten sich eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 76%. Der positive prädikative Wert lag bei 81% (vgl. Tab. 11). Diese Werte wurden im Rahmen der LD berechnet.

Tab. 11. Auswertung der Cyranose®320-Sensoren der unterschiedlichen Kohorten Die Dezimalzahlen ergeben sich aus der dreifachen Messung pro Proband. AR = Probanden mit allergischer Rhinitis, HC = engl.: *healthy controls* (gesunde Kontrollprobanden), n = engl.: *number* (Anzahl), NPV = engl.: *negative predictive value* (negativ prädiktiver Wert), PPV = engl.: *positive predicitve value (*positiv prädiktiver Wert)

	AR (n = 15)	**HC (n = 19)**	**PPV/NPV**
Vorhersage AR	12,3	4,56	81%
Vorhersage HC	2,7	14,44	77%
Sensitivität/Spezifität	82%	76%	

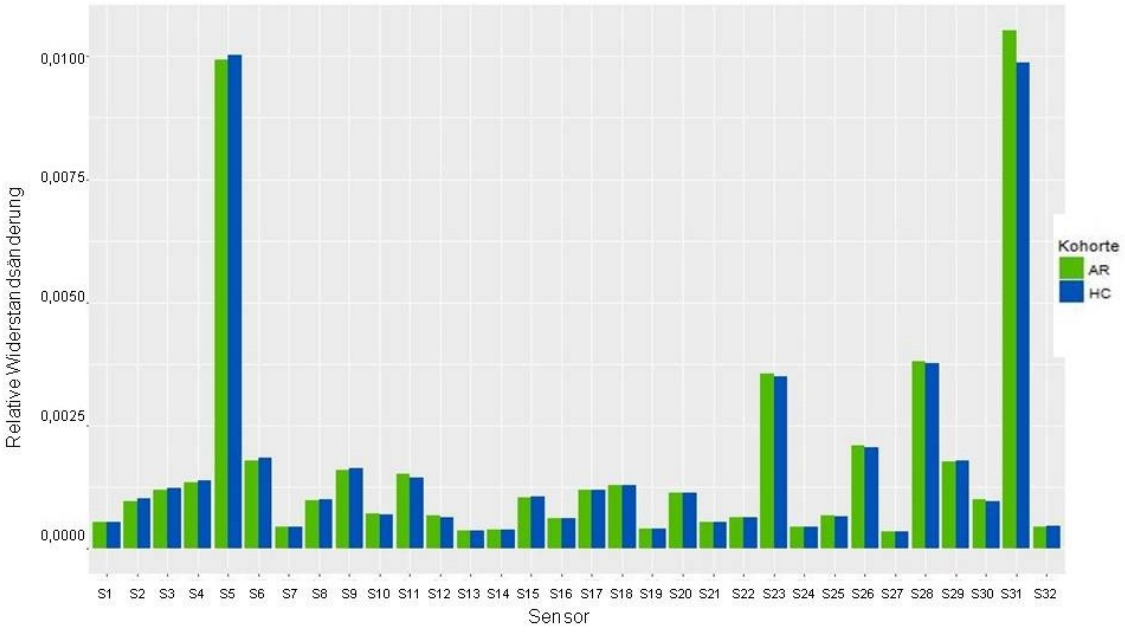

Abb.18. *Breathprints* der Kohorten im Vergleich Die *Breathprints* wurden aus dem Median der unterschiedlichen Kohorten pro Sensor errechnet. x-Achse – Sensor 1 - 32. y-Achse – Widerstandsänderung ΔR/R.

AR = Probanden mit allergischer Rhinitis. HC = engl.: *healthy controls* (gesunde Kontrollprobanden), S = Sensor

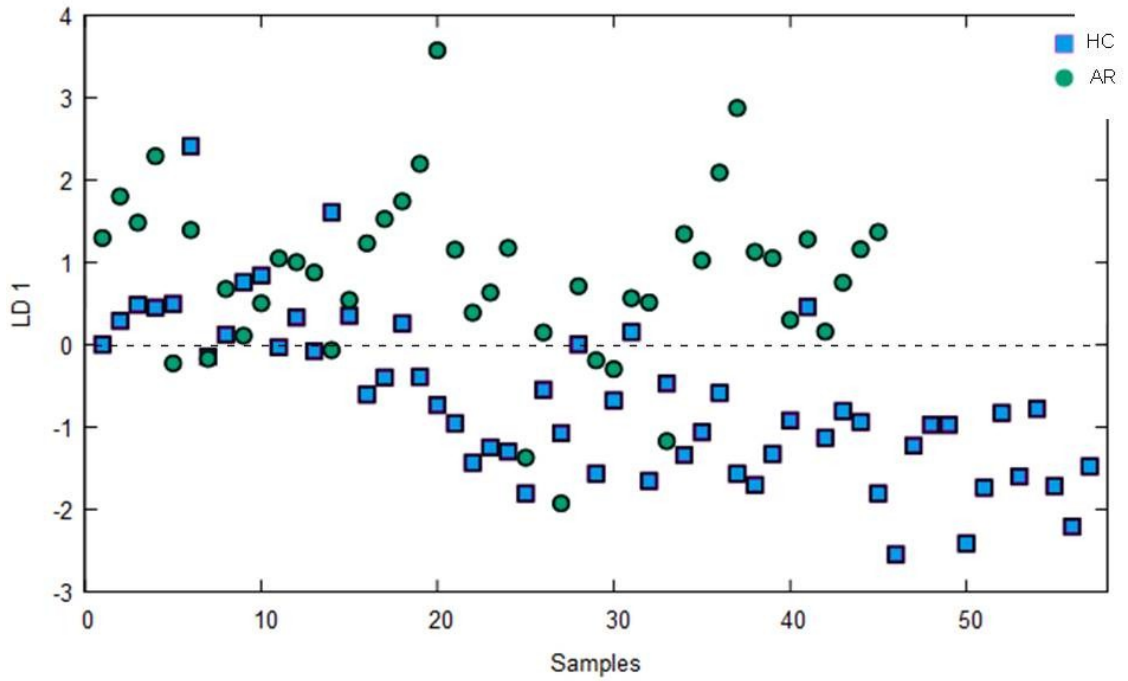

Abb. 19. Graphische Darstellung der linearen Diskriminanzanalyse der Pollenallergiker verglichen mit der Kontrollkohorte Die Messungen der Probanden durch die elektronische Nase sind entlang der x-Achse angeordnet. Die y-Achse stellt das Maß für die Trennschärfe zwischen den beiden Kohorten dar. Ein grüner Kreis bzw. ein blaues Viereck bildet jeweils eine Messung ab. Da drei Messungen von jedem Probanden durchgeführt wurden, gibt es mehr als 15 (Allergikerkohorte) bzw. 19 (Kontrollkohorte) Proben.
AR = Probanden mit allergischer Rhinitis, HC = engl.: *healthy controls* (gesunde Kontrollprobanden), LD = Lineare Diskriminanzanalyse

Veranschaulicht dargestellt ergibt sich in der LD diese Graphik (s. Abb. 19). Man kann erkennen, dass sich die Proben der Pollenallergiker eher im positiven Bereich der y-Achse befinden, die der HC eher im negativen Bereich (positiver und negativer Bereich getrennt durch die gestrichelte Linie). Jedoch gibt es gerade zwischen -1 und +1 einen Bereich, in dem Proben beider Kohorten häufig vertreten sind. Teilweise sind einzelne Proben der Allergikerkohorte sogar im Bereich von -1 bis -3 zu finden, der insgesamt von der Kontrollkohorte dominiert wird bzw. finden sich einzelne Proben der HC im Bereich zwischen 1 und 3, in dem überwiegend Proben der Allergikerkohorte zu finden sind. Es kann somit auch graphisch keine komplette Trennung der Gruppen erfolgen.

4.6.2 Vergleich von Pollenallergikern mit ausschließlicher Sensibilisierung gegen die klinisch relevanten Pollenallergene mit gesunden Probanden ohne Nachweis spezifischer IgE-Antikörper

Um mögliche Störfaktoren in Form weiterer für die Fragestellung irrelevanter IgE-Sensibilisierungen zu vermeiden und weitere Messqualitäten der Cyranose®320 zu eruieren, erfolgte post hoc eine Anpassung der Kohorten. Da bekannt ist, dass viele VOCs vom Blut in die Lunge und somit ins Exhalat gelangen (vgl. Kap. 1.5.2), wurden die Kohorten anhand des spezifischen IgEs stratifiziert. Ziel war es eine bessere Trennschärfe zwischen den Kohorten zu erreichen. In der Allergikerkohorte wurden nur Probanden eingeschlossen, die ein spezifisches IgE (≥ 0,35 kU/l, CAP-Klasse > 0) gegen BPE und/ oder GPE aufwiesen und kein zusätzliches spezifisches IgE gegen Hausstaubmilben oder Insektengift zeigten. Somit reduzierte sich die Anzahl der Probanden in der AR-Kohorte auf 11 (vgl. Abb. 20). In der Kontrollkohorte wurden Probanden, die ein spezifisches IgE (≥ 0,35 kU/l) gegen BPE, GPE, Hausstaubmilben oder Insektengift zeigten für diese Analyse aus der Kohorte eliminiert. Die Kontrollkohorte wies daraufhin n = 10 auf (vgl. Abb. 20).

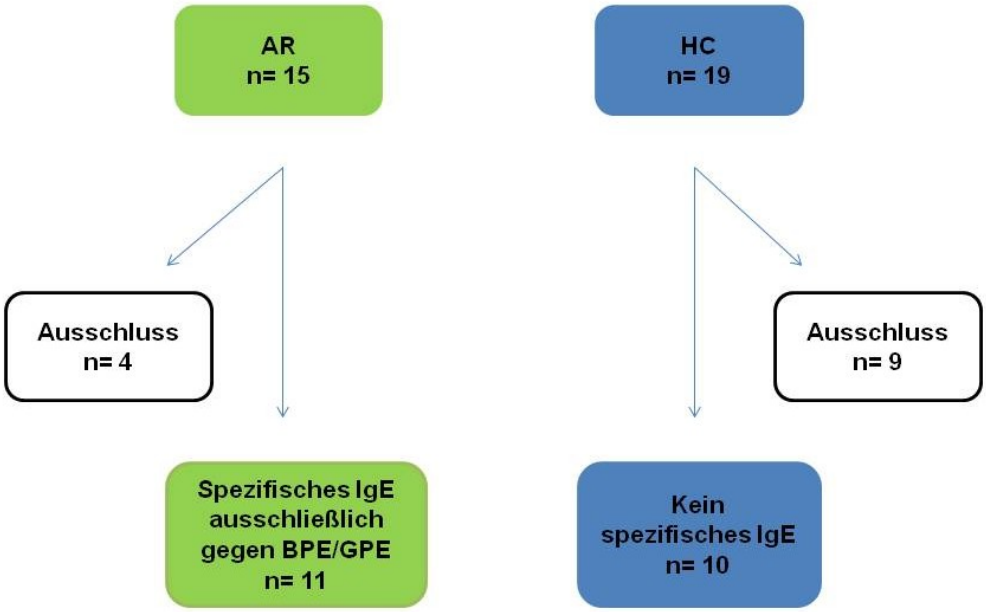

Abb. 20. Post-hoc-Analyse Aus beiden Kohorten wurden die Probanden entfernt, die gegen andere Allergene als Birkenpollenextrakt (BPE) oder Gräserpollenextrakt (GPE) Immunglobulin (Ig)E-Antikörper in der Serumanalyse zeigten. Aus der Kontrollkohorte (engl.: *healthy controls*, HC) wurden auch die Probanden mit IgE-Antikörpern gegen BPE und GPE herausgenommen. In der Allergikerkohorte betrug das spezifische IgE gegen BPE und/ oder GPE mindestens 0,35 kUA/l.
AR = Probanden mit allergischer Rhinitis, k = kilo, (x 10^3), l = Liter, n = engl. *number* (Anzahl), UA = engl.: *allergenspecific Unified atomic mass unit* (allergenspezifische atomare Masseneinheit)

Abb. 20 ist zu entnehmen, dass bei 47% (n = 9) der HC eine Sensibilisierung gegen Aeroallergene, Insekten oder Hausstaubmilben vorlag. In der Allergikerkohorte wurden vier Patienten ausgeschlossen, drei von ihnen (20%) wiesen eine Sensibilisierung gegen Insektengift auf, bei einem Patient konnte weder IgE gegen BPE noch IgE gegen GPE in einer Konzentration ≥ 0,35 kU/l nachgewiesen werden, im Pricktest zeigte dieser Patient eine zweifach positive Reaktion auf GPE.

Die MD ergab für den Vergleich dieser beiden Kohorten 1,511. Der CVV lag bei 80,35%. Die Sensitivität ergab 90%, die Spezifität 82% (vgl. Tab. 12). Es zeigte sich, dass durch ein Entfernen möglicher Störfaktoren, wie der Sensibilisierung gegen für diese Arbeit irrelevante Allergene, eine bessere, jedoch weiterhin nicht signifikante Unterscheidung möglich ist.

Tab. 12. Auswertung der Cyranose®320-Sensoren der Patienten mit ausschließlicher Sensibilisierung gegen die klinisch relevanten Pollenallergene im Vergleich mit gesunden Probanden ohne Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern Die Dezimalzahlen ergeben sich aus der dreifachen Messung pro Proband.

AR = Probanden mit allergischer Rhinitis, HC = engl.: *healthy controls* (gesunde Kontrollprobanden), n = engl.: *number* (Anzahl), NPV = engl.: *Negative predictive Value* (negativ prädiktiver Wert), PPV = engl.: *positive predicitve value (p*ositiv prädiktiver Wert)

	AR (n=11)	**HC (n=10)**	**PPV/NPV**
Vorhersage AR	10,89	1,8	82%
Vorhersage HC	0,11	8,2	90%
Sensitivität/ Spezifität	90%	82%	

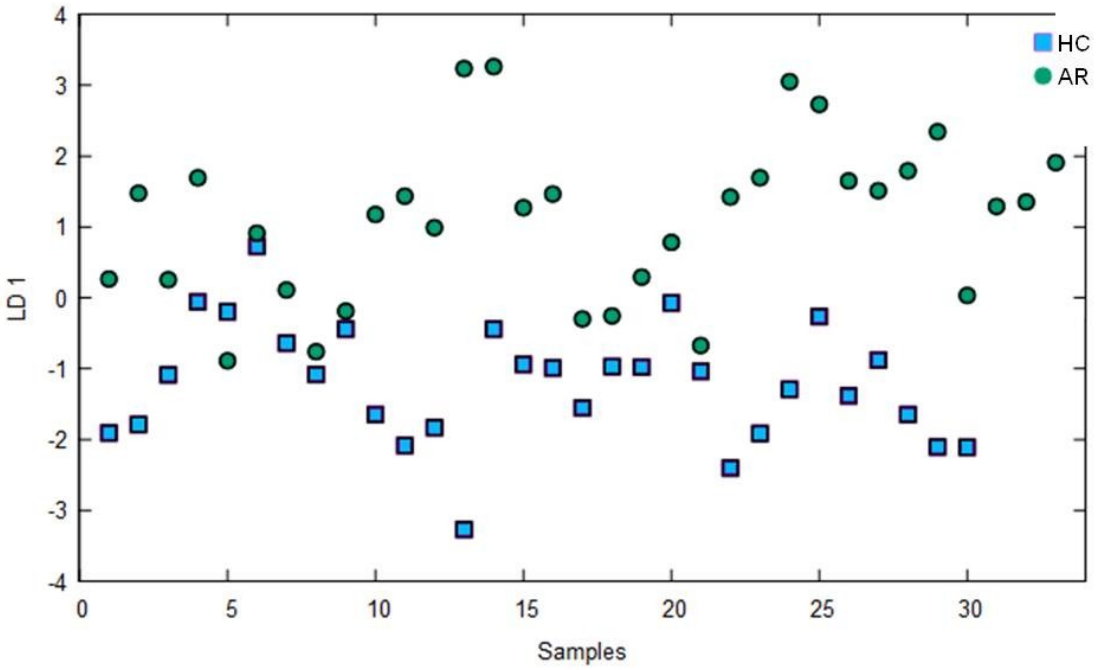

Abb. 21. Graphische Darstellung der linearen Diskriminanzanalyse der Pollenallergiker mit ausschließlicher Sensibilisierung gegen die klinisch relevanten Pollenallergene verglichen mit der gesunden Kontrollkohorte ohne spezifisches IgE Die Messungen der elektronischen Nase der Probanden sind entlang der x-Achse angeordnet. Die y-Achse stellt das Maß für die Trennschärfe zwischen den beiden Kohorten dar. Ein grüner Kreis beziehungsweise ein blaues Viereck bildet jeweils eine Messung ab. Da drei Messungen von jedem Probanden durchgeführt wurden, gibt es mehr als 11 (Allergikerkohorte) bzw. 10 (Kontrollkohorte) Proben.
AR = Probanden mit allergischer Rhinitis, HC = engl.: *healthy controls* (gesunde Kontrollprobanden), LD = Lineare Diskriminanzanalyse

In der graphischen Darstellung der LD des Vergleichs der Pollenallergiker mit ausschließlicher Sensibilisierung gegen die klinisch relevanten Pollenallergene mit gesunden Probanden ohne Nachweis spezifischer IgE-Antikörper sieht man eine bessere Trennschärfe der Kohorten. Schaut man sich hier den Bereich zwischen -1 und +1 an, so sieht man ähnlich dem Vergleich in Kap. 4.6.1 einen Bereich in dem sowohl Messungen der Pollenallergiker als auch Messungen der Kontrollkohorte zu finden sind. Außerhalb dieses Grenzbereichs sind jedoch keine Proben der Allergikerkohorte im negativen Bereich bzw. Proben der Kontrollkohorte im positiven Bereich zu finden.

