



(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: A 1974/2000  
(22) Anmeldetag: 23.11.2000  
(42) Beginn der Patentedauer: 15.04.2003  
(45) Ausgabetag: 25.11.2003

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **A61B 10/00**

(56) Entgegenhaltungen:

"DIE WIENER PROVOKATIONS KAMMER (VIENNA CHALLENGE CHAMBER; VCC)", ZEITSCHRIFT 'MED-REPORT' NR. A6/24, JAHRGANG, WIEN, AUGUST 2000, SEITE 6, "EXPOSURE CHAMBER FOR ALLERGEN CHALLENGE", S.M. RONBORG, ALLERGY, VOL. 51, NO. 1, JAN. 96, PP. 82-88

(73) Patentinhaber:

HORAK FRIEDRICH DR.  
A-3052 INNERMANZING, NIEDERÖSTERREICH (AT).

## (54) ALLERGIE-TESTKAMMER

(57) Die Erfindung betrifft eine Allergie-Testkammer, mit zumindest einem Einlaß zur Zufuhr von allergenfreier Luft, insbesondere Frischluft, in das Kammerinnere, die sich dadurch auszeichnet, daß der zumindest eine Einlaß für allergenfreie Luft mit einer Luftstrom-Verteilungseinrichtung versehen ist und daß die Allergie-Testkammer weiters zumindest einen Einlaß für Allergen-Testpartikel, wie z.B. Pflanzenpollen oder Milbenkot, und zumindest einen Auslaß zur Absaugung von mit Allergen-Testpartikeln beladener Luft aus dem Kammerinneren aufweist, wobei der Auslaß von den Einlässen für allergenfreie Luft und Allergen-Testpartikel beabstandet ist. Durch dieses Durchzugs-Prinzip, d.h. Einbringen der Luft in die Kammer, Vermischen mit einer definierten Menge an Allergenen und Absaugen der mit Allergenen beladenen Luft an anderer Stelle der Kammer, kann eine gegenüber den bekannten Allergie-Testkammern, bei denen die Zirkulation von mit Allergenen beladenen Luft in der Testkammer verwendet wurde, wesentlich verbesserte Gleichförmigkeit der Verteilung der Allergen-Partikel in der Testkammer erzielt werden.

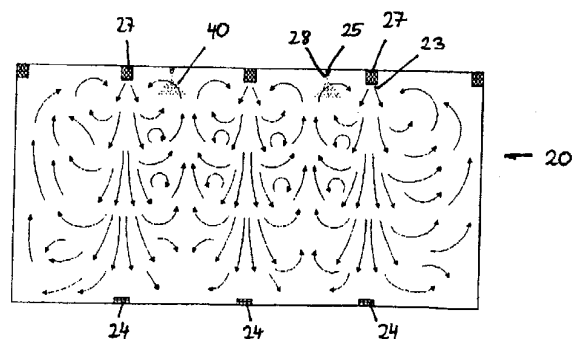


Fig. 4

Die Erfindung betrifft eine Allergie-Testkammer, mit zumindest einem Einlaß zur Zufuhr von allergenfreier Luft, insbesondere Frischluft, in das Kammerinnere.

### Hintergrund der Erfindung

5 Die Wirksamkeit einer Antiallergenbehandlung kann nur dann objektiv beurteilt werden, wenn allergische Patienten unter der natürlichen Belastung eines spezifischen Allergens, wie Graspollen, beobachtet werden. Die mögliche Nutzung der Daten, die im Rahmen einer solchen unter Umweltbedingungen durchgeführten klinischen Studie erhalten wurden, ist aufgrund der extremen Schwankung der Allergenkonzentration in der Luft stark eingeschränkt. Sie ändert sich nicht nur  
10 von Region zu Region, wie in Fig. 1 anhand der Graspollenkonzentration in Europa vom 10. Juni 2000 dargestellt, wobei die dunklen Flächen eine hohe Konzentration und die hellen Flächen eine niedrige Pollenkonzentration repräsentieren, von Jahr zu Jahr und innerhalb einer Jahreszeit (siehe Fig. 2, die saisonale Schwankungen und den Durchschnitt über 20 Jahre in der Graspollenzahl zeigt), sondern auch im Verlauf eines Tages und ganz wesentlich mit dem Abstand vom  
15 Boden. Darüber hinaus unterscheiden sich die Reaktionen von Patienten auf Allergene in der Luft aufgrund einer Priming-Wirkung und anderer Phänomene von eher sekundärer Natur deutlich im Verlauf einer Jahreszeit. Diese Probleme treten in subjektiv tolerierbaren Symptomen, wie Konjunktivitis, deutlicher zu Tage, weniger bei Rhinitis und selten in schweren Anfällen, wie Asthma.

Ein weiteres Problem ist die konsistente Aufzeichnung über einen Zeitraum einiger Tage, wie  
20 sie beinahe nur durch eine subjektive Bewertung der Symptome erfolgen kann. Die Zuverlässigkeit der Dokumentation in von Patienten geführten Tagebüchern nimmt mit jedem Untersuchungstag ab. Um statistisches Material zu erhalten, das in Untersuchungen für die Dosis-Findung, Wirksamkeit oder Wirkungsdauer verwendet werden kann, sind eine große Zahl von Patienten und lange Beobachtungszeiträume notwendig. Jedoch können eine niedrige Pollenzahl und viele andere  
25 Umweltfaktoren bei Untersuchungen im Feld zu unerwartet insignifikanten Ergebnissen führen.

Daher ist es notwendig, eine Lösung für klinische Versuche mit Patienten mit Pollen- und Hausstaubmilbenallergien zu finden, die Feldversuchen nahe kommen, nicht aber deren Nachteile aufweisen.

### Stand der Technik

30 Zur Zeit sind Tests in Allergen-Testkammern unwiderrprochen als "Golden Standard" bekannt, mit dem sich die oben angeführten Probleme überwinden lassen (Cartier A., et al.: "Guidelines for bronchoprovocation on the investigation of occupational asthma", Report of the Subcommittee on Provocation for Occupational Asthma. J Allergy Clin Immunol 1989, 84:823-829); Melillo G.: "Euro-  
35 pean Academy of Allergy and Clinical Immunology - Provocation tests with allergens", Allergy 1997, Suppl. 35,52:1-35). Diese Kammern ermöglichen Test mit der Inhalation von Allergenen unter kontrollierten Bedingungen, die natürlicher Belastung nahe kommen und weiters präzise und umfassende Ergebnisse für jeden Patienten garantieren. Da eine Allergen-Testkammer genaue Untersuchungen ermöglicht, während sie eine große Anzahl numerischer Daten hervorbringt,  
40 ermöglicht sie es dem Forscher, statistisch signifikante Ergebnisse mit einer weit geringeren Anzahl von Patienten zu erhalten, als in einem Feldversuch notwendig wäre.

