

**Aus dem Institut für Klinische Chemie  
und Molekulare Diagnostik –  
Zentrallaboratorium**

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Harald Renz

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,

Standort Marburg

Titel der Dissertation:

**Geburten-Kontroll-Studie an einjährigen  
finnischen Kindern auf spezifisches Serum  
Immunglobulin-E gegen Inhalations- und  
Nahrungsmittelallergene**

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Matthias Hoffmann**

aus Greven

Marburg, 2009

# **Angenommen vom Fachbereich Medizin**

der Philipps-Universität Marburg

am: 05.11.2009

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. H. Renz

Koreferent: PD Dr. C. Seifert

**meinen Eltern**

## Kurzfassung

Ziel der Arbeit ist die Bestimmung der Prävalenz atopischer Sensibilisierung (AS) gegen Inhalations-(IA) und Nahrungsmittelallergene (NA) in einer finnischen Geburten-Kontroll-Studie einjähriger Kinder anhand spezifischer Immunglobulin-E-Messungen. Dabei wurden auch Einflussgrößen aus der Umwelt der Kinder bestimmt und auf signifikante Zusammenhänge mit atopischer Sensibilisierung untersucht.

In dieser Kohorte konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz von AS zu verschiedenen IA und NA mit sIgE-Messung bei Einjährigen schon in früher Kindheit zahlreich nachweisbar ist. Eine Neigung zu positiven sIgE-Werten auf Allergene gegen NA war häufiger als gegen IA. Die deutlich häufigsten Sensibilisierungen konnten gegen Katzen- und Kuhmilchallergene nachgewiesen werden. Eine niedrige mütterliche Bildung, ein atopisch juckendes oder Doktor-diagnostiziertes Ekzem sowie das männliche Geschlecht konnten als Risikofaktoren für das Auftreten von Sensibilisierungen identifiziert werden, während ein Zusammenhang für eine Beziehung zwischen Haustierhaltung und Sensibilisierung nicht gezeigt werden konnte.

Diese Messungen bilden eine gute Datengrundlage von sIgE-Werten bei einjährigen Kindern zur weiteren Erforschung des Zusammenhangs zwischen AS und atopischer Erkrankung (AE), sowie zur Vergleichsgrundlage europäischer, landesspezifischer Unterschiede.

Folgemessungen zu einem späteren Zeitpunkt müssen zeigen, welchen Stellenwert diese Messungen der Prävalenzen von AS auf ihren Aussagewert haben. Es gilt zu zeigen, inwieweit diese sIgE-Messungen bei einjährigen Kindern transiente Phänomene sind, welche für eine normale Immunantwort sprechen würde, oder ob man diese in Bezug auf klinische Untersuchungen der phänotypischen Ausprägung von AE als prädiktive, protektive oder Risikofaktoren für eine spätere AE der Kinder deuten kann.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Kurzfassung .....</b>	<b>4</b>
<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>9</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>11</b>
1.1 Begriffsdefinitionen .....	11
1.2 Prävalenz von Allergien .....	12
1.3 Risikofaktoren für die Entwicklung atopischer Erkrankungen.....	13
1.4 Atopische Vererbung.....	13
1.5 Umwelteinflüsse .....	14
1.6 Hygiene Hypothese.....	16
1.7 Atopische Sensibilisierung .....	17
1.8 Das PASTURE-Projekt .....	19
1.9 Allergie in Finnland .....	20
1.10 Zielsetzung.....	22
1.11 Fragestellung .....	22
1.12 Arbeitshypothese .....	22
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>23</b>
2.1 Studiendesign .....	23
2.2 Studienpopulation und Auswahlkriterien .....	23
2.3 Fragebogen.....	24
2.4 Blutentnahme zur Bestimmung spezifischer Immunglobuline-E .....	25
2.5 Semiquantitative Auswertung der spezifischen Immunglobuline-E .....	25
2.5.1 Geräteangaben .....	25
2.5.2 Testprinzip .....	26
2.5.3 Auswertung .....	27
2.6 Statistische Auswertung.....	28
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>29</b>
3.1 Prävalenz von erhöhten sIgE-Blutwerten .....	29
3.2 Prävalenz von kategorisierten sIgE-Werten .....	33
3.3 Einflussgrößen und Korrelationen von atopischen Sensibilisierungen....	34