Stratifiziert man die Pollenallergiker bezüglich des allergenspezifischen IgEs weiter, ergeben sich drei Subgruppen. Die Gruppe der Pollenallergiker mit Monosensibilisierung gegen BPE, mit Monosensibilisierung gegen GPE und die mit Doppelsensibilisierung gegen beide Pollenallergene. In dem durch die Reduzierung der Daten mittels LD gewonnenem Radarplot lassen sich die drei Subgruppen und deren Mittelpunkte graphisch darstellen. Man erkennt drei relativ distinkte Gruppen, wobei die Gruppe der doppeltsensibilisierten Pollenallergiker große Überschneidungen mit den beiden anderen Kohorten (Pollenallergiker mit Monosensibilisierung gegen BPE bzw. GPE) hat und der Mittelpunkt dieser Gruppe zwischen denen der anderen beiden liegt. Zusätzlich gibt es eine (allerdings geringere) Überschneidung zwischen den Pollenallergikern mit Monosensibilisierung gegen BPE bzw. GPE (s. Abb. 22).

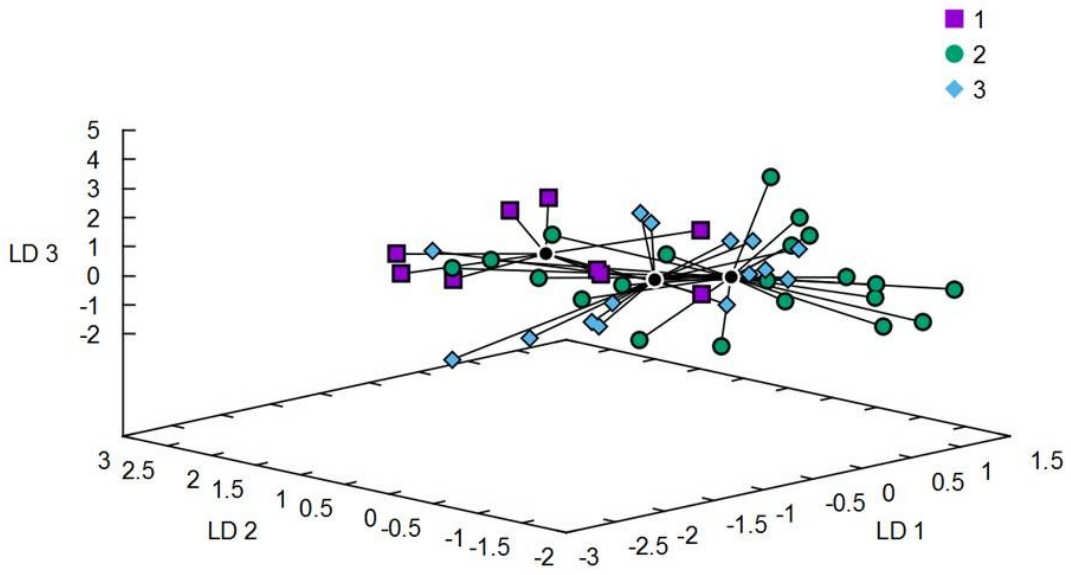

Abb. 22. Radarplot der monosensibiliserten Pollenallergiker gegen Birkenpollenextrakt, der monosensibiliserten Pollenallergiker gegen Gräserpollenextrakt und der doppeltsensibiliserten Pollenallergiker LD 1 bis 3 errechnet aus der Linearen Diskriminanzanalyse (LD) des Datensatzes der Widerstandsänderung ΔR/R pro Sensor und Kohortenzugehörigkeit.

1 = monosensibilisierte Pollenallergiker gegen Birkenpollenextrakt (BPE) ; 2 = monosensibiliserte Pollenallergiker gegen Gräserpollenextrakt (GPE); 3 = doppeltsensibilisierte Pollenallergiker gegen BPE und GPE

4.6.3 Exhalatanalyse weiterer Subgruppen

Aus beiden Populationen wurden weitere Subgruppen analysiert im Hinblick auf klinische Beschwerden sowie die Höhe des Gesamt-IgEs bzw. des allergenspezifischen IgEs.

Bei der vergleichenden Analyse der klinischen Schweregrade in der Studienpopulation zeigten sich Unterschiede. Die klinischen Schweregrade wurden anhand der Anamnese und der VAS ermittelt (vgl. Kap. 1.4.3.1 und 4.2). Für den Vergleich zwischen Schweregrad 1 und Schweregrad 2 ergab die LD eine MD von 1,824 (CVV = 67%), für den Vergleich zwischen Schweregrad 2 und Schweregrad 3 eine MD von 1,909 (CVV = 64%). Beim Vergleich von Schweregrad 1 und Schweregrad 3 zeigte sich eine MD von 2,427 (CVV = 96%). Zu beachten ist hier, dass der klinische Schweregrad 3 von nur zwei Patienten repräsentiert wurde und die Patientenanzahl damit sehr niedrig war.

Im Vergleich der Höhe des Gesamt-IgEs, unterteilt in CAP-Klassen, fanden sich keine Signifikanzen (MD = 0,908 – 1,268, CVV = 54,33% - 61,59%).

Wurden Subgruppen entsprechend der Höhe des allergenspezifischen IgEs gebildet, also im Gegensatz zu Kap. 4.6.2 in Bezug auf die Höhe des jeweiligen IgE-Wertes, aber nicht unter Ausschluss von Probanden mit bestimmten spezifischen IgE-Werten, zeigte sich zum Teil eine deutliche Differenzierung der unterschiedlichen Subgruppen. Diese ergab je nach unterschiedlichen CAP-Klassen als Bezugsgröße für das allergenspezifische IgE gegen BPE eine MD von 1,119 bis 1,76 (CVV = 46,79% - 90,28%), für GPE-spezifisches IgE eine MD von 1,56 bis 2,992 (CVV = 50% - 96,3%) (vgl. Tab. 13). Für diese Analyse waren alle Studienteilnehmer, die Allergikerkohorte und die Kontrollkohorte, zusammen gelegt worden und die Einteilung in die Subgruppen erfolgte dann nur anhand des allergenspezifischen IgEs. Dabei wurden die Probanden in die vier CAP-Klassen (CAP 0, 1, 2, 3 bzw. 4, wobei in der Gruppe mit BPE-spezifischen IgE keine CAP-Klasse 1 und 4 vorkam) unterteilt (vgl. Abb. 23 und 24).

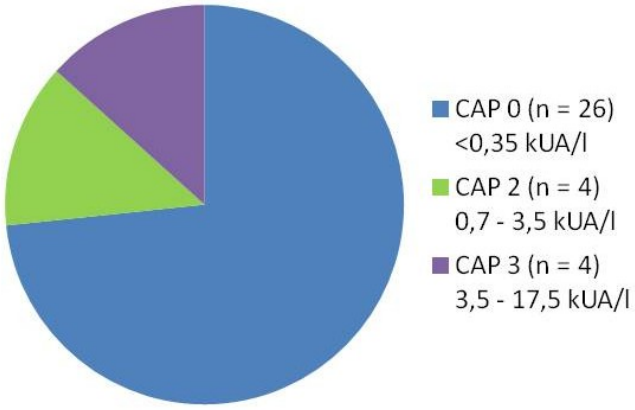

Abb. 23. CAP-Klassen nach Höhe des spezifischen IgEs gegen Birkenpollenextrakt im Serum der Allergiker- und der Kontrollkohorte

CAP = engl.: *carrier-polymer-system* (Träger-Polymer-System), k = kilo, (x 10^3); l = Liter, n = engl. *number* (Anzahl), UA = engl.: *allergenspecific Unified atomic mass unit* (allergenspezfische atomare Masseneinheit)

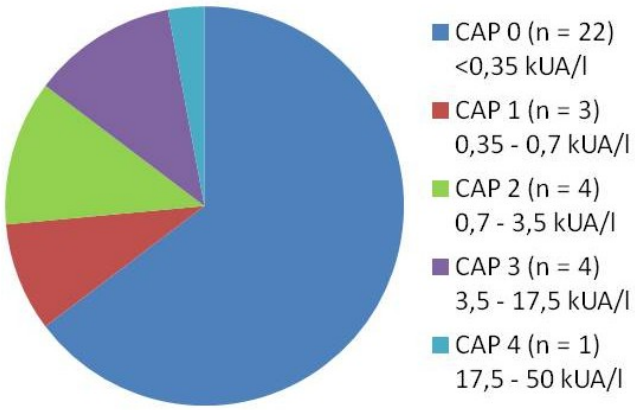

Abb. 24. CAP-Klassen nach Höhe des spezifischen IgEs gegen Gräserpollenextrakt im Serum der Allergiker- und der Kontrollkohorte

CAP = engl.: *carrier-polymer-system* (Träger-Polymer-System), k = kilo, (x 10^3); l = Liter, n= engl. *number* (Anzahl), UA = engl. *allergenspecific Unified atomic mass unit* (allergenspezfische atomare Masseneinheit)

Die CAP-Klassen wurden anhand der Höhe des spezifischen IgEs ermittelt (vgl. Anhang Ergebnistabelle Pricktest, Serum-IgE) und beschreiben die Wahrscheinlichkeit des Auftretens klinischer Symptome. Jedoch können auch Werte < 0,35kU/l klinisch relevant sein. Die Studienteilnehmer konnten anhand des allergenspezifischen IgEs gegen BPE den CAP-Klassen 0, 2 und 3 zugeteilt werden (vgl. Abb. 23), wobei weiterhin zu beachten ist, dass der CAP-Klasse 2 und 3 je nur vier Probanden zugeordnet werden konnten. In der LD ergaben sich für BPE mit einer MD von 1,119 und 1,146 keine Signifikanzen im Vergleich von den CAP-Klassen 0 und 2, bzw. im Vergleich von den CAP-Klassen 0 und 3. Bei einem Vergleich der CAP-Klassen 2 und 3 zeigte sich mit einer MD von 1,765 und einem CVV von 90,45% eine deutlichere Diskriminierung.
Das spezifische IgE gegen GPE fand sich bei den Studienteilnehmern durch die CAP-Klassen 0 bis 4 repräsentiert (CAP-Klasse 0: n = 22, CAP-Klasse 1: n = 3, CAP-Klasse 2: n = 4, CAP-Klasse 3: n = 4, CAP-Klasse 4: n = 1) (s. Abb. 24). Im Vergleich aller CAP-Klassen untereinander ließen sich Unterschiede mit der kleinsten MD von 1,561 (CVV = 65%) zwischen den CAP-Klassen 0 und 1 und der größten MD von 2,992 (CVV = 93%) zwischen den CAP-Klassen 2 und 4 errechnen.

Im Vergleich mehrerer Subgruppen ließen sich multiple signifikante Ergebnisse erzielen. Zu beachten ist dabei allerdings, dass die einzelnen Subgruppen zum Teil nur aus einer geringen Anzahl an Probanden bestanden.
Die signifikanten Ergebnisse gerade im Vergleich der Subgruppen des allergenspezifischen IgEs und die nicht signifikante, aber dennoch bessere Unterscheidung der Post-hoc-Analyse in Kap. 4.6.2 könnten bedeuten, dass die Höhe des allergenspezifischen IgE, d.h. Laborwerte, einen Einfluss auf die Exhalatanlayse haben.

Tab. 13. Mahalanobis-Distanzen der Subgruppenanalyse Signifikante Mahalanobis-Distanzen (MD) sind in Rot hervorgehoben.

CAP = engl.: *carrier-polymer-system* (Träger-Polymer-System), CVV = engl.: *cross validation value* (Kreuzvalidierungswert)

Vergleiche	**MD**	**CVV**
CAP-Klassen Birkenpollenextrakt		
CAP-Klassen 0 und 2	1,119	46,79%
CAP-Klassen 0 und 3	1,146	52,67%
CAP-Klassen 2 und 3	1,765	90,28%
CAP-Klassen Gräserpollenextrakt		
CAP-Klassen 0 und 1	1,561	64,65%
CAP-Klassen 0 und 2	1,938	61,74%
CAP-Klassen 0 und 3	1,590	64,77%
CAP-Klassen 0 und 4	1,876	50%
CAP-Klassen 1 und 2	1,932	66,67%
CAP-Klassen 1 und 3	**2,267**	87,5%
CAP-Klassen 1 und 4	**2,442**	96,3%
CAP-Klassen 2 und 3	1,868	75,69%
CAP-Klassen 2 und 4	**2,992**	93,06%
CAP-Klassen 3 und 4	**2,843**	95,83%
Klinische Schweregrade in der Allergikerkohorte		
Schweregrad 1 und 2	1,824	66,67%
Schweregrad 1 und 3	**2,427**	96,3%
Schweregrad 2 und 3	1,909	63,89%

5. Diskussion

In der vorgestellten Studie werden durch eine nicht-invasive Analyse unter Verwendung der eNose die VOCs im Atemwegsexhalat von zwei unterschiedlichen Kohorten verglichen. In der einen Kohorte befinden sich durch etablierte Allergiediagnostik, d.h. mittels Pricktest und IgE-Analytik, gut charakterisierte Allergiker. Diese Kohorte wird nicht allergischen HC gegenübergestellt.

Da es sich bei dieser Studie um eine Pilotstudie handelte, war das Ziel einen Eindruck zu gewinnen, ob und inwiefern durch die Analyse von Atemwegsexhalaten Individuen mit einer Respirationsallergie von Nicht-Allergikern differenziert werden können. Dabei wurden die Ein- und Ausschlusskriterien der Kohorten vorerst nicht streng gefasst, bspw. waren Begleiterkrankungen mit der Ausnahme von respiratorischen Erkrankungen keine Ausschlusskriterien. Dies muss gerade im Vergleich mit anderen Studien kritisch hinterfragt werden (s. Kap. 5.1.3 und 5.2). Ebenfalls ist eine kritische Auseinandersetzung mit der Analyse der Cyranose®320 und der Störfaktoren auf diese ein wichtiger Bestandteil dieser Diskussion (s. Kap. 5.1).

Neben der hier vorgestellten Studie soll letztlich noch eine vergleichende Einschätzung der vorliegenden Daten zu der parallel durchgeführten Studie „Detektion einer Hymenopterengiftallergie durch eine elektronische Nase (eNose)“ (Richter, 2025) gegeben und die Ergebnisse der VOC-Untersuchungen an Insektengiftallergikern mit denen der gegenwärtigen Studie an Pollenallergikern verglichen werden (s. Kap. 5.3), bevor eine zusammenfassende Einschätzung der Studie erfolgt (Kap. 5.4). Diese muss v.a. die bereits etablierte Allergiediagnostik berücksichtigen und einen möglichen Mehrwert der Analyse des Atemwegsexhalat in der Diagnostik im Hinblick auf Effizienz und Zuverlässigkeit prüfen.

5.1 Exhalatanalyse mittels Cyranose®320

In der beschriebenen Studie werden Exhalatproben von Probanden mit AR mit denen von HC mittels der Cyranose®320 verglichen. Die Studie möchte damit eine neuartige medizinische Analytik auf ihre diagnostische Wertigkeit untersuchen, für die der entscheidende Faktor die VOCs in der Ausatemluft sind. An-

ders als bei der etablierten Allergiediagnostik geht es hierbei erst einmal nicht um das in der Epidermis an Mastzellen gebundene IgE, welches im Rahmen einer allergischen Soforttypreaktion bspw. die Quaddelbildung beim Pricktest auslöst oder das freie allergenspezifische IgE im Serum der Patienten, welches bei der Serumanalytik nachgewiesen wird, sondern um jegliche VOCs, endogener oder exogener Genese, die in der Ausatemluft zu finden sind. Im Gegensatz zur etablierten Allergiediagnostik ist ein Ziel dieser Studie, nicht nur eine Sensibilisierung gegen ein Allergen nachzuweisen, sondern bestenfalls auch deren klinische Relevanz durch Detektion von an einer manifesten AR Erkrankter zu ermitteln.