Die bisher weitest entwickelte Allergie-Testkammer besteht aus einem gegenüber Außenluft verschließbaren Raum, in dem eine Anzahl von Ventilatoren aufgestellt ist, die die Raumluft waagrecht im Raum zirkulieren lassen. Allergene, wie z.B. Graspollen oder Milbenkot, werden in die  
45 Raumluft eingebracht, indem eine oder mehrere Schalen mit einer vorbestimmten Menge an Allergenen vor jeweiligen Ventilatoren aufgestellt werden und durch den Luftzug des Ventilators verwirbelt werden. Der solcherart erreichten relativ ungleichmäßigen Verteilung der Allergene über den Raum versucht man in Tests dadurch zu begegnen, daß die Versuchspersonen angewiesen sind, in regelmäßigen zeitlichen Abständen ihre Plätze im Raum zu wechseln.

50 Es wäre wünschenswert, eine Allergie-Testkammer zur Verfügung zu haben, die eine wesentlich verbesserte Gleichförmigkeit der Allergenbeladung der Luft im Raum garantiert und so die Objektivierbarkeit und Wiederholbarkeit von Tests mit Versuchspersonen weiter verbessert.

### Erfindungsgemäße Lösung

55 Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch Fortbildung der eingangs genannten Allergie-

Testkammer auf solche Weise gelöst, daß der zumindest eine Einlaß für allergenfreie Luft mit einer an sich bekannten Luftstrom-Verteilungseinrichtung versehen ist und daß die Allergie-Testkammer weiters zumindest einen Einlaß für Allergen-Testpartikel, wie z.B. Pflanzenpollen oder Milbenkot, und zumindest einen an sich bekannten Auslaß zur Absaugung von mit Allergen-Testpartikeln beladener Luft aus dem Kammerinneren aufweist, wobei der Auslaß von den Einlässen für allergenfreie Luft und Allergen-Testpartikel in an sich bekannter Weise beabstandet ist. Es hat sich überraschenderweise gezeigt, daß die Abkehr vom bekannten und oben beschriebenen Prinzip der Zirkulation von mit Allergenen beladenen Luft in der Testkammer zugunsten eines Durchzugs-Prinzips, bei der die Luft in die Kammer eingebracht, mit einer definierten Menge an Allergenen vermischt und die mit Allergenen beladene Luft an anderer Stelle der Kammer wieder abgesaugt wird, zu einer gegenüber dem Stand der Technik wesentlich verbesserten Gleichförmigkeit der Verteilung der Allergen-Partikel in der Testkammer führt, wie weiter unten anhand eines Diagramms näher erläutert.

Eine Vorläufer-Version der erfindungsgemäßen Allergie-Testkammer wurde in der Zeitschrift 'Med-Report' Nr. A6 /24. Jahrgang, Wien, August 2000, Seite 6, „Die Wiener Provokations Kammer (Vienna Challenge Chamber; VCC)“, vorgestellt, wobei erwähnt wurde, daß die Kammer hermetisch abgeschlossen ist, über eine eigene Klimaanlage verfügt, die Lufttemperatur und relative Luftfeuchtigkeit steuert, und die Allergenzufuhr zur Zuluft kontinuierlich erfolgt. Es wird auch erwähnt, dass durch spezielle Luftleitsysteme eine homogene Allergenverteilung erreicht wird. Konkrete bauliche Merkmale sind dieser Veröffentlichung jedoch nicht zu entnehmen, insbesondere sind die erfindungsgemäßen Merkmale nicht offenbart.

Auch die im Artikel „Exposure chamber for allergen challenge“ von S.M. Ronborg in Allergy, Vol.51, No.1, Jan.96, pp. 82-88 gezeigte Allergie-Testkammer erlaubt es die Menge der Symptome an Testpersonen induzierenden Allergene unter kontrollierten Umweltbedingungen zu messen, welche als luftdichtes Zelt aus transparentem Polyethylen aufgebaut ist. Der Luftstrom in das Innere des Zeltes wird dabei durch einen variablen Einlaß-Ventilator mit einem Mikropore-Filter gesteuert, während die überschüssige Luft über einen räumlich vom Einlaß getrennten Auslaß mit einem variablen Luft-Probennehmer austreten kann. Allergene und Spurenstoffe gelangen im Gegensatz zur erfindungsgemäßen Lösung als flüssige Aerosole (Tröpfchen) über einen mit dem Einlaß verbundenen Zerstäuber in die Atmosphäre des Meßzeltes. Die Meßproben werden sowohl aus einem Filter im Auslaß als auch von Innenwänden des Zeltes durch feuchtes Abwischen einer vorbestimmten Fläche entnommen. Aus dem beim Wischvorgang verwendeten Gewebe kann Flüssigkeit für die Analyse wiedergewonnen werden. Im Inneren der Kammer angeordnete Meßgeräte zur Messung der Aerosol-Konzentration der Luft sind allerdings keine vorgesehen.

Eine baulich leicht zu verwirklichende Ausführungsform der Erfindung ist dadurch gekennzeichnet, daß der zumindest eine Einlaß für allergenfreie Luft ein Luftzufuhrrohr mit einer Vielzahl von Durchgangsöffnungen in der Rohrwand umfaßt.

Um eine ausgezeichnet gleichmäßige Verteilung und gegebenenfalls Verwirbelung bzw. Erzeugung einer turbulenten Strömung der Luft in der Allergie-Testkammer zu erreichen, kann vorgesehen sein, die Luftstrom-Verteilungseinrichtung mit in verschiedene Richtungen gerichteten Luftdüsen, vorzugsweise Kugeldüsen, zu versehen. Alternativ dazu kann die Luftstrom-Verteilungseinrichtung Ablenkbleche oder Luftverteiler-Kämme umfassen.

Die Einlässe zur Zufuhr von Allergen-Testpartikeln und von allergenfreier Luft sind bevorzugt voneinander beabstandet, können allerdings in einer anderen Ausführungsform auch ineinander integriert sein, wenn für geeignete Strömungspfade der Luft um die Einlässe zur Zufuhr der Testpartikel gesorgt ist.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Allergie-Testkammer sind die Einlässe zur Zufuhr von Allergen-Testpartikeln und von allergenfreier Luft in der Decke der Kammer und/oder in zumindest einer Seitenwand der Kammer in Deckennähe angeordnet und ist der zumindest eine Auslaß zur Absaugung von mit Allergen-Testpartikeln beladener Luft im Boden der Kammer und/oder in zumindest einer Seitenwand der Kammer in Bodennähe angeordnet.

Um für beste Luftgüte in der Kammer zu sorgen ist es zweckmäßig, in den Strömungsweg der allergenfreien Luft in die Kammer zumindest ein Mehrschicht- Filtersystem zur Reduzierung von Schadstoffen zwischenschalten.

Allergen-Testpartikel neigen bei erhöhter Luftfeuchtigkeit zur Verklumpung. Damit solche

Verklumpungen nicht die klinischen Tests beeinflussen, ist es zweckmäßig eine Vorrichtung zur Deagglomeration der in die Kammer einzubringenden Allergenpartikel vorzusehen.

Um das weitere Ziel eines halb- oder vollautomatischen Betriebs der Allergie-Testkammer zu erreichen, ist gemäß der Erfindung bevorzugt eine Vorrichtung zur automatischen Dosierung von Allergen-Testpartikeln und ihrer kontinuierlichen oder intermittierenden Beförderung in die Kammer vorgesehen, wobei zur Beförderung der Partikel vorzugsweise Druck- oder Unterdrucksysteme dienen. Die Vorrichtung zur automatischen Dosierung kann Mikro-Schneckenförderer, Mikro-Zahnradförderer, Mikro-Archimedes-Schraubenförderer, Mikro-Rotations-Siebscheiben, Zentrifugalselektion, elektromagnetische oder elektrostatische Dosierfelder umfassen. Ein halbautomatischer Betrieb kann unter Einsatz von Mikro-Dosierlöffeln realisiert werden.