---

<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>40</b>
4.1	Studiendesign .....	40
4.2	Methodik .....	40
4.3	Vergleich zu anderen Studien .....	41
4.4	Einflussgrößen .....	44
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>48</b>
<b>6</b>	<b>Verzeichnis der akademischen Lehrer</b> .....	<b>58</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>59</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Prävalenz von atopischer Sensibilisierung .....	29
Abbildung 2: Prävalenz von Atopien auf Inhalationsallergene .....	32
Abbildung 3: Prävalenz von Atopien auf Nahrungsmittelallergene.....	32
Abbildung 4: Geschlecht und atopische Sensibilisierung .....	36
Abbildung 5: Mütterliche Schulbildung und Inhalationsatopie .....	37
Abbildung 6: Mütterliche Schulbildung und atopische Sensibilisierung.....	37

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Prävalenz allergischer Reaktionen .....	30
Tabelle 2: Prävalenz von Atopien nach Nahrungsmittel und Inhalationsallergenen .....	31
Tabelle 3: Prävalenz von kategorisierten sIgE-Werten.....	33
Tabelle 4: Einflussgrößen auf atopische Sensibilisierungen .....	35
Tabelle 5: Charakteristik der LUKAS2-Kohorte.....	39



## Abkürzungsverzeichnis

AE	atopische Erkrankung
ALEX	Allergy And Endotoxin Study
AS	atopische Sensibilisierung
ATS	American Thoracic Society
DARC	Danish Allergy Research Center
DM	Deutsche Mark
Hrsg	Herausgeber
IA	Inhalationsallergene
IFN- $\gamma$	Interferon Gamma
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukine
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
LPS	Lipopolysaccharide
LUKAS2	Lapsuuden Kasvuympäristö ja Allergiat Tutkimus (finnisch); Ländliche Umgebung und Kinder: Allergie-Studie (deutsch)
MAAS	Munich Asthma and Allergy Study
MAS	German Multicenter Allergy Study
Mrd.	Milliarden
NA	Nahrungsmittelallergene
PARSIFAL	Prevention of Allergy Risk factors for Sensitization in children Related to Farming and Anthroposophic Lifestyle Study
PASTURE	Protection against Asthma: Study in rural Environment

SCARPOL	Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution
slgE	spezifisches Immunglobulin E
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SPT	Skin Prick Test
Th	T-Helfer-Zellen
TNF- $\beta$	Tumor-Nekrose-Faktor Beta

# 1 Einleitung

## 1.1 Begriffsdefinitionen

Der Begriff „Allergie“ wurde 1906 zuerst von dem Wiener Kinderarzt Freiherr Clemens von Pirquet geprägt. Dieser sah in einer Allergie die veränderte Fähigkeit des Körpers auf eine fremde Substanz zu reagieren (von Pirquet, 1906).

Heute wird der Begriff Allergie fast synonym mit „Überempfindlichkeit“ des Immunsystems auf fremde, nichtinfektiöse Stimuli der Umwelt gebraucht. Den hiermit verbundenen Krankheitsbildern wie Heuschnupfen, Neurodermitis sowie Asthma bronchiale soll ein weiterer Begriff vorangestellt werden.

„Atopie“ leitet sich vom griechischen *atopos* (ungewöhnlich, anders) ab. Er wurde zum ersten Mal von Coca und Cooke im Jahre 1922 eingeführt und beschreibt die „erblich vermittelte Veranlagung von Menschen Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allergene der Umwelt zu entwickeln, die entweder geschluckt, injiziert werden oder über die Schleimhaut mit dem Körper in Kontakt kommen und mit allergen-spezifisch erhöhten IgE-Antikörpern einhergeht“ (Coca A.F. and Cooke R.A., 1923).

Wenn heute von allergischen Krankheiten gesprochen wird, so sind fast ausschließlich AE gemeint. Zu den klinischen Manifestationen von AE zählt man im Allgemeinen das allergische Asthma bronchiale, die atopische Dermatitis oder Neurodermitis sowie die allergische Rhinitis. Beim Kontakt von Allergenen mit dem Immunsystem können verschiedene Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Man unterscheidet nach Coombs und Gell vier verschiedene Typen immunologischer Mechanismen, die eine Gewebsschädigung hervorrufen können (Gell and Coombs, 1963). Dabei gelten Reaktionen nach Typ I oder durch IgE-Antikörper vermittelte Überempfindlichkeit vom Soforttyp als charakteristisch für allergisches Asthma und Rhinitis. Sind hierbei spezifische IgE-Antikörper im Blut nachweisbar, so gilt die betroffene Person als *sensibilisiert*, was zu einer allergischen Reaktion auf ein spezifisches Antigen führen kann. Reaktionen nach Typ IV, durch T-Zellen vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, sind charakteristisch für die atopische Dermatitis.