Das übergeordnete Ziel der wissenschaftlichen Analysen der Ausatemluft mit einer eNose ist die Identifikation von VOCs bzw. VOC-Profilen, welche einer spezifischen Krankheit zugeordnet werden können, um letztlich damit eine nicht-invasive und relativ einfach durchzuführende Diagnostik, die zudem sofortige Ergebnisse liefert, neben den bereits bestehenden Analysemethoden als diagnostische Option einzuführen.

5.1.1 Diskussion potentieller Störfaktoren

Die aktuell genutzten Analysemethoden in der Diagnostik einer AR bestehen aus dem Pricktest und der Bestimmung des spezifischen IgEs im Serum.

Der Pricktest gilt als sensitiv (80 - 97%) und spezifisch (70 - 95%) (Heinzerling et al., 2013), v.a. in der Diagnostik von Inhalationsallergien, die in dieser Studie für die eNose ermittelten Daten der Sensitivität (82%) und Spezifität (76%) liegen damit eher im niedrigeren Bereich, der für den Pricktest angegebenen Werte. Der PPV der Diagnose einer AR, basierend lediglich auf der Anamnese, beträgt 82 - 85%. Bei zusätzlicher Durchführung des Pricktests steigt dieser auf 87 - 99% (Heinzerling et al., 2013). Jedoch unterliegt auch der Pricktest Störfaktoren. Bestimmte Krankheiten und Medikamente, wie jene in Kap. 1.4.3.2 und 3.5 beschrieben, können eine positive bzw. negative Auswirkung auf die Bildung einer Quaddel und somit auf das Ergebnis des Hauttests haben. In der gegenwärtigen Studie wurden diese Krankheiten anamnestisch ausgeschlossen und Medikamente, insofern als Störgröße relevant, rechtzeitig abgesetzt. Auch die Allergenextrakte unterliegen als biologisches Produkt, das verschiedene Proteine, Glykoproteine und Polysaccharide enthält, gewissen Qualitätsschwankun-

gen. So zeigen Vergleiche bestimmter Allergenextrakte von verschiedenen Herstellern trotz gleicher Allergenquelle eine unterschiedliche Zusammensetzung (Codina & Lockey, 2017). Auch manche Konservierungsstoffe im Allergenextrakt könnten ein falsch positives Ergebnis begünstigen (Heinzerling et al., 2013). Um den Einfluss unterschiedlicher Allergenpräparationen auszuschließen, wurde in dieser Studie ausnahmslos mit Allergenextrakten desselben Herstellers gearbeitet. Neben den Allergenextrakten ist auch die korrekte Durchführung und Interpretation des Pricktests essentiell. Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit des Pricktests wurden diese durch darin geschulte klinische Mitarbeiter der Allergieambulanz des Universitätsklinikums Marburg durchgeführt.

Nicht nur die Ergebnisse etablierter Analysemethoden sind von Störvariablen abhängig, auch die Erstellung eines VOC-Profils aus der Ausatemluft kann durch einige Störfaktoren beeinflusst werden. Schon beim Vergleich der VOC-Profile von gesunden Probanden konnten große Varianzen festgestellt werden (Philips et. al., 1999). Dies beeinflusst auch die Ergebnisse in der gegenwärtigen Studie, da diese Tatsache die Erstellung einer homogenen Kontrollgruppe erschwert. Bei einer Anzahl von 19 Probanden in der Kontrollkohorte kann, obwohl die Streuung mit zunehmender Probandengröße abnehmen sollte, die Streuung recht groß sein und die Ermittlung eines signifikanten Unterschieds gegenüber der Allergikerkohorte erschweren.

In einer Studie an 50 gesunden Probanden konnten Phillips et al. (1999) mittels MS-GC 3281 unterschiedliche VOCs beobachten. Jedoch konnten von diesen nur 27 VOCs in allen gesunden Probanden entdeckt werden. Die meisten VOCs wurden nur einmalig beobachtet. Im Durchschnitt waren in der Ausatemluft jedes Probanden 204,2 VOCs, wobei sich in der Quantität keine großen Unterschiede ergaben (157 – 241). Die 27 VOCs, die in allen Probanden gefunden wurden, waren zumeist den metabolischen Prozessen im Körper zuzuordnen, z.B. Isopren dem Mevalonsäurestoffwechselweg der Cholesterolsynthese, Aceton dem Glucosestoffwechsel und Alkane dem Lipidstoffwechselweg. Die Genese der VOCs, die jeweils nur einmalig vorkamen, blieb unklar (Phillips et al., 1999).

Es ist daher wichtig die Störfaktoren, die neben der großen Varianz in HC die VOC-Analyse beeinflussen, zu kennen um diese weitestgehend auszuschalten.

Das VOC-Profil wird bei der Messung mit der Cyranose®320 durch eine relative Widerstandsänderung der einzelnen Polymer-Sensoren erstellt. Da VOCs nur in einer niedrigen Konzentration im Atemwegsexhalat vorkommen, besteht das Risiko einer Verdünnung bei Durchmischung der alveolären Ausatemluft mit Totraumvolumen (Schubert et al., 2001). Diesem Verdünnungseffekt wird versucht durch das in Kap. 3.8.4 beschriebene Atemmanöver, d.h. die kräftige Inhalation und anschließende kontrollierte Exhalation, beim Sammeln des Exhalats entgegenzuwirken (Dragonieri et al., 2007). Dabei kann es durch unterschiedliche Compliance der Studienteilnehmer dennoch zu gewissen Schwankungen kommen.

Die Konzentration endogener VOCs, die durch metabolische Prozesse im Körper entstehen und durch Diffusion aus dem Blut in den Alveolarraum gelangen, ist abhängig von deren physikochemischen Eigenschaften, wie Fettlöslichkeit oder Polarität, da diese Eigenschaften den Vorgang der Diffusion beeinflussen (Buszewski et al., 2007). Es sind demnach nicht alle endogenen VOCs in gleichem Maße der Analyse zugänglich. Einfluss auf endogene VOCs kann theoretisch alles, was sich in irgendeinem Maße im Blut findet, nehmen. Das beinhaltet somit z.B. physiologische Blutbestandteile, Stoffwechselprodukte, Stroma- und Endothelienkomponenten, exogen aufgenommene Substanzen wie Arzneimittel und Bestandteile, die uns möglicherweise noch gar nicht bekannt sind.

Kamysek et al. (2011) zeigte mit einer Studie an deutschen Landschweinen, dass nach intravenöser Verabreichung von Propofol dieses in der Ausatemluft messbar ist. Propofol gilt als relativ lipophil und volatil. Aber auch Fentanyl, das signifikant weniger volatil als Propofol ist, konnte in einer Studie nach intravenöser Gabe in der Ausatemluft nachgewiesen werden (Wang et al., 2009). In dieser Studie wurden Kinder (Körpergewicht um 40kg (g = gramm)) allerdings mit einer relativ hohen Dosis Fentanyl (0,6 - 1,5mg) behandelt. Zudem bewirken unterschiedliche Komorbiditäten eine Änderung des VOC-Profils (Chapman et al., 2012; Dragonieri et al., 2013; Dragonieri et al., 2016; Hattesohl et al., 2011). Eine im Zusammenhang mit der Leukozytenzahl, dem Cholesterin– oder Triglyzeridwert stehende Änderung des VOC-Profils konnte dagegen mittels einer Studie an 1417 Probanden nicht festgestellt werden (Blanchet et al., 2017).

Um die erwähnten Störgrößen zu minimieren, wurde in der vorliegenden Arbeit anamnestisch eine akute und chronische Erkrankung des oberen und unteren Respirationstrakts ausgeschlossen. Die Einnahme von Medikamenten bspw. Antihypertensiva oder Schilddrüsenhormone sowie nicht pulmologische Vorerkrankungen stellten aber kein Ausschlusskriterium dar und sind somit mögliche Störfaktoren.
Die Konzentration exogener VOCs, also jener, die über die Atmung, die Ernährung oder transdermal in den Körper aufgenommen werden, hängt von der jeweiligen Umgebungsluft, der Nahrungsaufnahme und der Anwendung von Externa ab. So können einzelne Lebensmittel, aber auch das Einhalten einer bestimmten Diät, das VOC-Profil verändern (Baranska et al., 2013; Hansanugrum & Barringer, 2010). Auch Nikotin stellt einen großen Störfaktor in der Atemwegsanalyse dar (Gaida et al., 2016; Greulich et al., 2013). Um den Einfluss einer Kontamination von exogenen VOCs auf das Atemwegsprofil zu minimieren, wurden in der gegenwärtigen Studie mehrere Maßnahmen getroffen (vgl. Kap. 3.1). Der jeweilige Proband kam am Tag der Messung nüchtern, hatte am Morgen keine Zähne geputzt und auch kein Deodorant oder Parfüm benutzt. Darüber hinaus stellte das Rauchen in den letzten sechs Monaten ein Ausschlusskriterium dar. Vor der Probenentnahme wurde von jedem Studienteilnehmer zehn min lang Raumluft innerhalb eines eigens für die Studienzwecke eingerichteten Raumes eingeatmet, bevor für die letztendliche Analyse medizinische Raumluft geatmet wurde. Eine Kontamination der in der gegenwärtigen Studie erhobenen VOC-Profile durch exogene VOCs lässt sich jedoch nicht gänzlich ausschließen.

Neben der Kontamination durch unterschiedlichste Prozesse, die im Körper stattfinden und Substanzen, die von außen auf den Körper einwirken, ist auch die Zeit ein wichtiger potentieller Störfaktor. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass viele Metabolite im Exhalat einer zirkadianen Rhythmik unterliegen (Martinez-Lozano Sinues et al., 2014; Trefz et al., 2013). Dieser Tag-Nacht-Rhythmus lässt sich oft auf interne Prozesse zurückführen. In der gegenwärtigen Studie wurden die Messungen der Exhalate meist vormittags in der Zeit zwischen 8 Uhr und 12 Uhr durchgeführt. In Bezug auf die AR wären sicherlich auch (vergleichende) Messungen zu unterschiedlichen Jahreszeiten interessant

gewesen. Die Messungen der Allergiker in der vorliegenden Studie wurden im Zeitraum von Oktober bis Anfang März durchgeführt, um den Einfluss einer saisonalen Allergenexposition bei Patienten zu verringern. Nach Daten des Allergiezentrums Hessen konnte im Rekrutierungszeitraum kein Pollenflug der Birke bzw. der Gräser festgestellt werden (vgl. Abb. 25). Die HC wurden im Zeitraum von Oktober bis Ende April untersucht.

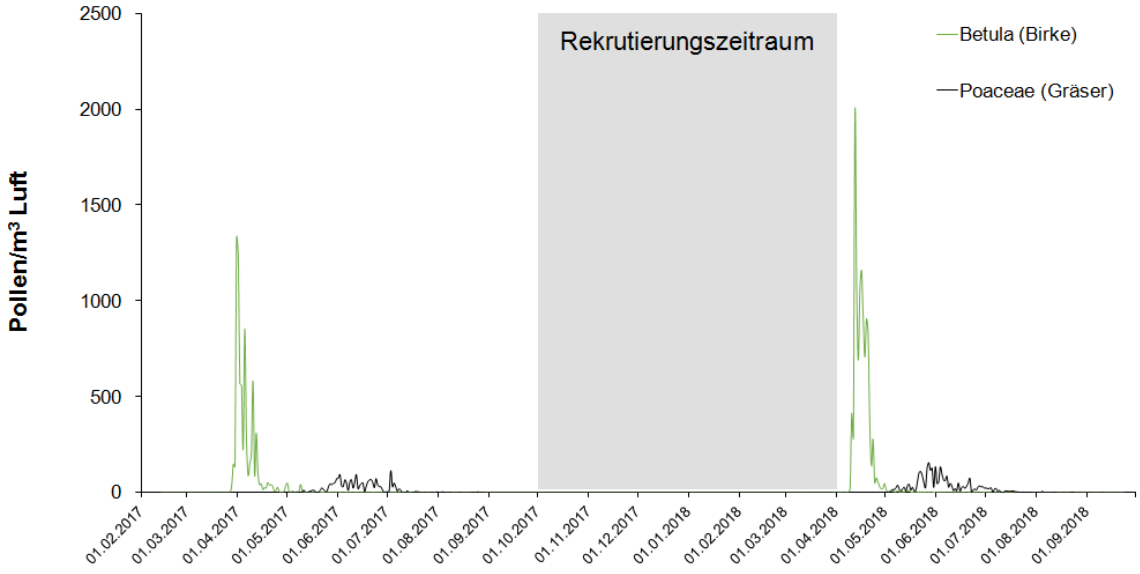

Abb. 25. Pollenflug in Marburg von Oktober 2017 bis März 2018 (zur Verfügung gestellt vom Allergiezentrum Hessen, Philipps-Universität Marburg)
m^3 = Kubikmeter

Zusätzlich zur Tageszeit könnte auch der ovarielle Zyklus Einfluss auf die VOCs im Exhalat besitzen. Dragonieri et al. (2019) untersuchten die VOCs im Exhalat gesunder Frauen in der ersten, zweiten, dritten und vierten Woche nach Beginn der Menstruation und konnten signifikante Unterschiede feststellen. In der vorliegenden Studie nahmen in der Gruppe der Allergiker bzw. der Kontrollkohorte 60% bzw. 74% Frauen, größtenteils im fertilen Alter, teil. Die Menstruationswoche wurde nicht ermittelt und stellt somit einen möglichen Störfaktor dar.
Im Gegensatz zu den beeinflussenden Parametern gibt es auch Komponenten, die anscheinend keinen Einfluss auf das VOC-Profil besitzen. Tarnoki et al. (2014) untersuchte bei einer Studie an mono- und dizygoten Zwillingen den Einfluss der Genetik und Umweltfaktoren und fand heraus, dass unterschiedliche Umweltexpositionen einen signifikanten Unterschied im VOC-Profil zeigen. Der

genetische Hintergrund wirkte sich jedoch nicht auf die VOCs aus (Tarnoki et al., 2014). Ebenso konnte eine Auswirkung von Alter und Geschlecht in einer Studie an gesunden Männern und Frauen widerlegt werden (Dragonieri et al., 2016).

Auch die Methodik zur Sammlung des Atemwegsexhalat stellt einen möglichen Störfaktor dar, da viele Nebenfaktoren, wie Temperatur und Luftfeuchtigkeit, einen Einfluss auf das Messergebnis der eNose nehmen (Montuschi et al., 2013). Um die Auswirkung dieser Umweltfaktoren möglichst gering zu halten, wurden alle Exhalatproben nach einem in Kap. 3.8 erläuterten, einheitlichen Ablauf gewonnen, der deckungsgleich bereits in anderen Studien zur Anwendung kam und sich dort bewährt hat (Dragonieri et al., 2007, Fens et al., 2009).

In Zusammenschau aller Einfluss- und Störfaktoren lässt sich abschließend nicht definitiv klären, ob die Ergebnisse dieser Studie durch pathophysiologische Prozesse im Körper und die dabei entstandenen VOCs, die sich in der Ausatemluft wiederfinden, beeinflusst wurden. Nach bestmöglichem Aufheben der bekannten Einfluss- und Störfaktoren scheint sich ein Unterschied zwischen der Ausatemluft von Allergikern und der gesunden Kontrollkohorte zu zeigen.

5.1.2 Diskussion der Ergebnisse in Anbetracht bereits erlangter Erkenntnisse in der Exhalatanalyse

Die Ergebnisse der VOC-Analyse von Patienten mit anamnestisch bestehender AR im Vergleich zu den Ergebnissen der VOC-Analyse der gesunden Kontrollpopulation zeigen zunächst mit einer MD von 1,193 keinen signifikanten Unterschied. Graphisch gesehen differenzieren sich die Mittelpunkte der Sensorenergebnisse der beiden Populationen zwar, jedoch gibt es eine Überschneidung der Ergebnisse aus den Exhalatproben der Allergiker und der gesunden Kontrollpopulation. Somit können Sensorenergebnisse, die in diesem Bereich der Überschneidung liegen, nicht eindeutig einer der beiden Populationen zugeordnet werden. Dies zeigt auch der CVV, bei dem ein Teil der Daten als Trainingswert genutzt wird, um den anderen Teil der Daten einer Gruppe zuzuordnen. Dies geschieht in mehreren Testdurchläufen. Der CVV sagt in die-

sem Fall aus, dass in allen Testdurchläufen durchschnittlich 71,44% der Sensorergebnisse der richtigen Kohorte zugeordnet werden konnte. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Daten ebenfalls nicht signifikant differieren, jedoch besteht auch keine komplett zufällige Verteilung der Sensorenergebnisse. Somit wird von einem tendenziellen bzw. richtungsweisenden Ergebnis dieser Studie für die Frage ausgegangen, ob eine eNose anhand von Exhalatproben Patienten mit einer AR von HC unterscheiden kann.