Um eine besonders gleichmäßige Einbringung der Allergen-Testpartikel in die Allergie-Testkammer zu gewährleisten, ist an den zumindest einen Einlaß für Allergen-Testpartikel ein Partikel-Verteiler anschließbar, wobei der Partikel-Verteiler vorzugsweise so anbringbar ist, daß die Allergen-Testpartikel an den Punkten mit Strömungsinterferenz Null der allergenbeladenen Luft eingebracht werden. Eine bevorzugte Ausführungsform eines Partikel-Verteilers weist einen Körper mit einer Axialbohrung und sich von der Axialbohrung zur Außenperipherie des Verteilers erstreckende Radialbohrungen auf. Alternativ dazu kann der Partikelverteiler einen Körper mit gerichteten kammartigen Austrittsöffnungen aufweisen. Weiters ist es zweckmäßig, wenn der Partikel-Verteiler eine Prallplatte nahe dem Einlaß für Allergen-Testpartikel aufweist, wobei die Allergen-Testpartikel mittels Druckluft durch den Einlaß befördert werden.

Um für die klinischen Tests vorgegebene und reproduzierbare Luftbedingungen zu schaffen, ist in einer Ausführungsform der Erfindung ein Klimamodul zur Steuerung von Klimaparametern wie Temperatur, Feuchtigkeit, Luftumsatz etc. der in das Kammerinnere zugeführten allergenfreien Luft vorgesehen, wobei das Klimamodul vorzugsweise über einen Echtzeit-Regelkreis zur Steuerung der Parameter verfügt.

Damit der Austritt von Allergen-Testpartikeln durch Öffnungen in der Allergie-Testkammer, wie z.B. Türen oder Durchreichöffnungen verhindert wird, ist der barometrische Druck in der Kammer gegenüber dem barometrischen Druck außerhalb der Kammer reduziert. Die Druckdifferenz beträgt vorzugsweise 10 - 200 Pa.

Die erfindungsgemäße Allergie-Testkammer weist bevorzugt zumindest ein Meßgerät zur Identifizierung repräsentativer Parameter der eingebrachten Allergen-Testpartikeln auf. Dabei können Meßgeräte zur Messung der Partikel-Konzentration der Luft im Kammerinneren vorgesehen sein. Zur Messung der individuellen Allergen-Belastung sollte für jede Versuchsperson in der Kammer zumindest ein Meßgerät bereitgestellt werden. Bevorzugt ist weiters zumindest ein Partikel-Sammelgerät zur Kumulierung der über eine Zeiteinheit eingebrachten absoluten Partikel-Menge zwecks anschließender Analyse essentieller Allergenparameter vorgesehen.

Die Erfindung wird nun anhand eines nicht einschränkenden Ausführungsbeispiels näher erläutert. In den Zeichnungen zeigen Fig. 1 die Graspollenkonzentration in Europa vom 10. Juni 2000, wobei dunklere Flächen höhere Konzentrationen darstellen, Fig. 2 die saisonale Schwankung und den Durchschnitt über 20 Jahre in der Graspollenzahl, Fig. 3 einen Grundriß der Testkammer und des sie umgebenden Arbeitsraums, Fig. 4 einen Aufriß der Testkammer, Fig. 5 die Verteilung der Pollen-Beladung in einer Höhe von 1,5 m in der erfindungsgemäßen Testkammer, Fig. 6 die Schwankung der Pollen-Beladung während einer 6 h dauernden Testsitzung in der Testkammer, Fig. 7 eine perspektivische Darstellung einer erfindungsgemäßen Belüftungsleiste mit Kugeldüsen, Figuren 8a und 8b einen erfindungsgemäßen Partikel-Verteiler in Längs- und Querschnitt, Fig. 9 ein Diagramm der Schwankung der Graspollenzahl während 4 h im Feld und in der erfindungsgemäßen Testkammer, und Fig. 10 ein Diagramm von Aufzeichnungen des subjektiven Augen-Juckens von Testpersonen im Feld und der erfindungsgemäßen Testkammer.

#### 50 Aufbau der Kammer

Die erfindungsgemäße Allergen-Testkammer 20 (im folgenden auch als VCC für "Vienna Challenge Chamber" abgekürzt) ist ein abgeschlossenes System, das mit Innenraum-Luft befüllt ist. Mit ihrer Länge von 5,25 m und Breite von 2,60 m umfasst die VCC eine Fläche von 13,65 m<sup>2</sup>, und bei einer durchschnittlichen Höhe von 2,70 m hat sie ein Volumen von etwa 37,20 m<sup>3</sup>. Die Allergen-Testkammer 20 ist in Fig. 3 gemeinsam mit dem anschließenden Arbeitsbereich 30 im Grundriß

dargestellt und in Fig. 4 im Aufriß zu sehen. In die VCC 20 gelangt man durch eine 1,30 m<sup>2</sup> große Luftschleuse 21 mit Pollen-Abstreifmatten bzw. einem "Sumpf" am Boden. In der Kammer 20 finden bis zu vierzehn Patienten Platz, die gleichzeitig für mehrere Stunden (üblicherweise 2 bis 8 h, unter Berücksichtigung des Versuchsziels) unter kontrollierten und reproduzierbaren Bedingungen getestet werden können. Vier Fenster 22 zwischen der Kammer 20 und dem umgebenden Arbeitsbereich 30 ermöglichen die konstante Beobachtung und Untersuchung bzw. Befragung der getesteten Patienten. Die Zahlen (1) bis (10) bezeichnen Untersuchungs- bzw. Testplätze, von denen sich die Plätze (1) bis (8) im Arbeitsbereich 30 und die Plätze (9) und (10) in der Testkammer 20 befinden. Glatte Aluminium-Oberflächen, Antistatik-Maßnahmen und regelmäßige gründliche Reinigung zwischen den Testsitzungen verringern die Allergen-Anhaftung, die zu unregelmäßigen Allergenkonzentrationen führen könnte.