## 1.2 Prävalenz von Allergien

Asthma und Allergien stellen vor allem Industrienationen vor immer größere gesundheitsökonomische Probleme. Allein in Deutschland beliefen sich laut dem Spezialbericht Allergien vom Statistischen Bundesamt die Gesamtkosten atopischer Krankheiten für das Jahr 1996 auf ca. 6,9 Mrd. DM (Statistisches Bundesamt (Hrsg.), 2000). Nach neueren Schätzungen werden in Europa die totalen jährlichen Kosten, die allein Asthma verursacht, auf 17,7 Mrd. Euro geschätzt (*European Lung White Book*, 2003).

Heute gehören die atopischen Krankheitsbilder international zu den häufigsten chronischen Krankheiten, vor allem im Kindesalter. Eine 2007 in Deutschland veröffentlichte Studie des Berliner Robert-Koch-Institutes zeigt unter 17.450 Kindern im Alter von 0-17 Jahren eine Lebenszeitprävalenz für eine atopische Erkrankung von 22,9% (Schlaud et al., 2007). Weltweit unterliegt die Prävalenz starken Schwankungen, jedoch sind westliche Industrienationen besonders betroffen (Weinmayr et al., 2007).

Epidemiologischen Untersuchungen zufolge haben die Prävalenzen der Manifestation von AE, wie Asthma bronchiale, atopischer Dermatitis und allergischer Rhinitis, im Kindesalter in den letzten Jahrzehnten immer mehr zugenommen (Asher et al., 2006; O'Connell, 2004; Duhme et al., 1998).

Als Grundlage für weitere epidemiologische, multizentrische Studien gilt die 1991 in 56 Ländern weltweit eingeführte Studie zur internationalen Prävalenz von Asthma und atopischen Erkrankungen in der Kindheit (ISAAC) (Asher et al., 1995). Eingeschlossen in die Studie waren mehr als 720.000 Kinder aus zwei Altersgruppen zwischen 6-7 Jahren und 13-14 Jahren. Man konnte in einer ersten Phase der Studie starke Variationen der Prävalenz bis zum 15-fachen zwischen den verschiedenen Ländern feststellen. Die niedrigsten Raten für Kinder mit asthmatischen Symptomen zeigten sich mit 2,1-4,4% in Ländern wie z. B. Albanien, Indonesien, Griechenland und China. Dagegen waren fast ein Drittel (29,1-32,2%) der Kinder aus englischsprachigen Ländern oder westlichen Industrienationen, wie Australien, Neuseeland, Irland und Großbritannien, Asthmatiker ((ISAAC) Steering Committee, 1998). In einer dritten Phase wurden nach siebenjähriger Beobachtung Zeittrends in den Häufigkeiten ausgedrückt. Dabei stieg allein in Deutschland der Anteil von asthmatischen Kindern von 9,6% auf 12,8% (Asher et al., 2006). Zur Durchführung der Studie führte man

standardisierte Methoden ein, mit deren Hilfe man Grundlagen für weiterführende Studien schuf.

### **1.3 Risikofaktoren für die Entwicklung atopischer Erkrankungen**

Vorherige Studien wecken die Annahme, dass sowohl die Entwicklung als auch die unterschiedliche phänotypische Expression von AE durch ein komplexes Zusammenspiel zwischen genetischer Prädisposition, dem Zeitpunkt von bestimmten Expositionen, Umweltfaktoren und nichtspezifische Begleitfaktoren wie Zigarettenqualm etc. bestimmt werden. Probleme dabei bereitet die Tatsache, dass Serum IgE-Werte gegen ubiquitäre Umweltallergene in Kindern bei atopischen und nicht-atopischen Individuen in der Höhe und der Dauer zwischen den IgE-vermittelten Phänotypen stark schwanken können. Nicht nur die gestiegene Prävalenz von AE im Kindesalter sondern auch die Ergebnisse einiger Studien zum natürlichen Verlauf – *allergischer Marsch* – geben Anlass für prospektive Studien, spezifische Marker für Individuen und Risikofaktoren sowie zur Prävention zu finden.

### **1.4 Atopische Vererbung**

Zum heutigen Zeitpunkt wird vermutet, dass genetische Faktoren zu etwa 50% bei der Entwicklung von AE beteiligt sind. Eine höhere Rate an AE unter eineiigen Zwillingen, die eine genetische Komponente erahnen lassen, sind gut belegt in der Literatur (Skadhauge et al., 2000). Kinder mit einer positiven Familienanamnese für AE zeigen in Studien ein erhöhtes Risiko, selbst eine IgE-vermittelte Erkrankung zu entwickeln (Bjorksten, 1994). Dabei steigt das Risiko, je mehr direkte Familienmitglieder betroffen sind. Im Mittel haben etwa 30% der neugeborenen Kinder mindestens ein Elternteil oder ein Geschwisterkind mit AE. Etwa 5%-10% haben eine doppelte familiäre Belastung mit entweder beiden Elternteilen oder einem Elternteil und einem Geschwisterkind. Der Anteil AE der Kinder mit einfacher familiärer Belastung beträgt 20%-30%, der mit doppelter bis zu 50% (De Swert, 1999). Kinder mit negativer Familienanamnese entwickeln zu etwa 10%-20% selbst eine AE (Dold et al., 1992).