Interessanterweise ergab sich bei einer Post-hoc-Analyse, die aus dem Vergleich von Patienten mit ausschließlicher Sensibilisierung gegen die in dieser Studie klinisch relevanten Pollenallergene mit gesunden Probanden ohne Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern bestand, eine bessere Separation mit einer MD von 1,511. Der CVV betrug 80,35% (vgl. Kap. 4.6.2). In dieser Analyse wurden Pollenallergiker mit Nachweis von spezifischem IgE gegen andere Allergene (Hausstaubmilben, Hymenopterengift) sowie ohne Nachweis von spezifischem IgE und sensibilisierte (IgE-positive) nicht-allergische Kontrollprobanden, Atopiker, ausgeschlossen. Der Anstieg der MD und des CVV nach IgE-Stratifizierung legt damit nahe, dass die Sensibilisierung bzw. das spezifische IgE im Blut das Ergebnis der Exhalatprobe beeinflusst.

Auch die Analysen der Subgruppen, die durch die Höhe des spezifischen IgE im Blut, eingeteilt in CAP-Klassen, separiert wurden, zeigten zum Teil signifikante (MD > 1,96) Unterschiede der Ergebnisse (vgl. Tab. 13). Diese Befunde könnten darauf hinweisen, dass die Höhe des spezifischen IgEs im Serum Auswirkung auf die Exhalatanalyse besitzt und unterstützen somit die Hypothese, dass über das spezifische IgE eine Separation der Kohorten mittels VOCs (vgl. Kap. 4.6.2) möglich sein könnte. Hinsichtlich der Fragestellung, ob die eNose eine manifeste Allergie diagnostizieren kann, könnte die jeweilige Höhe des spezifischen IgE somit aber auch einen Bias darstellen.

Tatsächlich wurden in mehreren Studien Komponenten in der Ausatemluft bzw. dem ausgeatmetem Atemkondensat, die pathophysiologisch für IgE-vermittelte allergische Reaktionen bedeutsam sind, nachgewiesen. Diese Studien verglichen Patienten mit AR, wobei diese teilweise in zwei Gruppen mit und ohne zusätzliche asthmatische Symptome eingeteilt wurden, mit einer gesunden Kontrollkohorte bzw. Patienten mit AR untereinander. Martin et. al (1996) unter-

suchte 32 Patienten mit AR im Vergleich zu 18 HC. Einschlusskriterien waren ein positiver Pricktest sowie eine positive Anamnese auf Gräserpollenallergie, der Konsum von Nikotin war ein Ausschlusskriterium. Mittels Chemilumineszenz konnte eine signifikant vermehrte NO-Konzentration in der Ausatemluft von Patienten mit AR im Vergleich zu der Kontrollkohorte ermittelt werden (Martin et al., 1996). NO wird von Zellen des Atemwegsystems durch die Oxidation von L-Arginin produziert, stimuliert wird diese Reaktion durch IL-4 und IL-13, die bei der Typ-2-Immunreaktion von TH2-Zellen ausgeschüttet werden (s. Kap. 1.3).

Failla et al. (2006) analysierte dagegen die Konzentration von Leukotrienen im endobronchialen Kondensat von Patienten mit AR und HC mittels spezifischem Enzymimmunassay. In die Studie wurden 56 Allergiker eingeschlossen, davon 25 mit zusätzlichem Asthma bronchiale, und 13 HC. Ähnlich wie in der gegenwärtigen Studie wurden Nichtraucher sowie eine vorangegangene Infektion in den letzten sieben Tagen und eine pulmonale Erkrankung als Ausschlusskriterium definiert. Als Einschlusskriterium für die Studienpopulation der AR galt ebenso wie in der vorliegenden Studie eine positive Anamnese mit positivem Pricktest auf häufige Inhalationsallergene. Die Konzentration von Cysteinylleukotrienen zeigte sich bei Patienten mit AR signifikant erhöht im Vergleich zu der Kontrollkohorte. In der Studie wurde zudem festgestellt, dass bei Patienten mit AR die Konzentration von Cysteinylleukotrienen nach Einnahme von intranasalen Kortikosteroiden wesentlich sinkt (Failla, 2006). Leukotriene sind Lipidmediatoren mit hormoneller Wirkung, die durch Mastzellen ausgeschüttet werden, nachdem diese durch quervernetze IgE-Antikörper aktiviert wurden (vgl. Kap. 1.3).

Zagorska et al. (2014) ermittelte eine erhöhte Konzentration von NO, IL-6 und IL-13 in dem Atemkondensat von Kindern mit AR im Vergleich mit gesunden Kindern (Zagorska et al., 2014). Untersucht wurden 49 Allergiker (20 mit ausschließlicher AR und 29 mit AR und asthmatischer Symptomatik) und 34 gesunde Kinder. Bei den Allergikern bestand eine Monosensibilisierung auf Gräserpollen. Die Gesamt- sowie die spezifische IgE-Konzentration gegen GPE waren in der Kohorte der AR signifikant erhöht im Vergleich zu HC. Es ließ sich eine signifikant höhere Konzentration von NO, IL-6 und IL-13 im

endobronchialen Kondensat der Allergiker feststellen (Ein Unterschied zwischen den für die Patienten mit Asthma ermittelten Werten und denen für die Allergiker ohne asthmatische Beschwerden ergab sich nicht.). IL-13 wird wie oben beschrieben bei der Typ-2-Immunreaktion von TH2-Zellen ausgeschüttet und induziert neben der Wirkung im Atemwegsystem die Sekretion von IgE in aktivierten B-Zellen (vgl. Kap. 1.3).

Saranz et al. (2022) untersuchte das FeNO von Patienten mit AR ohne Asthma bronchiale und einen eventuellen Zusammenhang mit der Eosinophilenzahl im Serum, des Gesamt-IgE und dem Atopie-Index, der aus den Ergebnissen des Pricktest gewonnen wurde. Hier ließen sich signifikante Zusammenhänge zwischen einem erhöhten FeNO und der Eosinophilenzahl im Serum sowie zwischen erhöhtem FeNO und dem Atopie-Index nachweisen. Ein Zusammenhang zwischen dem Gesamt-IgE und FeNO konnte nicht festgestellt werden. Allergenspezifisches IgE wurde nicht untersucht (Saranz et al., 2022).

Da weder Leukotriene noch NO oder IL definitionsgemäß zu den VOCs zählen, ist ein direkter Vergleich zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie nur bedingt möglich. Pathophysiologisch stehen die Freisetzungen dieser Mediatoren jedoch im Zusammenhang mit der IgE-vermittelten Immunreaktion (vgl. Kap. 1.3). Dies lässt die Vermutung zu, dass auch VOCs, die teilweise aus Abbauprodukten von Mediatoren der IgE-vermittelten Soforttypreaktion bestehen, in Zusammenhang mit einer erhöhten IgE-Konzentration stehen könnten und in einer VOC-Analyse mittels der Cyranose®320 einen Unterschied bedingen würden.

Saranz et al. (2022) fand keine Korrelation zwischen einem erhöhten Gesamt-IgE und einer erhöhten FeNO-Konzentration. Jedoch war in den Untersuchungen von Zagorska et al. (2014) die Konzentration des spezifischen IgEs auf GPE in der Gruppe der Allergiker deutlich höher als in der Kontrollkohorte (Zagorska et al, 2014). Dies stützt das Ergebnis der hier vorgelegten Studie, die eine besser Separation der VOC-Exhalate der nach ihrem spezifischen IgE differenzierten Subgruppen zeigte.

Weder bei Martin et al. (1996) noch bei Failla et al. (2007) wurde die Gesamt- und spezifische IgE-Konzentration angegeben.

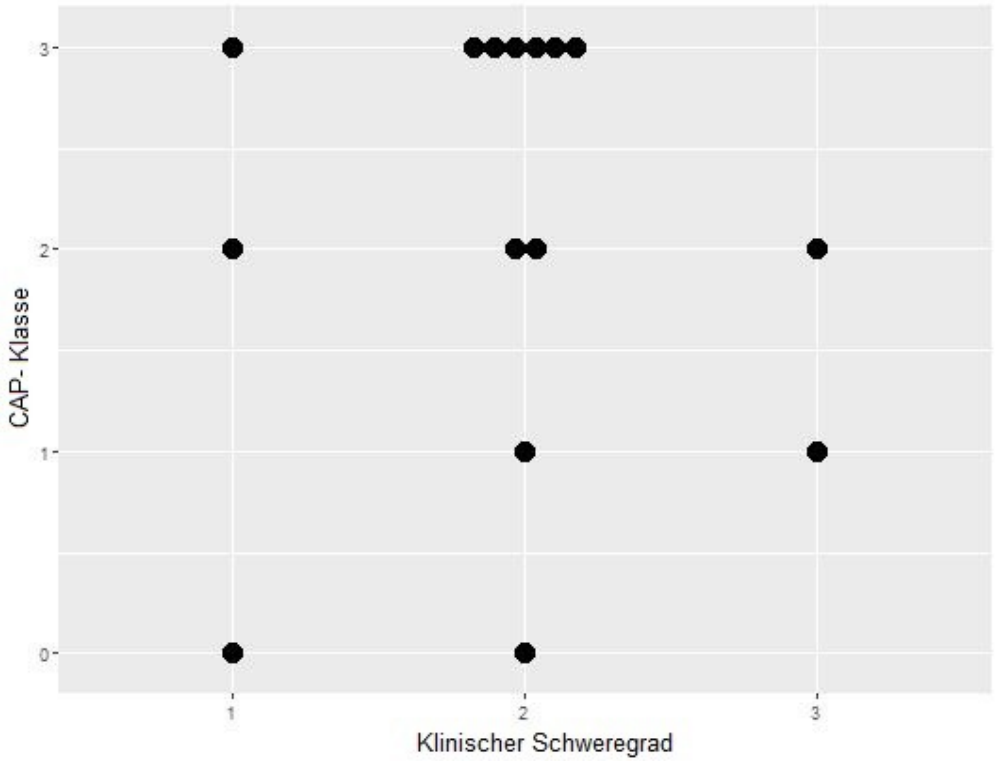

Abb. 26. Wechselbeziehung zwischen dem klinischen Schweregrad und der CAP-Klasse

CAP = engl.: *carrier-polymer-system* (Träger-Polymer-System)

Auch die *Breathprints* der Patienten unterschiedlicher klinischer Schweregrade wurden verglichen. Die Einteilung in die klinischen Schweregrade erfolgte ausschließlich anamnestisch und berücksichtigte weder das Ergebnis des Pricktests noch die IgE-Analyse im Serum. Durch den Fisher´s Exact Test (p = 0,434) konnte die Unabhängigkeit des klinischen Schweregrads von der CAP-Klasse des spezifischen IgEs bestätigt werden (Abb. 26). Der Vergleich der *Breathprints* der drei klinischen Schweregrade untereinander zeigte mit der niedrigsten MD von 1,824 und der höchsten MD von 2,427 Ergebnisse, die einen deutlichen Trend in Richtung Unterscheidung der klinischen Schweregrade anhand der VOC-Exhalate lieferten.

Die Studie weist somit darauf hin, dass die VOC-Analytik repräsentativ für den klinischen Status einer AR zu sein scheint, unabhängig von den Befunden der IgE-Analytik, die zunächst mal nur eine Sensibilisierung anzeigt, ohne dass eine klinisch relevante Allergie vorliegen muss. Dies könnte einen Vorteil der eNose darstellen. Die Möglichkeit einer Zuordnung in verschiedene Schweregrade nur

auf der Basis von VOC-Exhalaten könnte daher einen weiteren Bereich für die Nutzung der eNose in der Allergiediagnostik bei Patienten mit AR darstellen.
Der in der hier vorgelegten Studie festgestellte Trend einer Unterscheidung von Subgruppen unterschiedlicher klinischer Schweregrade konnte für die durch Failla et al. (2006) im Exhalat bestimmten Parameter nicht nachgewiesen werden. Dies könnte allerdings durch die alleinige Analyse einzelner Exhalatsubstanzen, hier den Leukotrienen, im endobronchialen Kondensat sowie der unterschiedlichen Analysemethode begründet sein.

5.1.3 Ergebnisse andere Studien in der Exhalatanalyse mittels Cyranose®320

Die Cyranose®320 wurde auch schon für die Detektion sowohl anderer Atemwegserkrankungen als auch systemischer Erkrankungen eingesetzt. So wurde bereits mehrfach der Einfluss von Asthma bronchiale auf das VOC-Profil erforscht. Mit einer MD von 5,32 konnten Patienten mit mildem Asthma bronchiale eindeutig von HC unterschieden werden (Dragonieri et al., 2007). Des Weiteren unterschieden sich die COPD (MD = 2,19) (Hattesohl et al., 2011) und das maligne Mesotheliom (MD = 4,59) (Chapman et al., 2012) signifikant von HC in Bezug auf die analysierten VOC-Exhalate.

Bei den systemischen, also nicht nur auf die Lunge bezogenen Erkrankungen wurden bislang bei der Amyotrophen Lateralsklerose (CVV = 75%) (Dragonieri et al., 2016) und der Sarkoidose (CVV = 83,3%) (Dragonieri et al., 2013) signifikante Unterschiede gegenüber HC mittels eNose ermittelt. Auf welchen Faktor innerhalb der VOCs diese Unterscheidung zurückzuführen ist, konnte in den Studien allerdings nicht geklärt werden. Dragonieri et al. (2013) spekulieren gerade im Bezug auf die Sarkoidose, dass der hierbei auch vorkommende pulmonale Entzündungsprozess zu Veränderungen von lungenspezifischen Stoffwechselwegen führt und somit auch ein unterschiedliches VOC-Profil deutlich begünstigen könnte (Dragonieri et al., 2013). Die Kohortengrößen lagen in diesen Studien bei zehn, 18, 20, 23, 25, 31 und 42, also für einige dieser Untersuchungen durchaus in einem vergleichbaren Bereich mit der vorliegenden Studie.

Ein Vergleich der Exhalate von Patienten mit AR (14 mit und 14 ohne Asthma bronchiale) mit 14 HC erfolgte bereits in einer eNose-Studie durch Dragonieri et al. (2019). Die Einschlusskriterien waren ähnlich zu der hier vorliegenden Studie, allerdings durften generell alle Studienteilnehmer keine akut oder chronische Erkrankung neben der AR bzw. Asthma bronchiale aufweisen. In der Kontrollkohorte durfte keine Atopie bestehen, dies wurde durch einen negativen Pricktest oder fehlendem Vorliegen von IgE im Serum validiert. Diese Studie fand signifikante Unterschiede zwischen HC und Probanden mit AR ohne Asthma (CVV = 82,1% ($p < 0,01$)) sowie zwischen HC und Probanden mit AR mit Asthma (CVV = 75% ($p < 0,05$)). Auch die Probanden mit AR ohne Asthma konnten von den Probanden mit AR mit Asthma separiert werden (CVV = 85,7% ($p < 0,01$)). In dieser Studie wurden der CVV mit der Leave-One-Out-Kreuzvalidierung berechnet, bei der alle Daten einmal als Testsatz verwendet werden (Dragonieri et al., 2019). Die Kohortengrößen waren ähnlich denen der vorliegenden Studie, relativ klein. Die Ergebnisse stützen die Befunde der vorliegenden Studie, dass die Exhalatanalyse eine klinische Differenzierung der Patienten mit AR von gesunden Probanden und ggf. auch eine Abgrenzung innerhalb der Patienten mit AR (in der hier vorliegenden Studie angedeutet durch den Trend in Bezug auf den anamnestischen Schweregrad) ermöglicht. Über die Möglichkeit einer allergenspezifischen Diagnose der AR sagen die Ergebnisse der Untersuchung von Dragonieri allerdings nichts aus, da keine allergenspezifische Sensibilisierungsprofile bzw. Auslösefaktoren berücksichtigt wurden.