### Belüftung

Ein automatisches Luftzufuhrsystem in die Kammer garantiert permanente und gleichmäßige Klimatisierung. Die Temperatur, üblicherweise in einem Bereich von 24 bis 26 °C, wird online (alle 5 s) an vier verschiedenen Stellen der Kammer 20 in einer Höhe von 2,2 m aufgezeichnet, ebenso wie die relative Luftfeuchtigkeit, die üblicherweise in einem Bereich von 4 bis 45 % gehalten wird. Eine stabile Temperatur wird ca. 15 min nach dem Beginn der Testsitzung erreicht, wobei es nur eine Schwankung im Bereich von 0,5 °C und 1,5 % Feuchtigkeit gibt. Weiters wird die CO<sub>2</sub>-Konzentration online (alle 5 s) an einem einzigen Punkt 0,5 m über dem Boden aufgezeichnet. Die CO<sub>2</sub>-Konzentration wird während der gesamten Testsitzung unabhängig von der Anzahl getesteter Patienten und der Testdauer im Bereich von 0,1 % gehalten. Allergenfreie Luft wird durch 384 Einlässe 23 in der Decke in die Kammer 20 geblasen, was zu einer konstanten und leicht turbulenten Luftströmung führt, wie in Fig. 4 dargestellt. Die 384, in Fig. 4 symbolisch dargestellten Einlässe 23 werden durch Kugeldüsen 26 gebildet (siehe Fig. 7), die in der Wand eines Luftzufuhrrohr 27 montiert sind. Die Kugeldüsen sind in verschiedene Richtungen gerichtet, die für die turbulente Strömung sorgen. Die turbulente Luftströmung wiederum führt zu homogener Allergen-Testpartikel-Verteilung in der Kammer. Verbrauchte Luft wird durch sechs Auslässe 24 nahe dem Boden abgesaugt. Die zugeführte Frischluftmenge wird in Bezug auf die Anzahl an Patienten in der Testkammer kalibriert. Um zu garantieren, dass keine Luft aus der Testkammer den Arbeitsbereich oder andere Teile des Gebäudes kontaminiert, wird der Druck innerhalb der Kammer etwa 60 Pa niedriger als außerhalb gehalten.

### Allergen-Verteilung in der Kammer

Um Allergen-Testpartikel in die Kammer 20 einzubringen, sind gesonderte Kreisläufe vorgesehen, in denen vorbestimmte Mengen an Allergenpartikeln 40 mittels Druckluft durch Einlässe 25 in die Kammer 20 eingeblasen werden. Für jedes unterschiedliche Allergen (d.h. Graspollen, Birkenpollen, Hausstaubmilben-Faeces etc.) ist ein eigenes Zufuhrsystem installiert, um Kontamination verschiedener Allergene zu vermeiden. Echte Hausstaubmilben-Faeces oder Pollenkörner werden automatisch vom äußeren Arbeitsbereich 30 in die Kammer 20 zugeführt. Zuerst erfolgt eine Ansaugung des Allergens in den Kreislauf durch Vakuum, dann wird das jeweilige Allergen unter Druck an die Kammer abgegeben. Der Ausstoß der Allergen-Testpartikel in die Kammer erfolgt mittels spezieller Partikel-Verteiler 28, (unten unter Bezugnahme auf Fig. 8a und 8b näher erläutert), die an den zwei voneinander beabstandeten Einlässen 25 für Allergen-Partikel, zwischen denen ein Luftverteilerrohr 27 angeordnet ist, angebracht sind (siehe Fig. 4). Diese Partikel-Verteiler 28 und die konstant regulierte, leicht turbulente Luftströmung in der Kammer garantieren eine homogene Dispersion des Allergens in der Luft. Es kann eine langsame und kontinuierliche Sedimentation der Allergenteilchen beibehalten werden. Die Sedimentationsrate beträgt etwa 1 m/min bezogen auf Graspollen-Allergen. Gleichzeitige Messung in drei Höhen und an neun verschiedenen Punkten in jeder Höhe der Kammer (unter Verwendung von modifizierten Burkhard-Pollenfallen) zeigen die hohe Beständigkeit der Allergen-Dispersion (Fig. 5). Die Allergen-Beladung ist innerhalb eines langfristigen Tests über mehrere Stunden innerhalb einer Standardabweichung von nur  $\approx 5\%$  konstant (Fig. 6).

Der Partikel-Verteiler 28 gemäß den Figuren 8a und 8b weist einen zylindrischen Körper 28a mit einer Axialbohrung 28b auf, die am oberen Ende erweitert und mit einer Gewindebohrung 28d

versehen ist, um sie auf einen Einlaß 25 aufzuschrauben. Am unteren Ende des Körpers 28a erstrecken sich Radialbohrungen 28c von der Axialbohrung 28b nach außen. Allergene werden mittels Druckluft (typisch 3 bar) durch die Axialbohrung und dann durch die Radialbohrungen ins Kammerinnere geblasen, wo sie sich im Luftstrom verteilen.

5

#### **Luft-Probennahme**

Die Allergen-Beladung der Luft in der Kammer wird während einer Testsitzung auf verschiedene Arten überwacht: Für Routineverfahren wird ein modifizierter Burkhard-Objektträger-Sampler für kontinuierliche volumetrische Aufzeichnungen der Anzahl an Allergen-Teilchen (d.h. Pollenkörner oder Hausstaubmilben-Faeces) pro m<sup>3</sup> Luft in 5 min-Intervallen verwendet. Bei einer Strömung von 8 m<sup>3</sup>/min (der Strömung, die online von einem Thermo-Anemometer FV A645-TH3, der Fa. Alamo, Holzkirchen, DE aufgezeichnet wird), wird der Sampler zugeführt und der mit Kleber beschichtete Objektträger freigelegt. Der Objektträger wird alle 5 min gewechselt und entweder automatisch in einem Lichtmikroskop (z.B. von Olympus, Hamburg, DE) mit Hilfe von Digitalbildanalyse analysiert, oder die Teilchen werden von einem Biologen gezählt. Im Gegensatz zu üblicherweise eingesetzten Probentechniken wird die Strömung der Falle automatisch mit einem Thermo-Anemometer in kurzen Intervallen von 5 s überwacht, und die Berichte werden als Tabellen und Diagramme ausgedruckt. Das gewährleistet eine präzise Auswertung der Objektträger und Berechnung des Allergens in der Luft.

Um den tatsächlichen Allergengehalt der Luft zu überwachen (d.h. ng des zugeführten Haupt-Allergens), wird ein Zyklon-Sampler verwendet, um die Allergen-Teilchen der Luft für spätere Berechnung der Haupt-Allergenkonzentration anzusammeln. Immunochemische Analyse erfolgt mit einem im Handel erhältlichen ALK Indoor Allergen Analysis Kit<sup>®</sup> für ELISA-Technik nach den Anweisungen des Herstellers. Schließlich kann mit Laser-Nephelometrie die Anzahl an Teilchen in der Luft kontinuierlich gemessen werden.

25

#### **Validierung der Allergen-Beladung**

Zur Validierung des Konzeptes muss die VCC mit dem herkömmlichen Test durch Augen-Reizung (OCT) bzw. dem weitverbreiteten Test durch Nasen-Reizung (NCT) und der Urgebungs-Reizsituation (ECS) verglichen werden, wie sie in Feldversuchen oder Park-Versuchen zu finden ist.

Die beim OCT und NCT verwendete Allergen-Quelle ist ein standardisiertes Allergen-Präparat, üblicherweise ein Dialysat von Pollenmaterial oder Hausstaubmilben-Allergen. Für die VCC werden native Pollenkörner oder native Hausstaubmilben-Faeces verwendet, die beide von Allergon (Göteborg, Schweden), stammen. Bei ECS sind ebenfalls native Pollenkörner bzw. native Hausstaubmilben-Faecespartikel die Allergen-Quelle. Für die Allergen-Aufbringung bei OCT und NCT wird ein Tropfer oder Vernebler verwendet. Die Einwirkzeit ist sehr kurz (nur wenige Minuten, je nach Tränen-, Nies- und Blinzel-Aktivität. In der VCC und im ECS werden native Teilchen durch die Luft als Aeroplankton abgegeben. Die Einwirkzeit beträgt sowohl bei der VCC als auch im ECS einige Stunden. Es gibt keinen Unterschied im verwendeten Allergen, der Anwendungsweise und der Einwirkdauer zwischen der VCC und dem ECS. Es gibt jedoch einen deutlichen Unterschied zwischen OCT/NCT und ECS bzw. VCC.