## 1.5 Umwelteinflüsse

Von Mutius et al. zeigten 1992 anhand der Deutschen Wiedervereinigung mit einer vergleichenden Querschnittsstudie an Kindern mit gleicher ethnischer Herkunft aus dem ehemals geteilten Deutschland, dass nicht allein genetische, sondern auch Umweltfaktoren sowie Lebensbedingungen für die Entwicklung von AE in der Kindheit verantwortlich sein müssen (von Mutius et al., 1992).

Es folgten zahlreiche Studien, die die genauen Umwelteinflüsse untersuchten, allen voran den Einfluss, den der „western lifestyle“ mit sich bringt. Studien belegten, dass, verglichen mit Ländern aus Osteuropa, die Prävalenzen von AE in westlichen Industrieländern signifikant höher waren (Riikjarv et al., 1995). Durch weitere Studien versuchte man, genau diese Faktoren des westlichen Lebensstils zu ergründen. Da allerdings eine Vielzahl von potentiellen Faktoren in Frage kommt, konzentrierte man sich auf die Beobachtung von mehr traditionellen Lebensweisen, vor allem dem Leben auf dem Bauernhof in ländlicher Umgebung. Schon Anfang der 90er Jahre zeigten Braback und Kälvesten in einer vergleichenden Studie an 642 schwedischen Schülern anhand von Skin-Prick-Tests Unterschiede in der Sensibilisierung zwischen ländlichen und städtischen Kindern und folgerten daraus ein erhöhtes Risiko für AE in städtischer Umgebung (Braback, 1994). Dies führte man auf die in den Städten herrschende vermehrte Luftverschmutzung zurück.

Dagegen wollte eine breite, epidemiologische Studie (SCARPOL) belegen, dass nicht nur die Luftverschmutzung in den Städten allein für die Allergien der Kinder verantwortlich sein kann, sondern dass das Leben auf einem Bauernhof in ländlicher Umgebung vor Allergien schützen kann (Braun-Fahrländer et al., 1999). Man fand heraus, dass die Kinder, die auf Bauernhöfen aufwuchsen, signifikant weniger häufig an Asthmasymptomen litten und eine geringere Häufigkeit von Atopien aufwiesen. Allerdings konnten keine konkreten Faktoren aus dem Leben auf dem Bauernhof genannt werden, die direkt oder indirekt mit diesem protektiven Ergebnis in Zusammenhang gebracht werden konnten. Man erkannte allerdings das enorme Potential zur weiteren Erforschung protektiver Faktoren für AE, welches die Population, die auf Bauernhöfen lebt, hierfür bietet. Von Ehrenstein et al. zeigten in einer Querschnittsstudie mit mehr als 10.000 Kindern, dass die geringere Prävalenz von AE von Kindern, die auf dem Bauernhöfen aufwuchsen, nicht nur von der Art der elterlichen Aktivität auf dem

Hof abhingen, sondern auch von dem Kontakt der Kinder zu Stalltieren (von Ehrenstein et al., 2000).

Eine weitere, umfangreiche, retrospektive Querschnittsstudie in ländlichen Gegenden von Deutschland, Österreich und der Schweiz (ALEX) widmete sich 1999 der Untersuchung protektiver Faktoren. Man stellte Schulkinder von Bauern- und Nicht-Bauern-Familien gegenüber und stellte fest, dass ein früher Zeitpunkt und die Länge des Kontaktes von Kindern oder deren Müttern schon während der Schwangerschaft zu Stalltieren zusammen mit dem Genuss von unpasteurisierter Milch protektive Faktoren darstellten (Riedler et al., 2001). Dieser Forschergruppe war es also gelungen, Signifikanzen zwischen Exposition in früher Kindheit und Schutz vor AE im späteren Leben herzustellen. Eine weitere vergleichende Querschnittsstudie mit Kindern u. a. aus anthroposophischen Familien konnte jedoch keinen einzelnen protektiven Faktor als Begründung für die geringere atopische Sensibilisierung und Erkrankung auf dem Land zeigen, lieferte aber neue Aspekte, dass die Lebensweise der Kinder und deren Eltern an sich einen großen Einfluss auf die Entwicklung von AE haben kann (Alfven et al., 2006).