5.2 Diskussion der Studienpopulation

Für die Studie wurden Patienten mit einer saisonalen Soforttypallergie und HC zur selben Zeit, d.h. im Zeitraum von September 2017 bis März 2018, rekrutiert. Neben der typischen Anamnese einer Pollenallergie war in der Allergikerkohorte ein positiver Pricktest oder positives allergenspezifisches IgE auf eine bzw. beide untersuchten Pollen (Birke- und Gräserpollen) für den Einschluss erforderlich. Als Ausschlusskriterium zählten ein fortgesetzter Nikotinkonsum, pulmologische Vorerkrankungen, eine frühere AIT sowie eine Anamnese für Tierhaar- oder Hausstaubmilbenallergie. Nikotinkonsum sowie pulmologische Erkrankungen, wie eine COPD oder Asthma bronchiale, aber

auch ein akuter Atemwegsinfekt, wurden als Störfaktoren für die vorliegende Studie definiert (Gaida et al., 2016; Greulich et al., 2013; Dragonieri et al., 2019, Mohamed et al., 2003). Aufgrund dieser Kriterien mussten bereits viele potentielle Patienten, die nach dem initialen Screening infrage kamen, ausgeschlossen werden.

Diese Kriterien galten auch für die HC, weshalb sich die Rekrutierung hier ebenfalls als aufwändig erwies. HC wurden mittels Aushang auf die Studie aufmerksam gemacht und so auch in die Studie einbezogen. Anamnestisch zeigten sie keinerlei Symptome für eine saisonale bzw. perenniale Allergie, rauchten nicht und hatten keine bekannte pulmologische Erkrankung. Da dies eine Pilotstudie war, wurde eine Atopie (Vorliegen von erhöhtem Gesamt-IgE bzw. allergenspezifischem IgE) nicht als Ausschlusskriterium gewertet.

Bezüglich der Kohortenmerkmale wie Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen waren die Kohorten im Rahmen der Pilotstudie sehr heterogen. So betrug das durchschnittliche Alter in der Allergikerkohorte 43 Jahre, das der Kontrollkohorte 34 Jahre, in beiden Kohorten war der Anteil von Männern geringer (Allergikerkohorte 40%, Kontrollkohorte 26%). Dies sollte aber wie in 5.1.1 diskutiert keinen Einfluss auf die Exhalatanalyse haben.

Bei allen Teilnehmern der Studie wurden das Gesamt-IgE sowie das spezifische IgE gegen Gräser-, Birkenpollen, Hausstaubmilben sowie Bienen-und Wespengift bestimmt. Wie erwartet stimmten die Ergebnisse für das spezifische IgE nicht in allen Fällen mit der Anamnese bzw. dem Pricktest überein.

Klinisch gesunde Patienten, also nicht allergische Probanden, wiesen in 47% eine Sensibilisierung, im Sinne eines positiven spezifischen IgEs (> 0,35U/l) gegenüber einem getesteten Allergen, auf. Am häufigsten zeigten sich Sensibilisierungen auf Hausstaubmilben und Wespengift. Diese Ergebnisse korrelieren mit einer Studie des Robert-Koch-Instituts, in der von 7.025 Teilnehmern 48,6% mind. eine Sensibilisierung in Form von spezifischem IgE bei 50 getesteten Einzelallergenen aufwiesen (Haftenberger et al., 2013). Auch wenn in der Studie die Inhalationsallergene die größte Sensibilisierungsrate mit einer Prävalenz von 18,1% zeigten, gehörte die Sensibilisierung gegen Wespengift zu den drei Einzelallergenen mit der größten Prävalenz in der deutschen Bevölkerung (Prävalenz 17,4%).

Da im Vergleich zu anderen aufgeführten Studien (s. Kap. 5.1.3) auch eine signifikante Unterscheidung von Kohorten bei geringer Kohortengröße möglich war, ist insb. die im Vergleich zu diesen Studien etwas weniger differente Charakterisierung der Kohorten mit dem Einschluss von Atopikern und Individuen mit Begleiterkrankung und Einnahme von Medikamenten als die Analyse von Atemwegsexhalat mittels Cyranose®320 beeinflussend anzunehmen.

5.3 Vergleichende Analyse mit der parallel durchgeführten Studie „Detektion einer Hymenopterengiftallergie durch eine elektronische Nase (eNose)“

Zeitgleich zur hier vorgestellten Studie wurden in der Allergieambulanz der Universitätsklinik Gießen und Marburg, Standort Marburg, Daten für eine Untersuchung erhoben, die die Ausatemluft gesunder Probanden mit der von Probanden mit einer Hymenopterengiftallergie (HA) mittels Cyranose®320 vergleicht. Die Daten, die in der parallel durchführten Studie ermittelt wurden (Richter, 2025), sollen kurz mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie vergleichend diskutiert werden.

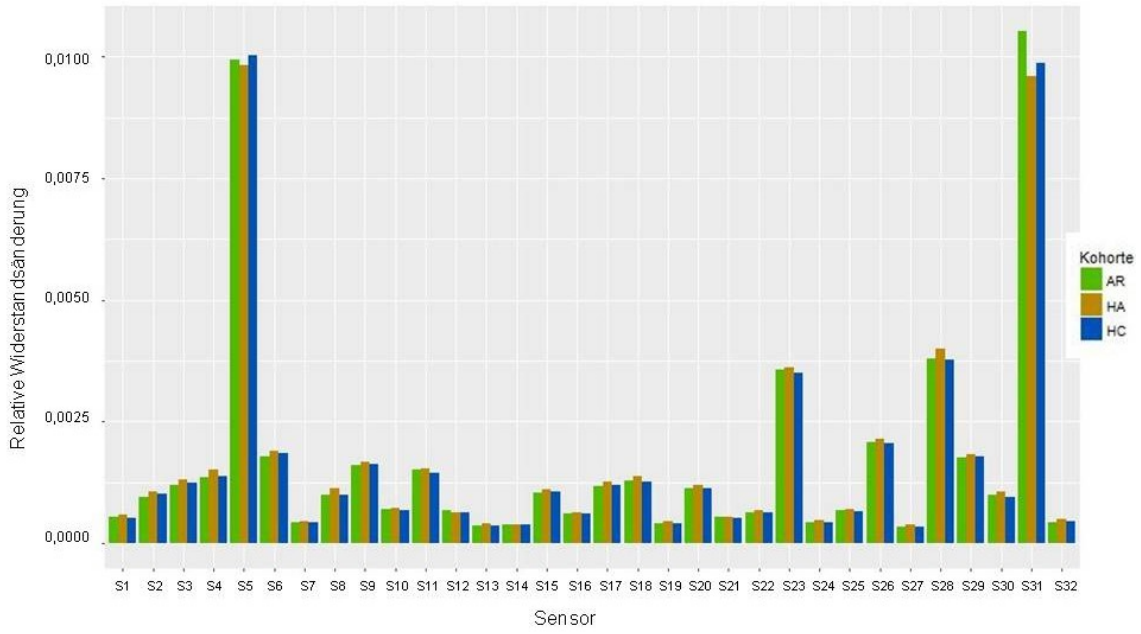

Abb. 29. *Breathprints* der unterschiedlichen Kohorten im Vergleich

Breathprints errechnet aus dem Median der unterschiedlichen Kohorten pro Sensor. x-Achse – Sensor 1 - 32. y-Achse – Widerstandsänderung ΔR/R.

AR = Patienten mit allergische Rhinitis, HA = Patienten mit Hymenopterengiftallergie, HC = engl.: *healthy controls* (gesunde Kontrollprobanden), S = Sensor

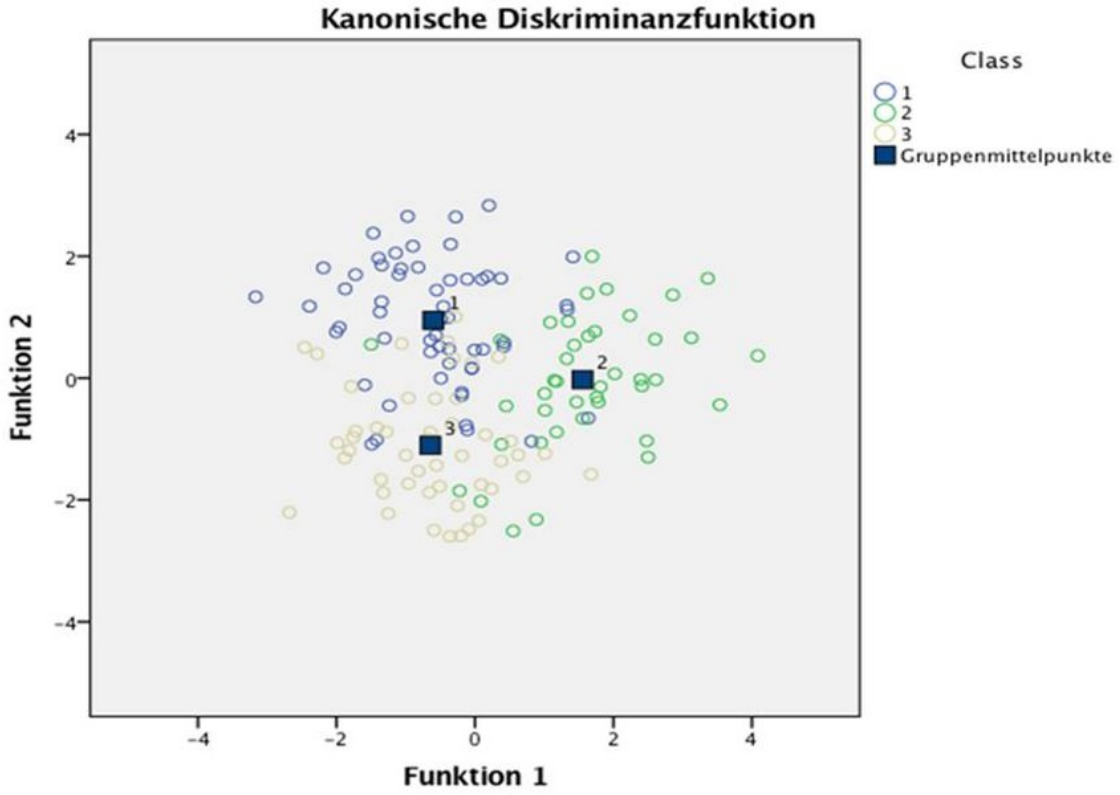

Abb. 28. Darstellung der Cyranose®320-Ergebnisse der unterschiedlichen Kohorten Funktion 1 und 2 errechnet aus der Linearen Diskriminanzanalyse des Datensatzes der Widerstandsänderung ΔR/R pro Sensor und Kohortenzugehörigkeit. Das blaue Quadrat symbolisiert jeweils die Gruppenmittelpunkte.
1 = engl.: *healthy controls* (gesunde Kontrollprobanden), 2 = Patienten mit allergischer Rhinitis, 3 = Patienten mit Hymenopterengiftallergie

Im Vergleich von Patienten mit einer HA mit HC ergab sich eine MD von 1,121 (CVV = 72%) und somit ein ähnlicher Wert wie beim Vergleich von Patienten mit einer AR und den HC. Die Sensitivität lag bei 81%, die Spezifität bei 75%. Beim Vergleich der allergischen Probanden untereinander, also von Allergikern mit einer HA mit denen mit einer AR, zeigten sich eine MD von 1,413 (CVV = 75%), eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 76%.
Demnach zeigte der Vergleich der drei Kohorten messbare Unterschiede, die jedoch jeweils als nicht signifikant zu werten sind. Mit einer MD von 1,413 ist der Abstand der Gruppenmittelpunkte der beiden Patientengruppen größer als der zwischen HC und Patienten mit AR (MD = 1,193) und der zwischen HC und Patienten mit HA (MD = 1,121). Somit ist die Separation der Pollen- von denen der Hymenopterengiftallergiker in diesem Vergleich die eindeutigste. Wurde in

Kap. 5.2.1 das spezifische IgE als Faktor diskutiert, der einen Einfluss auf die VOC-Analyse haben könnte, zeigte der Vergleich der drei Kohorten, Patienten mit AR, Patienten mit HA und HC, dass nicht nur spezifisches IgE an sich, sondern das spezifische IgE gegen ein bestimmtes Allergen die VOC-Analyse beeinflussen könnte, denn sowohl die Pollenallergiker als auch die Hymenopterengiftallergiker wiesen spezifisches IgE auf. Der Unterschied lag in den Allergenen. Die Kohorte der AR war durch spezifisches IgE gegen BPE und/ oder GPE gekennzeichnet, die Kohorte der HA hingegen durch spezifisches IgE gegen Bienen- und/ oder Wespengift. Sowohl bei bestimmten Majorallergenen der Hymenopterengifte als auch bei denen der Pollen handelt es sich um Proteine zwischen 16 kDalton (Da) und 34 kDa (vgl. Tab. 14).

Tab. 14. Auflistung der Majorallergene der Pollen beziehungsweise Hymenopteren (modifiziert nach Chapman, 2008)

k = kilo, Da= Dalton, atomare Masseneinheit

	Biochemischer Name	**Atomare Masse**
Api m 1 Majorallergen der Biene	Phospholipase A2	16 kDa
Ves v 1 Majorallergen der Wespe	Phospholipase A1B	34 kDa
Bet v 1 Majorallergen der Birke	Pflanzen-Pathogenese-verwandtes Protein	17 kDa
Phl p 1 Majorallergen des Lieschgras	Betaexpansin	27 kDa

Die Funktionen der Proteine unterscheiden sich jedoch, was ein Grund für die Unterschiede sein könnte.

Eine bessere Differenzierung der beiden Allergikergruppen anhand der Exhalate könnte unter Berücksichtigung der Höhe des spezifischen IgEs bzw. der klinischen Schweregrade möglich sein (s. auch Kap. 4.6.3).

Beim Vergleich der spezifischen IgE-Konzentrationen zwischen Hymenopterengift- und Pollenallergikern fällt auf, dass in beiden Gruppen mehr als die Hälfte der allergenspezifischen IgE-Serumwerte den CAP-Klassen 2 und 3 zuzuordnen ist. Es lässt sich allerdings kein substantieller Unterschied feststellen.

Tab. 15. Vergleich der Pollen- und Hymenopterengiftallergiker anhand der Höhe des spezifischen IgEs Dezimalzahl gibt den Wert in Prozent an.
AR = Probanden mit allergischer Rhinitis, CAP = engl.: *carrier-polymer-system* (Träger-Polymer-System), HA = Probanden mit Hymenopterengiftallergie

CAP-Klassen	AR	HA
CAP 0	13,3	12
CAP 1	13,3	0
CAP 2	26,6	44
CAP 3	46,6	38
CAP 4	0	6

Die Schweregrade der allergischen Reaktionen zu vergleichen ist nicht möglich, da sich die Einteilungen erheblich unterscheiden. Werden die Schweregrade der Pollenallergiker nach Rhinitis-Schweregraden eingeteilt (vgl. Kap. 1.4.3.1) und betreffen die organbezogene Symptomatik von Auge, Ohr, Nase, Lunge und Kopf, so werden die Schweregrade der Hymenopterengiftallergie in anaphylaktische Reaktionen unterschiedlichen Ausmaßes nach Ring und Meßmer eingeteilt.
Weitere Gründe für eine mögliche Unterscheidung der Patienten mittels VOC-Exhalatanalyse könnte die Tatsache sein, dass Pollenallergiker regelmäßig, nämlich jährlich ihrem Allergen ausgesetzt werden, während bis auf die Imker unter den Bienengiftallergikern dies bei Hymenopterengiftallergikern üblicherweise nicht der Fall ist.

5.4 Exhalatanalyse mittels Cyranose®320 in der Allergiediagnostik

Die AR wird mittels Anamnese, Haut-, Blut- und bei unklaren Befunden zusätzlich mittels Provokationstest diagnostiziert. Ein innovativer Test, der mittels VOC-Analyse der Ausatemluft ein sofortiges und weniger invasives, dennoch qualitativ gleichwertiges Ergebnis erzielen könnte, und der bestenfalls klarer zwischen Allergikern und lediglich sensibilisierten Menschen unterscheiden könnte, wäre ein vielversprechender Fortschritt in der Allergiediagnostik. Die vorgestellte VOC-Analyse mittels Cyranose®320 birgt jedoch einige Probleme, die derzeit die Implementierung in den klinischen Alltag noch erschweren. Um die Umgebungsluft gleich zu halten, müsste ein eigens für die Cyranose®320

etablierter Raum zur Verfügung stehen und die Bedienung der Cyranose®320 immer von derselben Person erfolgen, da von der jeweiligen Testperson interferierende VOCs ausgehen könnten. Es müsste zudem eine sehr hohe Compliance der Patienten vorausgesetzt werden, um Störfaktoren bestmöglich zu vermeiden, d.h. die Patienten müssten bspw. nüchtern sein und kein Deodorant oder Parfüm auftragen. Bei Vorliegen gewisser Komorbiditäten oder bei Nikotinkonsum wäre eine Diagnostik nicht möglich. Die technische Weiterentwicklung der Cyranose®320 vor einer Etablierung in den klinischen Alltag wäre daher sehr wünschenswert.