Das Ziel der VCC-Technik besteht darin, der Feldsituation so nahe wie möglich zu kommen. Daher werden Allergen-Konzentrationen in Bezug auf die Feldsituation gewählt:

45

#### **Untersuchungen mit Pollen-Allergenen:**

Untersuchungen mit Patienten, die an saisonaler allergischer Konjunktivitis und/oder saisonaler allergischer Rhinitis leiden, erfordern eine Allergen-Reizung mit Pollen. Für die VCC werden ein Graspollen-Modell und ein Birkenpollen-Modell gewählt (wobei Dactylis Glomerata-Pollenkörner oder Betula Alba-Pollenkörner verwendet werden), da es sich dabei um die häufigsten Allergen-Quellen in Österreich handelt. Bei Feld-Reiz-Untersuchungen sind die Patienten einer großen Vielzahl verschiedener Pollenkonzentrationen im Freien ausgesetzt. Beim Korrelieren der Pollenkonzentration in der Luft und der Symptome des Patienten muss für einen durchschnittlich sensibilisierten Patienten ein Schwellenwert von 250 Pollenkörnern pro m<sup>3</sup> Luft angenommen werden. Es wurde auch eine Dosis-abhängige Intensität der Symptome im Bereich zwischen 500 und 2.500

55

Graspollenkörnern pro  $\text{m}^3$  nachgewiesen. Wenn die verschiedenen Daten der Pollenkonzentration verglichen werden, muss berücksichtigt werden, dass die "Pollen-Warndienste" ihre Daten in einer Höhe von 15 m ermitteln und sich nur auf den Tagesdurchschnitt beziehen. Die Konzentrationen in Bodennähe (1,5 m) sind jedoch viel höher. Das gilt auch für die Spitzenwerte, die viel höher als der Tagesdurchschnitt sind, der auch die fehlende Reizung während der Nacht mitumfasst. Man muss den Tagesdurchschnitt mit 11 bis 26 multiplizieren, um die Differenz zwischen den Daten aus einer Höhe von 1,5 m und den in 15 m erhaltenen auszugleichen. So entspricht die Konzentration von 2.000 Graspollen pro  $\text{m}^3$  dem Durchschnitt von 75 bis 180 Pollen pro  $\text{m}^3$ , gemessen mit einer Pollenfalle in einer Höhe von 15 m.

Bei Feld-Reizungs-Untersuchungen sind Patienten einigen hundert bis mehreren tausend Pollenkörnern pro  $\text{m}^3$  Luft ausgesetzt. Eine Konzentration von etwa 2.000 Pollenkörnern pro  $\text{m}^3$  Luft ist während der Pollenperiode für mehrere Stunden am Tag sehr wahrscheinlich. Daher ist die bei der VCC verwendete Konzentration üblicherweise 2.000 Pollenkörpern pro  $\text{m}^3$  Luft, stabil für den gesamten Reizungs-Zeitraum und in jeder Sitzung reproduzierbar. Höhere Konzentrationen erhöhen das Risiko von Bronchial-Anfällen bei allergischen Patienten. Wenn das Untersuchungsprotokoll eine mäßigere Pollen-Reizung erfordert, kann in der VCC eine Konzentration von 1.500 Körnern oder noch weniger verwendet werden.

#### Nachweis der Konsistenz bei OCT - ECS - VCC

Um die Konsistenz der klinischen Ergebnisse in verschiedenen Reizungs-Moden zu untersuchen, wurden Testpatienten für 4 h in der VCC mit einer Graspollen-Belastung von 2.000 Körnern/ $\text{m}^3$  getestet. Am Ende der Testsitzung wurde ein OCT durchgeführt, wobei eine Graspollen-Allergenlösung verwendet wurde (500 BU, ALK - Abello, Dänemark). Zwei Monate später wurde die Untersuchung mit denselben Patienten wiederholt, wobei jedoch anstelle der VCC das Park-Modell als ECS verwendet wurde. Wieder wurde ein abschließender OCT durchgeführt, um die Konsistenz nachzuweisen.

Die Schwankung der Pollenzahl in der VCC und ECS wird in Fig. 9 gezeigt. Die Konzentrationen stimmen in beiden Untersuchungen überein, jedoch ist die Schwankung in der ECS viel ausgeprägter. Subjektive Symptome, die alle 15 min aufgezeichnet werden, sind in der ECS und der VCC sowie in beiden End-OCT vergleichbar (Fig. 10; subjektives Augen-Jucken). Die Gefäßreaktion der Bindehaut wurde unter Verwendung von Bindehaut-Digitalabbildung überwacht. Bilder wurden vor der Testsitzung, nach 4 Stunden ECS bzw. VCC und nach dem OCT gemacht. Es bestand hohe Übereinstimmung zwischen der ECS und der VCC, auch sogar zwischen dem OCT, der ECS und der VCC.

Um die Konsistenz der Ergebnisse nachzuweisen, kann am Ende einer Testsitzung in der VCC eine OCT/NCT durchgeführt werden. Neben der Bestätigung der VCC-Sitzung hat diese Vorgangsweise einen weiteren Vorteil: Es ist möglich, die Reizungs-Stärke mit dem OCT/NCT ohne Risiko am Ende einer langfristigen Reizung zu erhöhen, um zu verifizieren, ob das untersuchte Arzneimittel noch aktiv ist. Eine Erhöhung der Pollenkonzentration auf mehr als 2.000 Körner pro  $\text{m}^3$  in der VCC würde zu einem höheren Risiko von Bronchialanfällen führen.

Es wurden weitere Untersuchungen an Patienten durch OCT/NCT sowie VCC und ECS durchgeführt. Alle Ergebnisse stimmten überein, was belegt, dass die Ergebnisse von Reizungs-Versuchen in der VCC im Allgemeinen mit Feldbeobachtungen der gleichen Anzahl von Patienten bei einem natürlichen und saisonalen Einwirken vergleichbar sind. Wie erwartet, erlaubt die VCC aufgrund der Menge an Berechnungswerkzeugen präzisere und subtilere Ergebnisse als Untersuchungen im Feld.

#### Untersuchungen mit Hausstaubmilben-Allergenen:

Untersuchungen mit Patienten, die an ganzjähriger allergischer Konjunktivitis und/oder ganzjähriger allergischer Rhinitis leiden, erfordern in Hinblick darauf, dass die spezifische Sensibilisierung für Hausstaubmilben-Allergene zu belegen ist, einen Allergen-Test mit Hausstaubmilben. Für die VCC wird ein Modell gewählt, bei dem die Faeces von Dermatophagoides Pteronyssinus verwendet werden, da dies die häufigste Quelle von Hausstaubmilben-Allergie in Österreich ist.