Weiterführend versuchte man, lebende Bakterien oder deren Zellbestandteile wie Lipopolysaccharide (LPS), N-acetyl-Muraminsäure als vermeintlich protektive Bestandteile von Staubproben aus Viehställen und Lebensmittelproben aus unpasteurisierter Milch auf ihre protektive Potenz hin zu untersuchen. Denn schon 2000 galt den Zellwandbestandteilen von gram-negativen Bakterien, den Endotoxinen, die aus Lipopolysacchariden aufgebaut sind, besondere Beobachtung. Anhand von Staubproben konnte man in einer Querschnittsstudie zeigen, dass die Konzentration von Endotoxinen in Bauernhaushalten sowie in den Matratzen der Kinder signifikant höher war, als in vergleichbaren Nicht-Bauernhaushalten. Daraus folgerte man, dass LPS ein guter Indikator sein kann, der die geringe Prävalenz der AE auf dem Land bedingen kann (von Mutius et al., 2000a).

## 1.6 Hygiene Hypothese

An dieser Stelle muss auf die vor fast 20 Jahren formulierte „Hygiene Hypothese“ verwiesen werden, die einen inversen Zusammenhang zwischen viralen oder bakteriellen Infektionen während der Kindheit und dem Auftreten von atopischen Erkrankungen postulierte (Strachan, 1989). Strachan fand heraus, dass Kinder, die mit mehreren älteren Geschwistern aufwachsen, und damit tendenziell in unhygienischerer Umgebung, signifikant weniger häufig an Heuschnupfen litten, als Kinder mit wenigen oder keinen Geschwistern.

Zu einem gleichen Ergebnis, dass frühe Infektionen in der Kindheit vor Allergien schützen, kam eine vergleichende Studie an 2.471 Kindern in Kindertagesstätten (Kramer et al., 1999). Folglich wird den Infektionen eine wichtige, protektive Wirkung im Hinblick auf AE zugeschrieben. In einer italienischen Querschnittsstudie an Wehrdienstleistenden wurde erstmals mit Anti-Hepatitis-A-Antikörpern, ein Marker für unhygienische Lebensverhältnisse und Indikator einer vorangegangenen Infektion mit Hepatitis A, mit dem Auftreten von Atopien unter den Rekruten getestet. Man stellte fest, dass eine durchstandene Infektion mit Hepatitis A invers assoziiert ist mit dem Auftreten von IgE vermittelten Erkrankungen (Matricardi et al., 1997).

Gleiches konnte in einer Studie über eine Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* gezeigt werden (von Mutius et al., 2000b). Zusätzlich haben Experimente an Säugetieren gezeigt, dass bakterielles Endotoxin und Zellwandbestandteile wie das LPS (nach früher, kontinuierlicher Exposition) eine immunregulatorisch wichtige Rolle spielen (Gereda et al., 2000). Sie sind in der Lage, die Antwort einer Immunzelle hin zu einer T<sub>H</sub>1 gesteuerten Immunantwort zu regulieren, was zusätzlich durch genetische Prädisposition begünstigt wird. Man geht daher davon aus, dass ein erhöhtes T<sub>H</sub>1-Reaktionsverhalten auf Antigene der Umwelt vor der Manifestation von Allergien schützen kann. Darüber hinaus existiert eine T<sub>H</sub>1/T<sub>H</sub>2-Balance, welche aus immunologischer Sicht grundlegend für das Verständnis der Entwicklung von atopischen Erkrankungen zu sein scheint (Romagnani, 2004). Eine Differenzierung zwischen den beiden Subklassen der CD4<sup>+</sup>-T<sub>H</sub>-Zellen anhand bestimmter Cytokinmuster beschrieben Mosmann et al. 1986 in einer Studie an Mäusen (Mosmann et al., 1986). Somit sind T<sub>H</sub>1-Zellen charakterisiert durch eine vorherrschende Produktion von Cytokinen, wie IL-2, IFN- $\gamma$  und TNF- $\beta$ , dagegen sind T<sub>H</sub>2-Zellen charakterisiert durch



eine Produktion von Cytokinen wie IL-4, IL-5, IL-9 und IL-13. Eine  $T_H1$ -gesteuerte Immunabwehr wird als effektiver angesehen, Viren zu eliminieren als eine  $T_H2$ -Immunantwort, welche durch ihre Cytokinstruktur einen B-Zell-Isotypenswitch zur IgE-Produktion und damit Atopieneigung bewirkt.