Allerdings erlauben die Ergebnisse der vorliegenden Studie aktuell keine klare Empfehlung eines Einsatzes der eNose in der allergologischen Diagnostik einer AR. Mit einer MD von 1,193 (CVV = 71,44%) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Kohorten der Patienten mit AR und der HC, auch wenn ein tendenzieller Unterschied vorliegt. Das Ausbleiben der Signifikanz ist am wahrscheinlichsten der noch nicht ausgereiften Methodik sowie der limitierten Patienten- und Probandenanzahl geschuldet.

Zur weiteren Beurteilung des Diagnosemittels Cyranose®320 sollten daher zunächst Studien mit größerer Fallzahl erfolgen. Eine besondere Beachtung verdienen zudem die Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer. Wurde in der vorliegenden Studie zunächst ein Setting gewählt, bei dem jeder potentielle Teilnehmer entsprechend der Anamnese und Pricktestung entweder in die Allergikerkohorte (beides positiv) oder in die Kohorte der HC eingeschlossen wurde, sind in einer anderen Studie (vgl. Dragonieri et al, 2019) die Ein-und Ausschlusskriterien besonders in Hinsicht auf Komorbiditäten, Atopie und Einnahme von Medikamenten strenger gewählt worden (s. Kap. 5.1.4). Es ist daher sehr gut möglich, dass die in dieser Studie erzielten signifikanten Ergebnisse im Vergleich von Pollenallergikern und HC durch die klarere Abgrenzung der beiden Kohorten bei Studieneinschluss gewonnen werden konnten (vgl. Dragonieri et al., 2019). Die klinische Alltagsrealität sieht jedoch oft anders aus.

Eine weitere Einschränkung eines möglichen klinischen Einsatzes der Cyranose®320 zur Diagnostik einer AR besteht darin, dass wie in Kap. 5.2 erläutert, viele klinisch gesunde Probanden eine IgE-Sensibilisierung aufweisen, was wiederum auch der klinischen Realität entspricht. Auch aus diesem Grund sind zunächst noch weitere Studien mit der Cyranose®320 mit großer Fallzahl

nötig, v.a. um die großen Varianzen im Kollektiv der HC besser untersuchen zu können.
Kann letzten Endes eine höhere Signifikanz bei der Unterscheidung unterschiedlicher Kollektive, bspw. durch die Analyse nur bestimmter für die Charakterisierung von Allergikern entscheidender VOCs, in weiteren Studien oder eine technische Verbesserung der Cyranose®320 erreicht werden, würde ein Einsatz dieses innovativen diagnostischen Tools die laborchemische IgE- bzw. Prick-Diagnostik ergänzen bzw. in manchen Fällen ggf. ersetzen, die insb. bei Urticaria factitia bzw. Einnahme von Kortison oder Antihistaminika und stark tätowierten Personen nicht möglich ist. In diesem Zusammenhang wird es interessant sein, ob zukünftige Studien in der Lage sind aufzuklären, welche VOCs ursächlich für den Unterschied zwischen HC und Patienten mit AR sind und damit wahrscheinlich erst einen Einsatz der eNose in der allergischen Routinediagnostik ermöglichen. Für solch eine Analyse ist eine Studie mittels MS-GC oder der IMS erforderlich. Sollte sich in weiteren Studien bestätigen, dass die Exhalatanalyse an das Vorhandensein und die Höhe von IgE im Serum geknüpft ist, ist die Exhalatanalyse jedoch nur ein weiteres Tool zur Erkennung einer Sensibilisierung und nicht wie erhofft eines zu Erkennung einer manifesten Allergie.

Die Frage, inwieweit die eNose Patienten mit einer AR identifizieren kann und ob diese Identifikation im Zusammenhang mit den spezifischen IgE-Werten steht, lässt sich in dieser Studie nicht vollends klären. Ebenso kann nicht vollständig geklärt werden, ob die eNose im zweiten Schritt Allergiker in unterschiedliche Schweregrade der Erkrankung einteilen kann und dadurch Therapieoptionen besser angepasst werden könnten. Diese Fragen wären ein Ansatz für größer angelegte Studien. Sollten durch solche Studien eine größere Spezifität und Sensitivität der eNose bei der Identifikation der AR erzielt werden, wäre die eNose im Rahmen der Allergiediagnostik als nicht-invasives Screening-Verfahren, das darüber hinaus sofortige Ergebnisse liefert, durchaus denkbar.

Zusammenfassung

Die allergische Rhinitis ist ein globales Gesundheitsproblem. Die Prävalenz der Erkrankung steigt stetig an. Eine frühe Diagnose der Erkrankung und anschließende adäquate Behandlung sind wichtig, um die Auswirkungen auf die Lebensqualität so gering wie möglich zu halten und den die allergische Rhinitis begleitenden Komorbiditäten, wie dem Asthma bronchiale, vorzubeugen. Die Diagnostik ist oft langwierig und teilweise nicht eindeutig.

In der vorliegenden Studie wurde mit der nicht-invasiven Analyse von volatilen organischen Substanzen in der Ausatemluft eine innovative Methode zur Diagnosestellung der allergischen Rhinitis untersucht.
Die Ausatemluft eines Studienkollektivs von 15 Patienten mit allergischer Rhinitis sowie einer Kontrollkohorte von 19 gesunden Probanden wurde mittels Cyranose®320 analysiert. Zuvor wurde eine laborchemische Bestimmung der Serumparameter, wie der Konzentration an Gesamt-Immunglobulin E und allergenspezifischem Immunglobulin E gegen Birkenpollen-, Gräserpollen- und Hausstaubmilbenextrakt sowie Wespen- und Bienengift, durchgeführt. Ferner erfolgte in der Allergikerkohorte ein Pricktest. Die Ergebnisse der Analyse der volatilen organischen Substanzen wurden mittels multivariater Analysemethoden ausgewertet. Dabei wurde eine Mahalanobis-Distanz von 1,96 als signifikant gewertet.

Im Vergleich der allergischen Kohorte mit den gesunden Kontrollprobanden wurde eine Mahalanobis-Distanz von 1,193 erzielt, so dass die beiden Gruppen, wenn auch nicht signifikant, diskriminiert werden konnten. Post hoc konnte in einer Analyse unter Berücksichtigung des spezifischen Immunglobulin E mit einer Mahalanobis-Distanz von 1,511 eine deutlich bessere Trennschärfe erreicht werden. Vergleiche anhand der klinischen Schweregrade und der Carrier-Polymer-System-Klassen des allergenspezifischen Immunglobulin E konnten teilweise signifikante Abgrenzungen der Gruppen erzielen.
Folglich zeigten die in dieser Studie untersuchten Kohorten einen tendenziellen Unterschied in den Ergebnissen der Analyse von volatilen organischen Sub-

stanzen der Ausatemluft mittels Cyranose®320. Weitere Untersuchungen mit größeren Probandenkollektiven könnten die Ergebnisgenauigkeit verbessern.

Summary

Allergic rhinitis is a global health problem. The prevalence of allergic rhinitis is constantly growing. An early diagnosis and an adequate therapy are important to ensure the quality of life is affected as little as possible and to prevent comorbidities such as bronchial asthma. The diagnostic investigation of allergic rhinitis is often lengthy and shows inconclusive results.

In the present study, a non-invasive analysis of volatile organic compounds in the exhalation air was shown to present an innovative method for diagnosing allergic rhinitis: the exhalation air of 15 patients suffering from allergic rhinitis and 19 healthy subjects was analyzed by Cyranose®320. Prior to this, a blood analysis was performed to determine the concentration of total Immunglobulin E and allergen-specific Immunglobulin E for birch pollen, timothy pollen, house dust mites, wasp venom and bee venom. Patients in the allergy cohort were also investigated by a skin prick test.

The results of the volatile organic compounds measurements were evaluated by multivariate analysis methods. A mahalanobis distance of 1.96 was rated as significant. A comparison of the allergy cohort and the healthy subjects, performed on the basis of clinical history and serological results, resuted in a mahalanobis distance of 1.193, allowing a non-significant separation of the cohorts. When considering the allergen-specific Immunglobulin E the cohorts could be distinguished even more precisely with a mahalanobis distance of 1,511. Comparing individuals on the basis of allergen-specific Immunglobulin E carrier-polymer-system-classes or severities of clinical symptoms a significant distinction between the groups could partially be made.

Thus, there was a trend for different exhalation air profiles of patients with allergic rhinitis and healthy controls analyzed by Cyranose®320. Further investigations with a larger sample size of patients and control subjects seem to be worthwhile to obtain more definite results.

Literaturverzeichnis

Actor, J. K. (2014). *Introductory Immunology*. Academic Press.

Adler, K., Hahn, H., Schad, D., Kaufmann, S.H.E., Schulz, T. F., Ulrichs, T., Suerbaum, S. (2009). *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*: Springer.

Amann, A. & Smith, D. (Eds.) (2005). *Breath analysis for clinical diagnosis and therapeutic monitoring*. World Scientific.

Amiry, S., Esmaiili, M., Alizadeh, M. (2017). Classification of adulterated honeys by multivariate analysis. *Food Chemistry*, *224, 390-397*. DOI: 10.1016/j.foodchem.2016.12.025.

Anhoej, C., Backer, V., Nolte, H. (2001). Diagnostic evaluation of grass- and birch-allergic patients with oral allergy syndrome. *Allergy*, *56*(6), 548-552. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2001.056006548.x.

Arastéh, K. & Baenkler, H.-W. (2009). *Duale Reihe*. *Innere Medizin* (2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage). Thieme.

Asher, M. I., Montefort, S., Björkstén, B., Lai, C. K. W., Strachan, D. P., Weiland, S. K., Williams, H. (2006). Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet (London, England)*, *368*(9537), 733–743. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0.

Bachert, C., Borchard, U., Wedi, B., Klimek, L., Rasp, G., Riechelmann, H., Schultze-Werninghaus, G., Wahn, U., Ring, J. (2006). Allergische Rhinokonjunktivitis. Leitlinie der DGAI in Abstimmung mit der DDG [Allergic rhinoconjunctivitis. Guidelines of the DGAI in association with the DDG]. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, *4*(3), 264-275. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2006.04349.x.

Banchereau, J., Briere, F., Caux, C., Davoust, J., Lebecque, S., Liu, Y. J., Pulendran, B., Palucka, K. (2000). Immunobiology of dendritic cells. *Annual Review of Immunology*, *18*, 767–811. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.767.

Baranska, A., Tigchelaar, E., Smolinska, A., Dallinga, J. W., Moonen, E. J. C., Dekens, J. A. M., Wijmenga, C., Zhernakova, A., van Schooten, F. J. (2013). Profile of volatile organic compounds in exhaled breath changes as a result of gluten-free diet. *Journal of Breath Research*, *7*(3), 37104. DOI: 10.1088/1752-7155/7/3/037104.

Baur, X. & Barbinova, L. (2007). Determination of Exhaled Nitric Oxide in Respiratory Diseases. *Deutsches Ärzteblatt*, *104(12)*, 790–796.

Behrendt, H., Becker, W. M., Fritzsche, C., Sliwa-Tomczok, W., Tomczok, J., Friedrichs, K. H., Ring, J. (1997). Air pollution and allergy: Experimental studies on modulation of allergen release from pollen by air pollutants. *International Archives of Allergy and Immunology*, *113(1-3)*, 69–74. DOI: 10.1159/000237511.

Bergmann, K.-C. & Ring, J. (Eds.) (2014). *History of allergy. Vol. 100*. Karger.

Bikov, A., Hernadi, M., Korosi, B. Z., Kunos, L., Zsamboki, G., Sutto, Z., Tarnoki A. D., Tarnoki, D. L., Losonczy, G., Horvath, I. (2014). Expiratory flow rate, breath hold and anatomic dead space influence electronic nose ability to detect lung cancer. *BMC Pulmonary Medicine*, *14*, 202. DOI: 10.1186/1471-2466-14-202.

Bikov, A., Hull, J. H., Kunos, L. (2016). Exhaled breath analysis, a simple tool to study the pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Sleep Medicine Reviews*, *27*, 1–8. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.07.005.

Binder, E., Holopainen, E., Malmberg, H., Salo, O. (1982). Anamnestic data in allergic rhinitis. *Allergy*, *37(6)*, 389–396. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1982.tb02317.x.

Blanchet, L., Smolinska, A., Baranska, A., Tigchelaar, E., Swertz, M., Zhernakova, A., Dallinga, J. W., Wijmenga, C., van Schooten, F. J. (2017). Factors that influence the volatile organic compound content in human breath. *Journal of Breath Research*, *11*(1), 16013. DOI: 10.1088/1752-7163/aa5cc5.

Boeker, P. (2014). On ‘Electronic Nose’ methodology. *Sensors and Actuators B: Chemical*, *204*, 2–17. DOI: 10.1016/j.snb.2014.07.087.

Bousquet, J., Khaltaev, N., Cruz, A. A., Denburg, J., Fokkens, W. J., Togias, A., Zuberbier, T., Baena-Cagnani, C. E., Canonica, G. W., van Weel, C.,Agache, I., Aït-Khaled, N., Bachert, C., Blaiss, M.S., Bonini, S., Boulet, L. P., Bousquet, P. J., Camargos, P., Carlsen, K.H., Chen, Y., Custovic, A. et al. (2008). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*, *63(86)*, 8–160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.

Bousquet, J., van Cauwenberge, P., Khaltaev, N. (2001). Allergic rhinitis and its impact on asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *108*(5), 147-334. DOI: 10.1067/mai.2001.118891.

Brigham, E. P. & West, N. E. (2015). Diagnosis of asthma: Diagnostic testing. *International Forum of Allergy & Rhinology*, *5(1)*, 27-30. DOI: 10.1002/alr.21597.

Buszewski, B., Kesy, M., Ligor, T., Amann, A. (2007). Human exhaled air analytics: Biomarkers of diseases. *Biomedical Chromatography*, *21*(6), 553–566. DOI: 10.1002/bmc.835.

Chapman, M. D. (2008). Allergen nomenclature. *Clinical Allergy and Immunology, 21*, 47-58.

Chapman, E. A., Thomas, P. S., Stone, E., Lewis, C., Yates, D. H. (2012). A breath test for malignant mesothelioma using an electronic nose. *The European Respiratory Journal*, *40*(2), 448–454. DOI: 10.1183/09031936.00040911.

Cicolella, A. (2008). Les composés organiques volatils (COV): Définition, classification et propriétés [Volatile Organic Compounds (VOC): definition, classification and properties]. *Revue des maladies respiratoires*, *25*(2), 155–163.

Codina, R. & Lockey, R. F. (2017). Pollen used to produce allergen extracts. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, *118(2)*, 148-153. DOI: 10.1016/j.anai.2016.02.005

D'Amato, G., Cecchi, L., Bonini, S., Nunes, C., Annesi-Maesano, I., Behrendt, H., Liccardi, G., Popov, T., van Cauwenberge, P. (2007). Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy*, *62*(9), 976–990. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01393.x.

Demoly, P., Allaert, F.-A., Lecasble, M., Bousquet, J. (2003). Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma). *Allergy*, *58*(7), 672–675. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2003.t01-1-00202.x.

Di Francesco, F., Fuoco, R., Trivella, M. G., Ceccarini, A. (2005). Breath analysis: Trends in techniques and clinical applications. *Microchemical Journal*, *79*(1-2), 405–410. DOI: 10.1016/j.microc.2004.10.008.

Domon, B. & Aebersold, R. (2006). Mass spectrometry and protein analysis. *Science (New York, N.Y.)*, *312*(5771), 212–217. DOI: 10.1126/science.1124619.

Dragonieri, S., Annema, J. T., Schot, R., van der Schee, M. P. C., Spanevello, A., Carratú, P., Resta, O., Rabe, K. F., Sterk, P. J. (2009). An electronic nose in the discrimination of patients with non-small cell lung cancer and COPD. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, *64*(2), 166–170. DOI: 10.1016/j.lungcan.2008.08.008.

Dragonieri, S., Brinkman, P., Mouw, E., Zwinderman, A. H., Carratú, P., Resta, O., Sterk, P. J., Jonkers, R. E. (2013). An electronic nose discriminates exhaled breath of patients with untreated pulmonary sarcoidosis from controls. *Respiratory Medicine*, *107*(7), 1073–1078. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.03.011.

Dragonieri, S., Quaranta, V. N., Carratu, P., Ranieri, T., Marra, L., D'Alba, G., Resta, O. (2016). An electronic nose may sniff out amyotrophic lateral sclerosis. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, *232*, 22–25. DOI: 10.1016/j.resp.2016.06.005.