Üblicherweise wird der Allergen-Gehalt eines Raums durch Teppich- und Bodestaub-Proben definiert, jedoch gelangen Hausstaubmilben-Allergene auch in die Luft, und die Konzentration der

Allergene in der Luft ist von grundlegendem Interesse für den sensibilisierten Patienten. Berichte über die Hausstaubmilben-Allergenkonzentration in der Luft sind in der Literatur rar. Sakaguchi et al. "Measurement of allergens associated with dust mite allergy", Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1989, 90, Seiten 190-193 haben in verschiedenen Haushalten Konzentrationen zwischen 0,03 und 30 ng pro m<sup>3</sup> festgestellt. Der Anmelder konnte feststellen, dass der Schwellenwert für den durchschnittlichen sensibilisierten Patienten 10 ng beträgt; von einer Konzentration von 130 ng aufwärts muss man mit einer erhöhten Neigung zu Bronchialanfällen rechnen.

Bei natürlichem Einwirken ist der mittlere Durchmesser von Teilchen, die Hausstaubmilben-Allergen enthalten, etwa 20 µm groß. Diese Teilchen sind jedoch nicht stabil, sie zerfallen in mehrere kleinere Teilchen mit einer Größe von 5 µm oder noch weniger. Daher ist es nicht möglich, die Allergen-Beladung zu berechnen, indem nur die Teilchen pro m<sup>3</sup> Luft gezählt werden (wie es bei Pollen-Allergenen möglich ist), ohne dass gleichzeitig immunochemische Analyse durchgeführt wird, wie zuvor beschrieben.

### Erhalt klinischer Ergebnisse

Während der Reizung in der Kammer werden die Patienten wiederholt in kurzen Intervallen (üblicherweise 15 oder 30 min) untersucht. Um optimale Daten zu erhalten, werden nicht nur subjektive Symptome registriert, sondern auch objektive Daten gewonnen. Die subjektiven Symptome werden online von den Patienten selbst in eine Datenbank eingegeben. Tests der Lungenfunktion, Nasenfunktion, Produktion von Nasensekret usw. werden von einem Assistenten durchgeführt und bewertet, der die Ergebnisse ebenfalls in die Datenbank eingibt. Jede einzelne Untersuchung muss innerhalb einer Minute durchgeführt werden, um einen vollständigen Untersuchungsdurchgang eines jeden Patienten innerhalb von 15 min zu gewährleisten.

### Schlussfolgerung

Beim Vergleich von Ergebnissen der herkömmlichen Reizungs-Tests, Feld-Untersuchungen und der VCC werden übereinstimmende Ergebnisse festgestellt, aber die Reproduzierbarkeit fällt fraglos zugunsten der VCC aus. Umfassende klinische Untersuchungen konnten die Qualität der VCC beim Testen zahlreicher antiallergener Verbindungen bewiesen.

## PATENTANSPRÜCHE:

1. Allergie-Testkammer, mit zumindest einem Einlaß zur Zufuhr von allergenfreier Luft, insbesondere Frischluft, in das Kammerinnere, dadurch gekennzeichnet, daß der zumindest eine Einlaß (23) für allergenfreie Luft mit einer an sich bekannten Luftstrom-Verteilungseinrichtung (26,27) versehen ist und daß die Allergie-Testkammer (20) weiters zumindest einen Einlaß (25) für Allergen-Testpartikel, wie z.B. Pflanzenpollen oder Milbenkot, und zumindest einen an sich bekannten Auslaß (24) zur Absaugung von mit Allergen-Testpartikeln beladener Luft aus dem Kammerinneren aufweist, wobei der Auslaß (24) von den Einlässen (23; 25) für allergenfreie Luft und Allergen-Testpartikel in an sich bekannter Weise beabstandet ist.
2. Allergie-Testkammer nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der zumindest eine Einlaß (23) für allergenfreie Luft ein Luftzufuhrrohr (27) mit einer Vielzahl von Durchgangsöffnungen in der Rohrwand umfaßt.
3. Allergie-Testkammer nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Luftstrom-Verteilungseinrichtung in verschiedene Richtungen gerichtete Luftdüsen, vorzugsweise Kugeldüsen (26), umfaßt.
4. Allergie-Testkammer nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Luftstrom-Verteilungseinrichtung Ablenkbleche oder Luftverteiler-Kämme umfaßt.
5. Allergie-Testkammer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Einlässe (25; 23) zur Zufuhr von Allergen-Testpartikeln und von allergenfreier Luft voneinander beabstandet sind.
6. Allergie-Testkammer nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Einlässe zur Zufuhr von Allergen-Testpartikeln und von allergenfreier Luft ineinander



integriert sind.

7. Allergie-Testkammer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Einlässe (25; 23) zur Zufuhr von Allergen-Testpartikeln und von allergenfreier Luft in der Decke der Kammer und/oder in zumindest einer Seitenwand der Kammer in Deckennähe angeordnet sind, und daß der zumindest eine Auslaß (24) zur Absaugung von mit Allergen-Testpartikeln beladener Luft im Boden der Kammer und/oder in zumindest einer Seitenwand der Kammer in Bodennähe angeordnet ist.
8. Allergie-Testkammer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in den Strömungsweg der allergenfreien Luft in die Kammer zumindest ein Mehrschicht-Filtersystem zur Reduzierung von Schadstoffen zwischengeschaltet ist.
9. Allergie-Testkammer nach einem der vorgesehenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine an sich bekannte Vorrichtung zur Deagglomeration der in die Kammer einzubringenden Allergenpartikel vorgesehen ist.
10. Allergie-Testkammer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine an sich bekannte Vorrichtung zur automatischen Dosierung von Allergen-Testpartikeln und ihrer kontinuierlichen oder intermittierenden Beförderung in die Kammer vorgesehen ist, wobei zur Beförderung der Partikel vorzugsweise Druck- oder Unterdrucksysteme vorgesehen sind.
11. Allergie-Testkammer nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung zur automatischen Dosierung zumindest eines aus Mikro-Schneckenförderer, Mikro-Zahnradförderer, Mikro-Archimedes-Schraubenförderer, Mikro-Rotations-Siebscheiben, Zentrifugalselektion, elektromagnetischem oder elektrostatischem Dosierfeld umfaßt, oder halbautomatisch mittels Mikro-Dosierlöffel erfolgt.
12. Allergie-Testkammer nach einem der vorgesehenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß an den zumindest einen Einlaß (25) für Allergen-Testpartikel ein Partikel-Verteiler (28) anschließbar ist, wobei der Partikel-Verteiler vorzugsweise so anbringbar ist, daß die Allergen-Testpartikel an den Punkten mit Strömungsinterferenz Null der allergenbeladenen Luft eingebracht werden.
13. Allergie-Testkammer nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Partikel-Verteiler (28) einen Körper (28a) mit einer Axialbohrung (28b) und sich von der Axialbohrung zur Außenperipherie des Verteilers erstreckende Radialbohrungen (28c) umfaßt.
14. Allergie-Testkammer nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Partikelverteiler einen Körper mit gerichteten kammartigen Austrittsöffnungen aufweist.
15. Allergie-Testkammer nach einem der Ansprüche 12 bis 14 aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß der Partikel-Verteiler eine Prallplatte nahe dem Einlaß für Allergen-Testpartikel aufweist, wobei die Allergen-Testpartikel mittels Druckluft durch den Einlaß befördert werden.
16. Allergie-Testkammer nach einem der vorgesehenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß ein an sich bekanntes Klimamodul zur Steuerung von Klimaparametern wie Temperatur, Feuchtigkeit, Luftumsatz etc. der in das Kammerinnere zugeführten allergenfreien Luft vorgesehen ist, wobei das Klimamodul vorzugsweise über einen Echtzeit-Regelkreis zur Steuerung der Parameter verfügt.
17. Allergie-Testkammer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der barometrische Druck in der Kammer gegenüber dem barometrischen Druck außerhalb der Kammer reduziert ist.
18. Allergie-Testkammer nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in an sich bekannter Weise zumindest ein Meßgerät zur Identifizierung repräsentativer Parameter der eingebrachten Allergen-Testpartikeln vorgesehen ist.
19. Allergie-Testkammer nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest ein Meßgerät zur Messung der Partikel-Konzentration der Luft im Kammerinneren vorgesehen ist.
20. Allergie-Testkammer nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß für jede Versuchsperson in der Kammer zumindest ein Meßgerät zur Messung der individuellen Allergen-Belastung vorgesehen ist.
21. Allergie-Testkammer nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest ein