Aus epidemiologischer Sicht ist ein inverser Zusammenhang zwischen der bakteriellen Kontamination und der Entwicklung atopischer Erkrankungen überdeutlich. Immunologisch allerdings herrschen unterschiedliche Meinungen. Das  $T_H1/T_H2$ -Dogma scheint das plausibelste zu sein, die bevorzugte  $T_H2$ -Reaktion auf harmlose Allergene der Umwelt auf Grund besserer hygienischer Bedingungen schon während der Kindheit zu zeigen (Romagnani, 2004).

## 1.7 Atopische Sensibilisierung

Neben den Umweltfaktoren spielen noch eine ganze Reihe anderer Faktoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung von AE. Die Neigung eines Individuums, mit spezifischen Immunglobulin-E-Antikörper auf Allergene der Umwelt zu reagieren, ist Gegenstand der meisten prospektiven Studien zur Erfassung protektiver, prädiktiver Faktoren und Risikofaktoren.

So konnte festgestellt werden, dass der relativ kurze Zeitraum zwischen Schwangerschaft und früher Kindheit ein wichtiges Zeitfenster für eine AS und Entwicklung von AE darstellt (Illi et al., 2001). So werden spezifische Allergene und wahrscheinliche Einflussgrößen unterschiedlich, teils kontrovers bewertet. Kulig et al. zeigen z. B., dass eine frühe Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene (NA), im besonderen Hühnereiweiß, als Risikofaktor für eine spätere Asthmaerkrankung steht. Lau et al. konnten wiederum Inhalationsallergene (IA) als Risikofaktoren beschreiben (Kulig et al., 1999; Lau et al., 2000).

Für Haustierhaltung von Hund oder Katze als Risikofaktor für eine Entwicklung von AE besteht eine gegenteilige Meinung in der Literatur. So haben einige Studien ergeben, dass ein Kontakt zu Haustieren in den ersten Lebensjahren eines Kindes eine immunologische Toleranz durch IgG-Produktion und damit zu einem Schutz vor einer späteren IgE-vermittelten Reaktion hervorrufen kann (Hesselmar et al., 2003; Platts-Mills et al., 2001). Allerdings gibt es auch Autoren, die genau das Gegenteil, nämlich ein erhöhtes Risiko für AE mit der Haustierhaltung verbinden (Svanes et al., 2003).

Weitere Studien belegen einen Zusammenhang zwischen Ernährungsgewohnheiten und dem Auftreten von Allergien (Strannegard and Strannegard, 2001). So kann das Konsumieren von Antioxidanten und Omega3-Fettsäuren aus Fischen einen protektiven Einfluss auf die Entwicklung von AE nehmen (Hodge et al., 1996).

Ebenso wird ein erhöhtes Risiko für das männliche Geschlecht sowie für den Einfluss von Bildung und sozioökonomischer Stellung berichtet (Skobeloff et al., 1992). Auch die Mutter kann während der Schwangerschaft durch Tabakkonsum und Ernährung, sowie nach der Geburt durch das Abstillen, Einfluss auf eine AS des Neugeborenen nehmen. Vielmehr steht zum jetzigen Zeitpunkt hinter dem Verständnis einer Entwicklung von AE ein dynamisches Modell eines „*atopischen Marsches*“: Es beginnt mit einer sehr frühen Sensibilisierung gegen NA, welche eine subklinische Sensibilisierung gegen IA bedingt, welche wiederum ein Risikofaktor für eine spätere AE ist. Illi et al. folgerten aus einer prospektiven Studie, dass AS eher einen Zwischenfaktor für eine spätere Asthmaerkrankung darstellt, als ursächlich für diese verantwortlich zu sein. Zu unterschiedlichen Zeitpunkten in ihrer Studie waren die Kinder zu unterschiedlichen Allergenen sensibilisiert. Allerdings erst eine Kombination mit einer positiven atopischen Familienanamnese der Mutter zeigte bei sensibilisierten Kindern ein deutlich erhöhtes Risiko (Illi et al., 2001).

Wichtig für Prävention im Rahmen der AE und ein vieldiskutiertes Problem ist die Definition von Neugeborenen, die ein erhöhtes Risiko besitzen, an AE zu erkranken. Bisher galten Kinder mit einer positiven Familienanamnese als Hochrisikogruppe. Doch zeigen auch ein Großteil der Kinder ohne sensibilisierte Eltern oder Geschwister AE. Aufgabe von präventiven Studien sollte demnach sein, verlässliche Marker mit hoher Spezifität und Sensitivität für das Auftreten von AE zu finden. Als vielversprechend stellten sich Untersuchungen von Nabelschnurblut Neugeborener heraus. Hier konnte man schon postnatal erhöhte IgE-Werte nachweisen, eine mütterliche Übertragung auf das Kind konnte aber nicht sicher ausgeschlossen werden. Spezifisches und totales Immunglobulin-E im Serum sowie der seit langem gebräuchliche SPT sind weitere Instrumente, um eine AE vorherzusagen. Allerdings konnte bis heute kein hinreichend verlässlicher Marker gefunden werden. Vielmehr bleiben bis heute die Entstehung und die kausale Verbindung von AS und AE unerklärt.