Dragonieri, S., Quaranta, V. N., Carratu, P., Ranieri, T., Resta, O. (2016). Influence of age and gender on the profile of exhaled volatile organic compounds analyzed by an electronic nose. *Jornal Brasileiro De Pneumologia : Publicacao Oficial Da Sociedade Brasileira De Pneumologia E Tisilogia*, *42*(2), 143–145. DOI: 10.1590/S1806-37562015000000195.

Dragonieri, S., Quaranta, V.N., Carratu, P., Ranieri, T., Resta, O. (2019). Exhaled breath profiling by electronic nose enabled discrimination of allergic rhinitis and extrinsic asthma. *Biomarkers; 24(1)*:70-75. DOI: 10.1080/1354750X.2018.1508307

Dragonieri, S., Schot, R., Mertens, B. J. A., Le Cessie, S., Gauw, S. A., Spanevello, A., Resta, O., Willard, N. P., Vink, T. J., Rabe, K. F., Bel, E. H., Sterk, P. J. (2007). An electronic nose in the discrimination of patients with asthma and controls. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *120*(4), 856–862. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.05.043.

Dreborg, S. (1989). The skin prick test in the diagnosis of atopic allergy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *21*(4), 820–821. DOI: 10.1016/S0190-9622(89)70256-5.

Dressel, H., Hofbauer, J., Schierl, R., La Motte, D. de, Nowak, D., Jörres, R. A. (2009). Methodologische Faktoren bei der Messung von Ausatemproben mithilfe der elektronischen Nase Cyranose 320. *Pneumologie*, *63*(1). DOI: 10.1055/s-0029-1213920.

Dummer, J., Storer, M., Swanney, M., McEwan, M., Scott-Thomas, A., Bhandari, S., Epton, M. (2011). Analysis of biogenic volatile organic compounds in human health and disease. *Trends in Analytical Chemistry*, *30*(7), 960–967. DOI: 10.1016/j.trac.2011.03.011.

Dutta, R., Hines, E. L., Gardner, J. W., Boilot, P. (2002). Bacteria classification using Cyranose 320 electronic nose. *Biomedical Engineering Online*, *1*, 4.

Dweik, R. A. & Amann, A. (2008). Exhaled breath analysis: The new frontier in medical testing. *Journal of Breath Research*, *2*(3). DOI: 10.1088/1752-7163/2/3/030301.

Eifan, A. O. & Durham, S. R. (2016). Pathogenesis of rhinitis. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, *46*(9), 1139–1151. DOI: 10.1111/cea.12780.

Elfadaly, F. G., Garthwaite, P. H., Crawford, J. R. (2016). On point estimation of the abnormality of a Mahalanobis index. *Computational Statistics & Data Analysis*, *99*, 115–130. DOI: 10.1016/j.csda.2016.01.014.

Failla, M., Biondi, G., Provvidenza Pistorio, M., Gili, E., Mastruzzo, C., Vancheri, C., Crimi, N. (2006). Intranasal steroid reduces exhaled bronchial cysteinyl leukotrienes in allergic patients. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*; 36(3):325-30. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2006.02449.x

Failla, M., Crimi, N., Vancheri, C. (2007). Exhaled bronchial cysteinyl leukotrienes in allergic patients. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology; 7(1)*, 25-31. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328012c570

Fens, N., Zwinderman, A. H., van der Schee, M. P., Nijs, S. B. de, Dijkers, E., Roldaan, A. C., Cheung, D., Bel, E. H., Sterk, P. J. (2009). Exhaled breath profiling enables discrimination of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *180*(11), 1076–1082. DOI: 10.1164/rccm.200906-0939OC.

Ferguson, B. J. (2008). Environmental controls of allergies. *Otolaryngologic Clinics of North America*, *41*(2), 411-7, viii-ix. DOI: 10.1016/j.otc.2007.11.006.

Ferreira, F., Hawranek, T., Gruber, P., Wopfner, N., Mari, A. (2004). Allergic cross-reactivity: From gene to the clinic. *Allergy*, *59*(3), 243–267. DOI: 10.1046/j.1398-9995.2003.00407.x.

Fischer, S., Trefz, P., Bergmann, A., Steffens, M., Ziller, M., Miekisch, W., Schubert, J. S., Köhler, H., Reinhold, P. (2015). Physiological variability in volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath and released from faeces due to nutrition and somatic growth in a standardized caprine animal model. *Journal of Breath Research*, *9*(2), 27108. DOI: 10.1088/1752-7155/9/2/027108.

Florido, J. F., Delgado, P. G., San Pedro, B. S. de, Quiralte, J., Saavedra, J. M. de, Peralta, V., Valenzuela, L. R. (1999). High levels of Olea europaea pollen and relation with clinical findings. *International Archives of Allergy and Immunology*, *119*(2), 133–137. DOI: 10.1159/000024188.

Frei, T. & Leuschner, R. M. (2000). A change from grass pollen induced allergy to tree pollen induced allergy: 30 years of pollen observation in Switzerland. *Aerobiologia*, *16*(3/4), 407–416. DOI: 10.1023/A:1026532307090.

Gaida, A., Holz, O., Nell, C., Schuchardt, S., Lavae-Mokhtari, B., Kruse, L., Boas, U., Langejuergen, J., Allers, M., Zimmermann, S., Vogelmeier, C., Koczulla, A. R., Hohlfeld, J. M. (2016). A dual center study to compare breath volatile organic compounds from smokers and non-smokers with and without COPD. *Journal of Breath Research*, *10*(2), 26006. DOI: 10.1088/1752-7155/10/2/026006.

Gardner, J. W. & Bartlett, P. N. (1994). A brief history of electronic noses. *Sensors and Actuators B: Chemical*, *18*(1-3), 210–211. DOI: 10.1016/0925-4005(94)87085-3.

Gardner, J. W. & Vincent, T. A. (2016). Electronic Noses for Well-Being: Breath Analysis and Energy Expenditure. *Sensors (Basel, Switzerland)*, *16*(7). DOI: 10.3390/s16070947.

Gautier, C. & Charpin, D. (2017). Environmental triggers and avoidance in the management of asthma. *Journal of Asthma and Allergy*, *10*, 47–56. DOI: 10.2147/JAA.S121276.

Gleeson, M., Cripps, A. W., Hensley, M. J., Wlodarczyk, J. H., Henry, R. L., Clancy, R. L. (1996). A clinical evaluation in children of the Pharmacia ImmunoCAP system for inhalant allergens. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, *26*(6), 697–702. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1996.tb00596.x.

Glick, S., Gehrig, R., Eeftens, M. (2021) Multi-decade changes in pollen season onset, duration, and intensity: A concern for public health? *Science of the Total Environment, 781(*146382), 1-12, DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.146382

Gregory, C., Cifaldi, M., Tanner, L. A. (1999). Targeted intervention programs: Creating a customized practice model to improve the treatment of allergic rhinitis in a managed care population. *The American Journal of Managed Care*, *5*(4), 485–496.

Greiner, A. N., Hellings, P. W., Rotiroti, G., Scadding, G. K. (2011). Allergic rhinitis. *The Lancet*, *378*(9809), 2112–2122. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60130-X.

Greulich, T., Hattesohl, A., Grabisch, A., Koepke, J., Schmid, S., Noeske, S., Nell, C., Wencker, M., Jörres, R. A., Vogelmeier, C. F., Köhler, U., Koczulla, A. R. (2013). Detection of obstructive sleep apnoea by an electronic nose. *The European Respiratory Journal*, *42*(1), 145–155. DOI: 10.1183/09031936.00091712.

Haftenberger, M., Laußmann, D., Ellert, U., Kalcklösch, M., Langen, U., Schlaud, M., Schmitz, R., Thamm, M. (2013). Prävalenz von Sensibilisierungen gegen Inhalations- und Nahrungsmittelallergene: Ergebnisse der Studie

zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [Prevalence of sensitisation to aeraoallergens and food allergens: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, *56*(5-6), 687–697. DOI: 10.1007/s00103-012-1658-1.

Halken, S., Larenas-Linnemann, D., Roberts, G., Calderón, M. A., Angier, E., Pfaar, O., Ryan, D., Agache, I., Ansotegui, I. J., Arasi, S., Du Toit, G., Fernandez-Rivas, M., Geerth van Wijk, R., Jutel, M., Kleine-Tebbe, J., Lau, S., Matricardi, P. M., Pajno, G. B., Papadopoulos, N. G., Penagos, M. et al. (2017). EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatric Allergy and Immunology*, *28*(8), 728–745. DOI: 10.1111/pai.12807.

Hansanugrum, A. & Barringer, S. A. (2010). Effect of milk on the deodorization of malodorous breath after garlic ingestion. *Journal of Food Science*, *75*(6), C549-58. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2010.01715.x.

Hattesohl, A. D. M., Jörres, R. A., Dressel, H., Schmid, S., Vogelmeier, C., Greulich, T., Noeske, S., Bals, R., Koczulla, A. R. (2011). Discrimination between COPD patients with and without alpha 1-antitrypsin deficiency using an electronic nose. *Respirology (Carlton, Victoria)*, *16*(8), 1258–1264. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02047.x.

Heinzerling, L., Mari, A., Bergmann, K.-C., Bresciani, M., Burbach, G., Darsow, U., Durham, S., Fokkens, W., Gjomarkaj, M., Haahtela, T., Bom, A. T., Wöhrl, S., Maibach, H., Lockey, R. (2013). The skin prick test – European standards. *Clinical and Translational Allergy*, *3*(1), 1–10. DOI: 10.1186/2045-7022-3-3.

Herbig, J., Müller, M., Schallhart, S., Titzmann, T., Graus, M., Hansel, A. (2009). On-line breath analysis with PTR-TOF. *Journal of Breath Research*, *3*(2), 27004. DOI: 10.1088/1752-7155/3/2/027004.

Hof, H., Dörries, R., Geginat, G. (2009). *Duale Reihe*. *Medizinische Mikrobiologie: [Immunologie, Virologie, Bakteriologie, Mykologie, Parasitologie, klinische Infektiologie, Hygiene]* (4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage). Thieme.

Issar, M., Sahasranaman, S., Buchwald, P., Hochhaus, G. (2006). Differences in the glucocorticoid to progesterone receptor selectivity of inhaled glucocor-

ticoids. *The European Respiratory Journal*, *27*(3), 511–516. DOI: 10.1183/09031936.06.00060005.

Johnson, D. E. (1998). *Applied multivariate methods for data analysts*. Duxbury Press.

Kamysek, S., Fuchs, P., Schwoebel, H., Roesner, J. P., Kischkel, S., Wolter, K., Loeseken, C., Schubert, J. K., Miekisch, W. (2011). Drug detection in breath: effects of pulmonary blood flow and cardiac output on propofol exhalation. *Analytical and Bioanalytical Chemistry, 401(7)*, 2093-102. **DOI: 1**0.1007/s00216-011-5099-8

Klinke, R., Pape, H.-C., Silbernagl, S. (2005). *Physiologie* (5., komplett überarbeitete Auflage). Thieme.

Koczulla, A. R., Hattesohl, A., Biller, H., Hofbauer, J., Hohlfeld, J., Oeser, C., Gessner, C., Vogelmeier, C., Baumbach, J. I., Wirtz, H., Jörres, R. A. (2011). Krankheiten erriechen? Eine kurze Übersicht über elektronische Nasen [Smelling diseases? A short review on electronic noses]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, *65*(7), 401–405. DOI: 10.1055/s-0030-1256252.

Koczulla, R., Hattesohl, A., Biller, H., Hofbauer, J., Hohlfeld, J., Oeser, C., Wirtz, H., Jörres, R. A. (2011). Vergleich von vier baugleichen elektronischen Nasen und drei Messaufbauten [Comparison of four identical electronic noses and three measurement set-ups]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, *65*(8), 465–470. DOI: 10.1055/s-0030-1256280.

Koppmann, R. (2007). *Volatile Organic Compounds in the Atmosphere*. Blackwell Publishing Limited.

Lake, I. R., Jones, N. R., Agnew, M., Goodess, C. M., Giorgi, F., Hamaoui-Laguel, L., Semenov, M. A., Solomon, F., Storkey, J., Vautard, R., Epstein, M. M. (2017). Climate Change and Future Pollen Allergy in Europe. *Environmental Health Perspectives*, *125*(3), 385–391. DOI: 10.1289/EHP173.

Larsen, J. N., Broge, L., Jacobi, H. (2016). Allergy immunotherapy: The future of allergy treatment. *Drug Discovery Today*, *21*(1), 26–37. DOI: 10.1016/j.drudis.2015.07.010.

Lee, H., Ruane, D., Law, K., Ho, Y., Garg, A., Rahman, A., Esterházy, D., Cheong, C., Goljo, E., Sikora, A. G., Mucida, D., Chen, B. K., Govindraj, S.,

Breton, G., Mehandru, S. (2015). Phenotype and function of nasal dendritic cells. *Mucosal Immunology*, *8*(5), 1083–1098. DOI: 10.1038/mi.2014.135.

Lewis, N. S. (2004). Comparisons between mammalian and artificial olfaction based on arrays of carbon black-polymer composite vapor detectors. *Accounts of Chemical Research*, *37*(9), 663–672. DOI: 10.1021/ar030120m.

Libardoni, M., Stevens, P. T., Waite, J. H., Sacks, R. (2006). Analysis of human breath samples with a multi-bed sorption trap and comprehensive two-dimensional gas chromatography (GCxGC). *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, *842*(1), 13–21. DOI: 10.1016/j.jchromb.2006.05.008.

Lord, H., Yu, Y., Segal, A., Pawliszyn, J. (2002). Breath analysis and monitoring by membrane extraction with sorbent interface. *Analytical Chemistry*, *74*(21), 5650–5657. DOI: 10.1021/ac025863k.

Ma, W., Liu, X., Pawliszyn, J. (2006). Analysis of human breath with micro extraction techniques and continuous monitoring of carbon dioxide concentration. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, *385*(8), 1398–1408. DOI: 10.1007/s00216-006-0595-y.

Mansurova, M., Ebert, B. E., Blank, L. M., Ibáñez, A. J. (2018). A breath of information: The volatilome. *Current Genetics*, *64*(4), 959–964. DOI: 10.1007/s00294-017-0800-x.

Martin, U., Bryden, K., Devoy, M., Howarth, P. (1996). Increased levels of exhaled nitric oxide during nasal and oral breathing in subjects with seasonal rhinitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *97*(3), 768–772. DOI: 10.1016/s0091-6749(96)80154-0.

Martinez-Lozano Sinues, P., Tarokh, L., Li, X., Kohler, M., Brown, S. A., Zenobi, R., Dallmann, R. (2014). Circadian variation of the human metabolome captured by real-time breath analysis. *PloS One*, *9*(12), e114422. DOI: 10.1371/journal.pone.0114422.

McKenna, O. E., Asam, C., Araujo, G. R., Roulias, A., Goulart, L. R., Ferreira, F. (2016). How relevant is panallergen sensitization in the development of allergies? *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the Euro-*

pean Society of Pediatric Allergy and Immunology, *27*(6), 560–568. DOI: 10.1111/pai.12589.

Miekisch, W., Schubert, J. K., Noeldge-Schomburg, G. F. E. (2004). Diagnostic potential of breath analysis--focus on volatile organic compounds. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, *347*(1-2), 25–39. DOI: 10.1016/j.cccn.2004.04.023.

Mirondo, R. & Barringer, S. (2016). Deodorization of Garlic Breath by Foods, and the Role of Polyphenol Oxidase and Phenolic Compounds. *Journal of Food Science*, *81*(10), C2425-C2430. DOI: 10.1111/1750-3841.13439.

Möbs, C., Ipsen, H., Mayer, L., Slotosch, C., Petersen, A., Würtzen, P. A., Hertl, M., Pfützner, W. (2012). Birch pollen immunotherapy results in long-term loss of Bet v 1-specific TH2 responses, transient TR1 activation, and synthesis of IgE-blocking antibodies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology, 130(5)*, 1108-1116.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.056

Mohamed, E. I., Bruno, E., Linder, R., Alessandrini, M., Di Girolamo, A., Pöppl, S. J., Lorenzo, A. de (2003). A novel method for diagnosing chronic rhinosinusitis based on an electronic nose. *Anales Otorrinolaringologicos Ibero-Americanos*, *30*(5), 447–457.