## **AT 411 214 B**

Partikel-Sammelgerät zur Kumulierung der über eine Zeiteinheit eingebrachten absoluten Partikel-Menge zwecks anschließender Analyse essentieller Allergenparameter vorgesehen ist.

5

### **HIEZU 6 BLATT ZEICHNUNGEN**

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

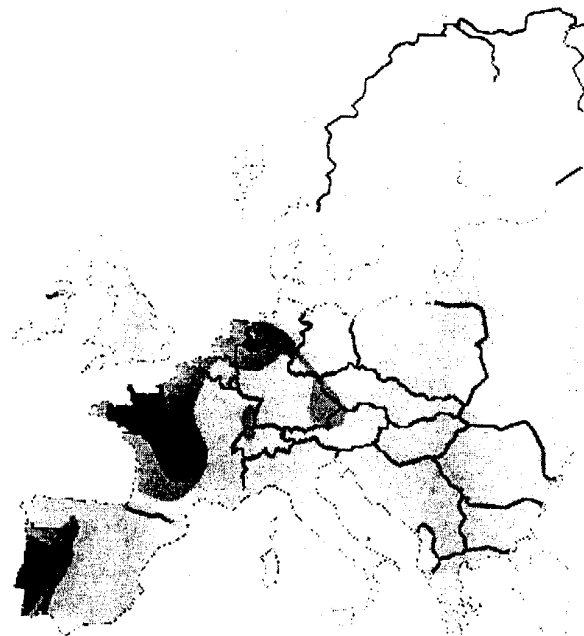


Fig. 1

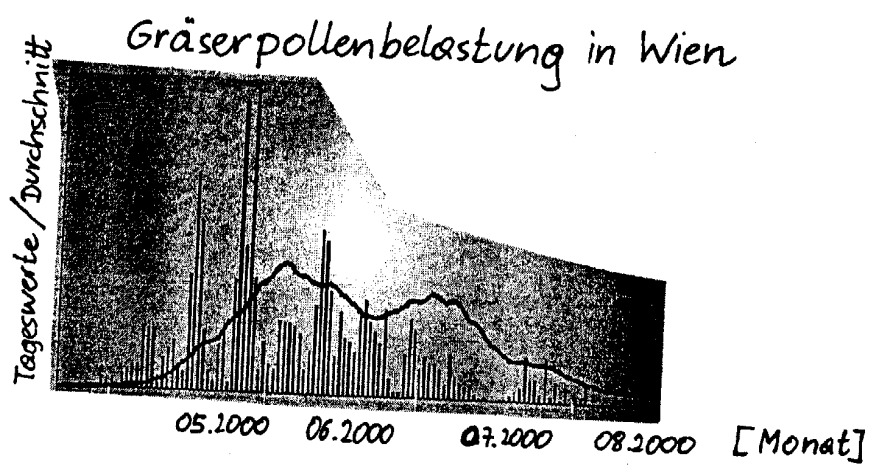


Fig. 2

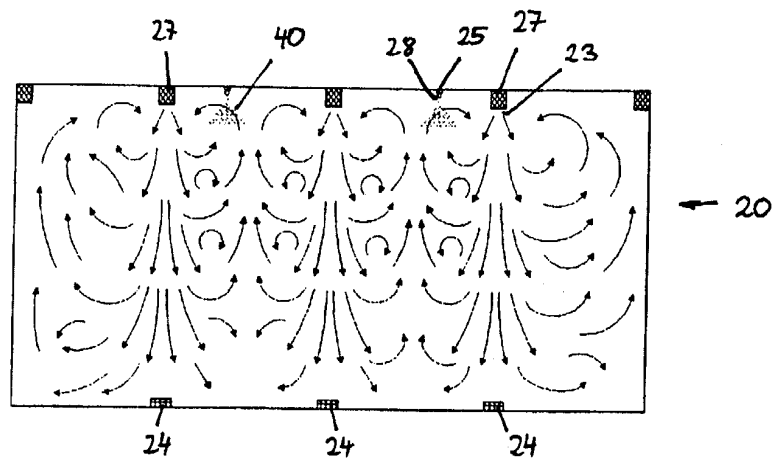
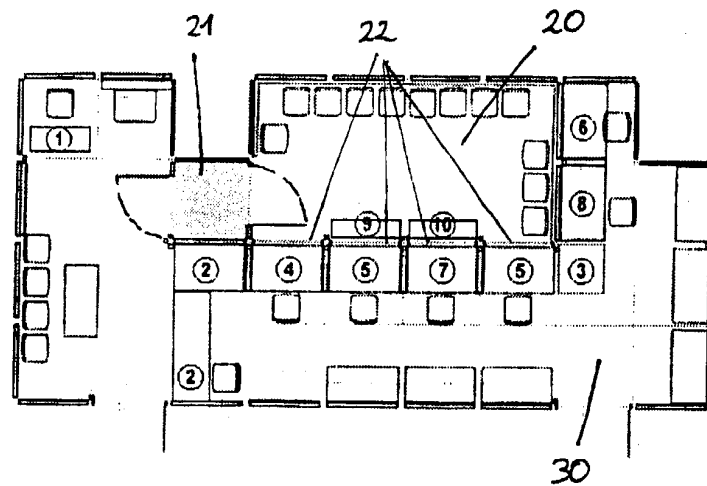