## 1.8 Das PASTURE-Projekt

Die Ursache von Asthma und allergischen Erkrankungen bleibt trotz aufwendiger Forschung nur unzureichend verstanden. Studien weisen allerdings darauf hin, dass der Kontakt mit mikrobiellen Produkten, sowie die Ernährung während der Schwangerschaft und frühen Kindheit, einen großen Einfluss auf die Entwicklung bestimmter Muster im Immunsystems haben, durch die sich später Asthma und Allergien entwickeln können. Diese Umwelteinflüsse werden wahrscheinlich noch von genetischen Faktoren beeinflusst. Um diese Zusammenhänge besser zu verstehen, bedarf es umfangreicher epidemiologischer Studien, um Risikofaktoren für die Entwicklung von Asthma und allergischen Erkrankungen ausfindig zu machen, um damit einen Weg zur Prävention zu ebnen.

Das Hauptziel des PASTURE-Projekts (Protection against Asthma: Study in rural Environment) ist es, durch eine prospektive Langzeitstudie in europäischen, ländlichen Gegenden den Zusammenhang zwischen erhöhten, inner-räumlichen bakteriellen Belastungen mit Endotoxin während der Schwangerschaft sowie in der frühen Kindheit und der Entwicklung von Allergien zu untersuchen. Durch diese multizentrische Studie sollen die epidemiologischen Verbindungen von Endotoxin-Belastung und dem Aufkommen von AE ausgeweitet werden. Darüber hinaus sollen durch intensive Messungen von DNA und spezifischer IgE's die zu Grunde liegenden immunologischen und genetischen Mechanismen genauer untersucht werden, um grundlegende Einblicke in die protektiven Effekte der Bauernhof-Umwelt zu sichern und weitere Erkenntnisse im Hinblick auf Prävention von Allergien zu liefern (von Mutius and Schmid, 2006).

## 1.9 Allergie in Finnland

Auch Finnland als ein westeuropäisches Land bildet von den Entwicklungen im Bereich Allergie nicht ausgeschlossen. Wie auch in anderen europäischen Ländern machte Finnland tiefgreifende strukturelle Veränderungen, nach dem Ende des Zweiten Weltkrieges durch. Viele dieser Veränderungen wie Urbanisierung, Verbesserung der Hygiene in Nahrung und Trinkwasser, kleinere Familiengröße sowie bessere medizinische Versorgung infektiöser Erkrankungen, gehen mit einem erhöhten Risiko einher, Allergien und Asthma zu entwickeln (Haahtela et al., 1990; Martinez and Holt, 1999; von Hertzen and Haahtela, 2004).

Anfang der 90er Jahre betrug die direkten Kosten in Finnland für Asthma etwa 218 Mio. €. Etwa 13.820 Patienten wurden jährlich wegen Asthmasymptomen in Kliniken aufgenommen, was einem jährlichen Aufkommen von 110.000 Krankenhaustagen insgesamt entsprach. So erachtete man in Finnland Asthma als ein bedeutendes Public Health Problem und entwickelte 1994 einen 10-Jahres-Plan, das Finnish Asthma Program. Ziel war es, ein umfangreiches nationales Programm zu kreieren, um Prävention, Beschwerden und Kosten durch asthmatische Erkrankungen zu verbessern, zu lindern bzw. zu senken (Haahtela et al., 2001). Die Durchführung des Programms beinhaltete zahlreiche Neuerungen und Verbesserungen bestehender Systeme, so wurde die Früherkennung der Erkrankung verbessert, primäre Prävention durch Selbstmanagement etabliert, die Rehabilitation verbessert und die Forschung zu diesem Thema intensiviert. Mit durchschlagendem Erfolg: 2006 wurde eine Auswertung nach Abschluss des Programms veröffentlicht. Man konnte so die jährlichen Krankenhaustage um 54% und die jährlichen Kosten um 36% senken (Haahtela et al., 2006).

Durch diese Erfolge inspiriert, sollte ein weiteres 10-Jahres-Programm auf die Bekämpfung von Allergien in Finnland ausgerichtet sein. Grund dafür waren die steigenden Prävalenzen bei Kinder und Erwachsenen. Wenn auch in anderen europäischen Ländern die Zunahme von allergischen Erkrankungen stagnieren mag (von Hertzen and Haahtela, 2005), so steigt die Prävalenz in Finnland an und hat einen annähernd linearen Verlauf seit den 60er Jahren genommen (Latvala et al., 2005; Haahtela et al., 1990).