Montuschi, P., Mores, N., Trové, A., Mondino, C., & Barnes, P. J. (2013). The electronic nose in respiratory medicine. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, *85*(1), 72–84. DOI: 10.1159/000340044

Mortuaire, G., Michel, J., Papon, J. F., Malard, O., Ebbo, D., Crampette, L., Jankowski, R., Coste, A., Serrano, E. (2017). Specific immunotherapy in allergic rhinitis. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, *134*(4), 253–258. DOI: 10.1016/j.anorl.2017.06.005.

Murphy, K. M. & Weaver, C. (2018). *Janeway Immunologie (9. Auflage)*. Springer.

Oczenski, W. (2017). *Atmen - Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik* (10., überarbeitete und erweiterte Auflage). Thieme.

Otto, M. (2016). *Chemometrics: Statistics and Computer Application in Analytical Chemistry* (3. Auflage). Wiley-VCH Verlag.

Ozdemir, C., Kucuksezer, U. C., Akdis, M., Akdis, C. A. (2011). Mechanisms of immunotherapy to wasp and bee venom. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, *41*(9), 1226–1234. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03812.x.

Paglia, G. & Astarita, G. (2017). Metabolomics and lipidomics using traveling-wave ion mobility mass spectrometry. *Nature Protocols*, *12*(4), 797–813. DOI: 10.1038/nprot.2017.013.

Peeters, M. (1998). Urea breath test: A diagnostic tool in the management of Helicobacter pylori-related gastrointestinal diseases. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, *61*(3), 332–335.

Petersson, J. & Glenny, R. W. (2014). Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. *The European Respiratory Journal*, *44*(4), 1023–1041. DOI: 10.1183/09031936.00037014.

Phillips, M., Herrera, J., Krishnan, S., Zain, M., Greenberg, J., Cataneo, R. N. (1999). Variation in volatile organic compounds in the breath of normal humans. *Journal of Chromatography. B, Biomedical Sciences and Applications*, *729*(1-2), 75–88. DOI: 10.1016/s0378-4347(99)00127-9.

Platts-Mills, T. A. E. (2015). The allergy epidemics: 1870-2010. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *136*(1), 3–13. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.03.048.

Plewig, G., Ruzicka, T., Kaufmann, R., Hertl, M. (Eds.) (2018). *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie* (7., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage). Springer.

Pomés, A., Chruszcz, M., Gustchina, A., Wlodawer, A. (2015). Interfaces between allergen structure and diagnosis: Know your epitopes. *Current Allergy and Asthma Reports*, *15*(8), 506. DOI: 10.1007/s11882-014-0506-9.

Ramachandran, M. & Aronson, J. K. (2011). John Bostock's first description of hayfever. *Journal of the Royal Society of Medicine*, *104*(6), 237–240. DOI: 10.1258/jrsm.2010.10k056.

Richter, M. (2025). Detektion einer Hymenopterenallergie durch eine elektronische Nase (eNose). (Unveröffentlichte Dissertation). Philipps-Universität Marburg.

Ring, J., Krämer, U., Schäfer, T., Behrendt, H. (2001). Why are allergies increasing? *Current Opinion in Immunology*, *13*(6), 701–708. DOI: 10.1016/S0952-7915(01)00282-5..

Ring, J., Bachert, C., Bauer, C.-P., Czech, W. (Eds.) (2010). *Weißbuch Allergie in Deutschland* (3., überarbeitete und erweiterte Auflage). Springer.

Risby, T. H. & Solga, S. F. (2006). Current status of clinical breath analysis. *Applied Physics B*, *85*(2-3), 421–426. DOI: 10.1007/s00340-006-2280-4.

Robertson, H. T. (2015). Dead space: The physiology of wasted ventilation. *The European Respiratory Journal*, *45*(6), 1704–1716. DOI: 10.1183/09031936.00137614.

Saranz, R. J., Lozano, N. A., Lozano, A., Alegre, G., Robredo, P., Visconti, P., Cruz, Á. A. (2022). Relationship between exhaled nitric oxide and biomarkers of atopy in children and adolescents with allergic rhinitis. *Acta Otorrinolaringologica Espanola (English Edition),* 73(5), 286-291. DOI: 10.1016/j.otoeng.2021.06.005

Schubert, J. K., Spittler, K. H., Braun, G., Geiger, K., Guttmann, J. (2001). CO(2)-controlled sampling of alveolar gas in mechanically ventilated patients. *Journal of Applied Physiology*, *90*(2), 486–492. DOI: 10.1152/jappl.2001.90.2.486.

Schulz, S., & Dickschat, J. S. (2007). Bacterial volatiles: The smell of small organisms. *Natural Product Reports*, *24*(4), 814–842. DOI: 10.1039/b507392h

Scott, S. M., James, D., Ali, Z. (2006). Data analysis for electronic nose systems. *Microchimica Acta*, *156*(3-4), 183–207. DOI: 10.1007/s00604-006-0623-9.

Settipane, R. A., Peters, A. T., Borish, L. (2013). Chapter 17: Immunomodulation of allergic sinonasal disease. *American Journal of Rhinology & Allergy*, *27(1)*, 59-62. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3930.

Shamji, M. H. & Durham, S. R. (2017). Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *140*(6), 1485–1498. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.10.010.

Small, P. & Kim, H. (2011). Allergic rhinitis. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, *7(1)*, 3. DOI: 10.1186/1710-1492-7-S1-S3.

Tang, Z., Liu, Y., Duan, Y. (2015). Breath analysis: Technical developments and challenges in the monitoring of human exposure to volatile organic compounds. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, *1002*, 285–299. DOI: 10.1016/j.jchromb.2015.08.041.

Tarnoki, D. L., Bikov, A., Tarnoki, A. D., Lazar, Z., Szilagyi, B. K., Korosi, B. Z., Horvath, T., Littvay, L., Losonczy, G., Horvath, I. (2014). Lack of heritability of exhaled volatile compound pattern: An electronic nose twin study. *Journal of Breath Research*, *8(1)*, 16001. DOI: 10.1088/1752-7155/8/1/016001.

Trautmann, A. & Kleine-Tebbe, J. (2018). *Allergologie in Klinik und Praxis: Allergene - Diagnostik - Therapie* (3., vollständig überarbeitete Auflage). Thieme.

Trefz, P., Schmidt, M., Oertel, P., Obermeier, J., Brock, B., Kamysek, S., Dunkl, J., Zimmermann, R., Schubert, J. K., Miekisch, W. (2013). Continuous real time breath gas monitoring in the clinical environment by proton-transfer-reaction-time-of-flight-mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, *85(21)*, 10321–10329. DOI: 10.1021/ac402298v.

van de Kant, K. D., van der Sande, L. J., Jöbsis, Q., van Schayck, O. C., Dompeling, E. (2012). Clinical use of exhaled volatile organic compounds in pulmonary diseases: a systematic review. *Respiratory Research, 13(1)*, 117. DOI: 10.1186/1465-9921-13-117

Wallace, D. V., Dykewicz, M. S., Bernstein, D. I., Blessing-Moore, J., Cox, L., Khan, D. A., Lang, D. M., Nicklas, R. A., Oppenheimer, J., Portnoy, J. M., Randolph, C. C., Schuller, D., Spector, S. L., Tilles, S. A. (2008). The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *122*(2), 1-84. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.

Wang, C., Li, E., Xu, G., Wang, H., Gong, Y., Li, P., Liu, S., He, Y. (2009). Determination of fentanyl in human breath by solid-phase microextraction and

gas chromatography–mass spectrometry. *Microchemical Journal*, *91*(2), 149–152. DOI: 10.1016/j.microc.2008.09.002.

Wüthrich, B., Schindler, C., Leuenberger, P., Ackermann-Liebrich, U. (1995). Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *International Archives of Allergy and Immunology*, *106*(2), 149–156. DOI: 10.1159/000236836.

Yanagibashi, T., Satoh, M., Nagai, Y., Koike, M., Takatsu, K. (2017). Allergic diseases: From bench to clinic - Contribution of the discovery of interleukin-5. *Cytokine*, *98,* 59–70. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.11.011.

Zagórska, W., Grzela, K., Kulus, M., Sobczyński, M., Grzela, T. (2014). Nitric oxide, IL-6 and IL-13 are increased in the exhaled breath condensates of children with allergic rhinitis. *Acta Paediatrica, 103(4)*, e148-53. DOI: 10.1111/apa.12547

Anhang

	KLINIK FÜR DERMATOLOGIE UND ALLERGOLOGIE UNIVERSITÄTSKLINIKUM Giessen und Marburg GmbH Standort Marburg	Allergie-Zentrum Hessen	**FB_ AZH - Pricktestung Inhalative Allergene**	**FB 3.2.2.1.1 Rev. 10**

Datum: ..... Arzt: .....
(Unterschrift)

Name:
Vorname:
Geb. am:
pid:
Etikett

Einnahme anti-allergischer Medikamente

☐ nein ☐ ja, was: .....

wann zuletzt: .....

Pricktestung Inhalative Allergene

(Messung des längsten Quaddeldurchmessers nach 15 Min. in mm, ≥ 3 = positive Reaktion)

Nr.	*Code*	*Testsubstanz*	*Prick*	*Spez. IgE*
1		Histamin		
2		NaCl		
3	SQ 108	Birke		
4	SQ 113	Hasel		
5	SQ 106	Erle		
6	N 117	Esche		
7	SQ 299	Gräsermischung		
8	N 132	Platane		
9	SQ 360	Brennnessel		
10	SQ 312	Beifuss		
11	N302	Ambrosia		
12	N 342	Spitzwegerich		
13	N 417	Cladosporium herb		
14	N 402	Alternaria alternata		
15	N 405	Aspergillus fumigatus		
16	SQ 503	Derm. pt.		
17	SQ 504	Derm far		
18	SQ 553	Hundehaare/ -schuppen		
19	SQ 555	Katzenhaare/ -schuppen		

Nr.	*Code*	*Testsubstanz*	*Prick*	*Spez. IgE*
		Gegebenenfalls:		
	N 138	Eiche		
	N 134	Pappel		
	N 115	Buche		
	N 356	Brennnessel		
	N 322	Gänsefuß		
	N 351	Löwenzahn		
	N 433	Penicillium notatum		
	N 422	Mucor mucedo		
	N 523	Hühnerfedern		
	N 554	Kaninchenhaar		
	N 557	Meerschweinchenhaar		
	N 563	Hamster		
	N 556	Rinderhaar		
	SQ552	Pferdehaar		
	N 524	Wellensittich		
	N 521	Entenfedern		
	N 522	Gänsefedern		

Zusätzliche Untersuchungen: ☐ Gesamt IgE ☐ Tryptase ☐ NPT: ☐ KPT

☐ _____, ☐ _____, ☐ _____

Durchgeführt von: .....

Erstellt: 04.01.2010	**Geprüft:** 02.01.2018	**Freigabe:** 02.01.2018
Gez. **T. Reitter, S. Wagenknecht**	Gez. Dr. S. Mühlenbein	Gez. Prof. Dr. W. Pfützner

Rohdatentabelle Anamnese

Frühjahr = Februar – April; Sommer = Mai/Juni – Juli/ August

Proband	Jahreszeit der Symptomatik	Klinischer Schweregrad
P001	Sommer	2
P002	Frühjahr	2
P003	Frühjahr	3
P004	Sommer	2
P005	Frühjahr	2
P006	Sommer	3
P007	Sommer	2
P008	Sommer	1
P009	Frühjahr	2
P010	Frühjahr	2
P011	Sommer	2
P012	Sommer	1
P013	Sommer	1
P014	Frühjahr	2
P015	Frühjahr	2

Ergebnistabelle Pricktest, Serum-IgE

BPE = Birkenpollenextrakt, GPE = Gräserpollenextrakt, Ig = Immunglobulin, k = kilo, x 10^3, l = Liter, m = a) mili, (x 10^{-3}), b) Meter, NaCl = Natriumchlorid, U = engl.: *Unified atomic mass unit* (atomare Masseneinheit)**,** UA = engl.: *allergenspecific Unified atomic mass unit* (allergenspezfische atomare Masseneinheit)

	Pricktest				**Serum-IgE**		
Proband	**Histamin** [mm]	**NaCl** [mm]	**Birke** [mm]	**Gräser** [mm]	**Gesamt IgE** [kU/l]	**IgE gegen BPE** [kUA/l]	**IgE gegen GPE** [kUA/l]
P001	6	0	5	7	165	7,78	1,61
P002	4	0	3	5	76,5	0,06	0,54
P003	4	0	0	4	229	0,12	0,41
P004	8	0	0	4	5,07	0	0,13
P005	6	0	6	5	83,5	4,37	0,11
P006	5	0	5	5	54,5	0,73	1,8

P007	5	0	4	4	26,5	0,07	1,44
P008	6	0	0	6	56,8	0,01	0,26
P009	8	0	10	0	52,4	4,77	0,04
P010	8	0	8	7	439	3,26	6,11
P011	8	0	0	8	82,5	0,08	6,85
P012	7	0	0	5	58,4	0,01	3,75
P013	7	0	0	7	41,8	0,01	2,27
P014	9	0	7	0	18,6	1,19	0,01
P015	5	0	6	12	41,1	2,17	7,31
G001					51,1	0	0,01
G002					< 2	0,01	0
G003					5,72	0	0,43
G004					32,8	0	0,2
G005					49,4	0	0,08
G006					23,2	0,15	0,09
G007					21,1	0,01	0,01
G008					27,3	0,01	0,01
G009					56,6	0,05	0,13
G010					182	0,03	0,18
G011					82,8	0,01	0,02
G012					53,9	0	0
G013					29,1	0,02	0,03
G014					5,85	0	0
G015					219	12,8	18
G016					34,2	0,02	0,01
G017					32,3	0	0,01
G018					17,3	0	0,01
G019					18,2	0	0,01

Verzeichnis akademischer Lehrer

Marburg:

Adamkiewicz, Bartsch, Bauer, Baum, Becker A., Becker S., Bender, Best, Bette, Brehm, Burchert, Cetin, Czubayko, Daut, Decher, del Rey, Dettmeyer, Dodel, Donner-Banzhoff, Engenhart-Cabilic, Fendrich, Feuser, Fritz, Görg, Gress, Grote, Grundmann, Hertl, Hildebrandt, Hoffmann, Hoyer, Jaques, Jerrentrup, Kalder, Kann, Kanngießer, Kill, Kinscherf, Koczulla, Köhler, König, Klose, Kühnert, Leonhardt, Lill, Lohoff, Mahnken, Maier, Maisner, Milani, Moll, Müller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Obermayr, Oberwinkler, Oertel, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Pankuweit, Peterlein, Pfützner, Plant, Preisig-Müller, Reese, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Ries, Ruchholtz, Sahmland, Schäfer, Schieffer, Schmeck, Schratt, Schu, Schulze, Schütz, Seifart, Seitz, Sekundo, Sevinc, Steiniger, Steinkamp, Tackenberg, Thieme, Timmermann, Timmesfeld, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Weihe, Westermann, Wilhelm B., Wilhelm C., Wittig, Worzfeld, Wrocklage, Wulf, Zemlin

Darmstadt:

Bernhard, Pfisterer, Podda, Riegel, Schimanski, Schreyer, Werner, Woeste

Grabs (CH):

Bürkle, Crippa, Rohner

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Erstellung dieser Arbeit unterstützt und begleitet haben:
Zunächst geht mein Dank an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. Wolfgang Pfützner für die Vergabe des interessanten Themas, die fachlichen Anregungen sowie das entgegengebrachte Vertrauen.
Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Dr. Christian Möbs, der mir geduldig alle aufkommenden Fragen beantwortete und für jedes Problem eine Lösung wusste. Damit hat er einen großen Anteil an dieser Arbeit. Ein weiterer gesonderter Dank geht an Herr Dr. Dr. Tobias Böselt, der mir bei der Auswertung der Daten der Cyranose®320 mit Rat und Tat zur Seite stand und an Ursula Boas, die mich in das Arbeiten mit der Cyranose®320 eingeleitet hat und stets für Rückfragen zur Verfügung stand.
Ebenfalls danke ich dem Team des Allergiezentrums Hessen des Universitätsklinikums Marburg für die tatkräftige Unterstützung beim Rekrutieren der Probanden und die Hilfestellung bei der Organisation und den Blutentnahmen. Hier danke ich vor allem Gudrun Bromm, Nicole Radtke und Sabine Weimar. Zudem bedanke ich mich bei Claudia Happel für die Hilfe im immunserologischen Labor.
Ein großer Dank geht weiterhin an die Probanden dieser Studie.

Abschließend geht ein ganz besonderer Dank an meine Freunde und Familie (Danke Maria!). Ihr habt mich durch die nicht immer leichte Zeit während der Anfertigung der Promotionsarbeit begleitet, mich allzeit unterstützt und motiviert, wenn es mir selbst schwer fiel.