Fig. 4



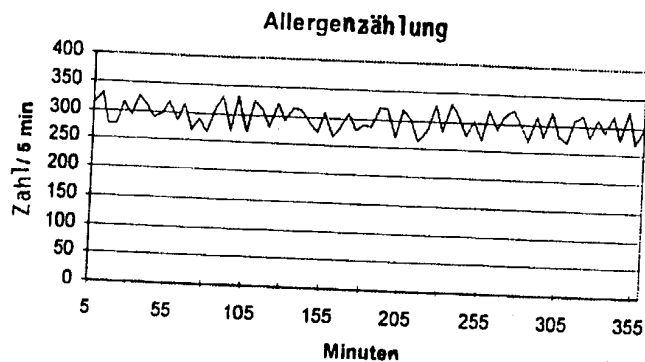


Fig. 6

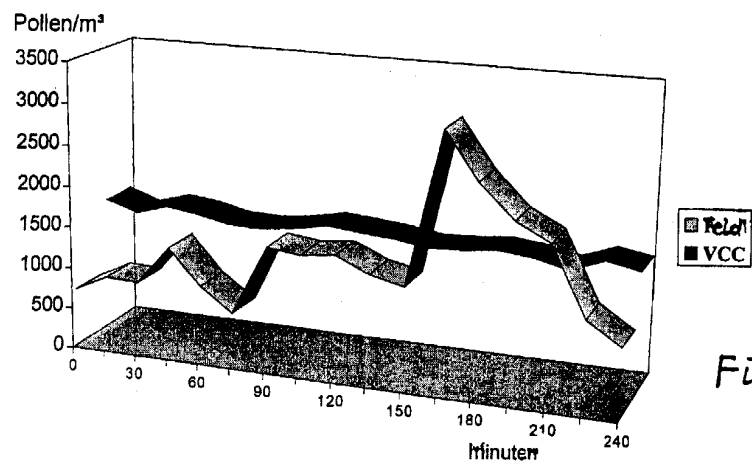


Fig. 9

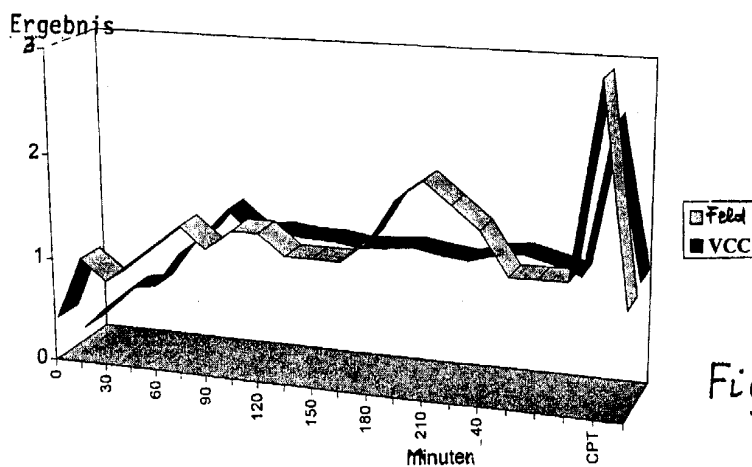


Fig. 10

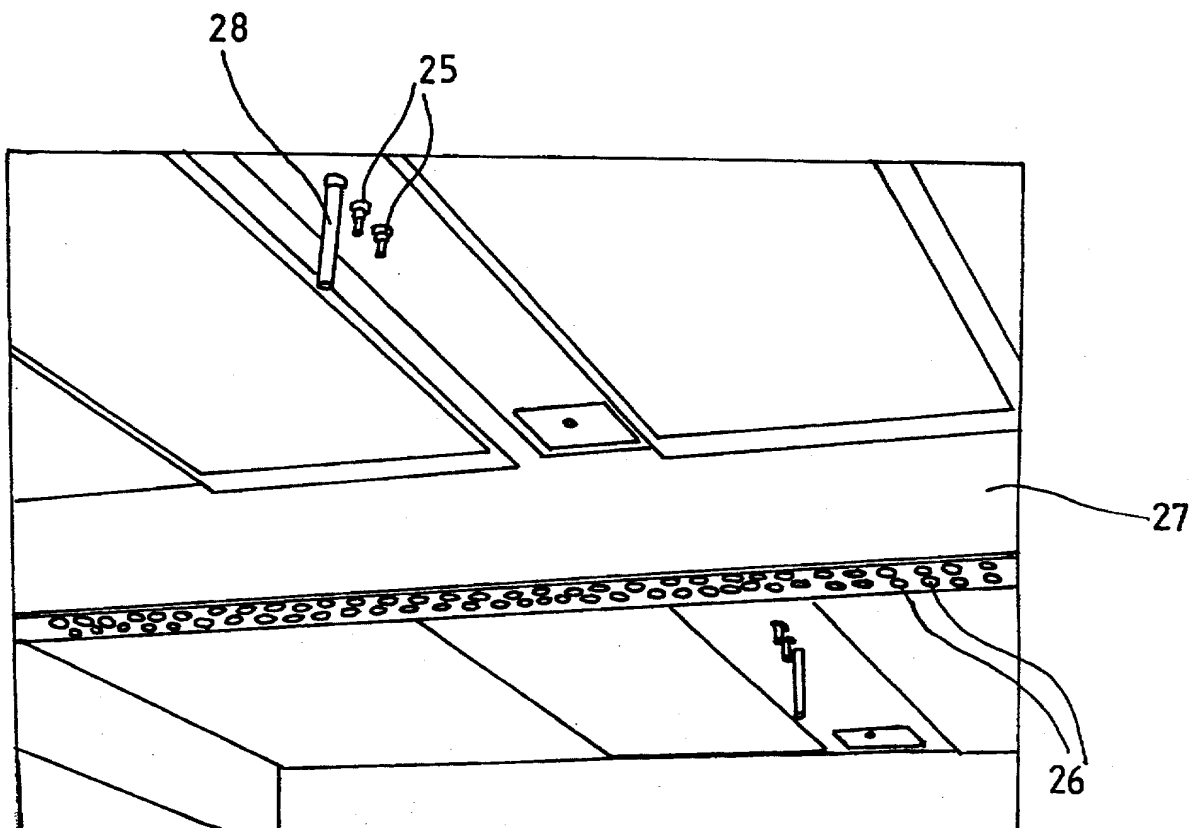


FIG. 7

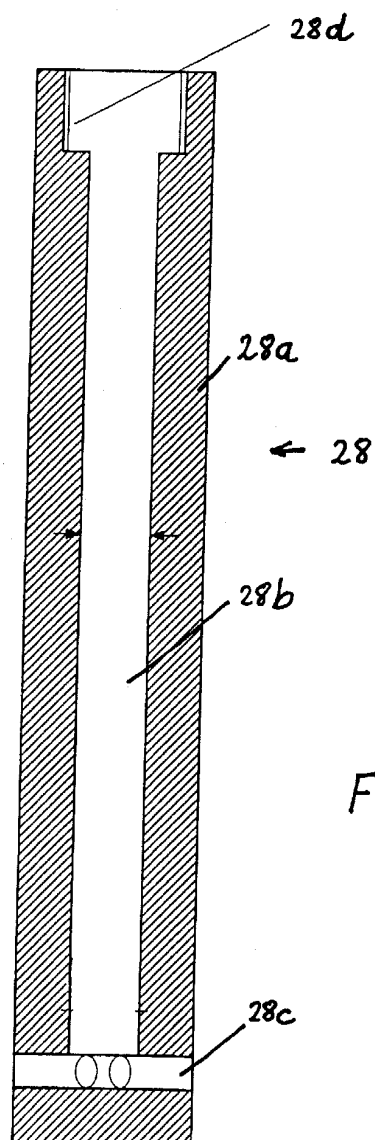


Fig. 8a

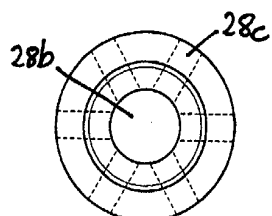


Fig. 8b