In einer finnischen Querschnittsstudie an 11.607 Kindern zeigte sich, dass 44-55% der Kinder schon einmal an Rhinitis ohne Infektion litten. Je nach Region in Finnland betrug die Prävalenz von Heuschnupfen zwischen 14% und 32%, für Rhinokonjunktivitis 16% (Remes et al., 1998).

Diesem Trend, der Zunahme allergischer Erkrankungen, entgegenzuwirken, wurde ein dem Finnish Asthma Program vergleichbares Programm initiiert. Dabei sind die Hauptziele konkret wie folgend genannt: (i) allergische Symptome verbessern, (ii) die Toleranz gegen Allergene erhöhen, (iii) die Diagnostik verbessern, (iv) Berufsallergien senken, (v) Ressourcen fördern, um schwere Ausbrüche von Allergien (Anaphylaxie) zu verhindern und (vi) Kosten, die durch Allergien verursacht werden, senken (Haahtela et al., 2008).

Die Suche nach den Ursachen für AE bleibt allerdings weiterhin auch in Finnland schwierig. Vielversprechend ist eine retrospektive Querschnittsstudie von 1995 bis 1996, in der alle Erstsemester an finnischen Universitäten Fragebogen zu AE in ihrer Anamnese beantworten sollten. An dieser Kohorte aus 10.677 jungen, finnischen Erwachsenen zwischen 18 und 24 Jahren konnte gezeigt werden, dass eine verbrachte Kindheit auf dem Land vor AE schützen kann (Kilpelainen et al., 2000; Kilpelainen et al., 2002) und somit das ländliche Umfeld als protektiver Faktor gelten kann. Eine Querschnittsstudie an finnischen Bauernkindern und Nicht-Bauernkindern im Alter zwischen 6 und 13 Jahren zeigte auch hier einen protektiven Faktor von frühem Stalltierkontakt und der Entwicklung von AE (Remes et al., 2003).

Bisherige Studien in Finnland beschränken sich allerdings auf Querschnittstudien mit Kindern ab dem Schulalter. Aus diesem Grund kann LUKAS2, die Finnische Zusatzstudie des erwähnten PASTURE-Projektes, mit den in die Geburten-Kontroll-Studie eingeschlossenen 200 Kindern eine gute Datengrundlage für weitere epidemiologische Studien in der Zukunft liefern. Indem man eine zum PASTURE-Projekt vergleichbare Methodik benutzt, will man die ganzen Vorteile aus den intensiven Messungen einzig für Finnland nutzen, um die Entwicklung von AE für die Zukunft besser zu verstehen.

## **1.10 Zielsetzung**

Ziel der Arbeit ist die Bestimmung der Prävalenz AS gegen IA- und NA einer finnischen Kohorte einjähriger Kinder anhand spezifischer Immunglobulin-E-Messungen. Dabei wurden auch Einflussgrößen aus der Umwelt der Kinder bestimmt und auf signifikante Zusammenhänge mit AS untersucht.

## **1.11 Fragestellung**

1. Wie ist die Prävalenz spezifischer Immunglobulin-E-Werte bei einjährigen finnischen Kindern?
2. Wie sind AS gegen IA und NA mit den Einflussgrößen assoziiert?
3. Welchen Aussagewert hat die Bestimmung spezifischer Immunglobulin-E-Werte bei einjährigen Kindern in Bezug auf eine AE?

## **1.12 Arbeitshypothese**

Spezifisches Immunglobulin-E gegen IA und NA ist ein zuverlässiger Marker für die Bestimmung von AS bei einjährigen Kindern.

Spezifisches Immunglobulin-E gegen IA und NA zur Bestimmung von AS ist stark abhängig von länderspezifischen Einflussgrößen und Allergenexposition.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine multizentrische, prospektive Geburten-Kontroll-Studie von Kindern. Sie wurde entsprechend den Auflagen der Deklaration von Helsinki in ländlicher Gegend um Kuopio, Zentralfinnland, durchgeführt. Die Arbeiten im Rahmen des PASTURE-Projektes werden von der Europäischen Union gefördert und fanden zwischen Mai 2004 und Mai 2005 statt.

### **2.2 Studienpopulation und Auswahlkriterien**

Im Rahmen von Schwangerschaftskursen wurde der erste Kontakt von geschulten Hebammen zu den Frauen hergestellt. Alle Frauen in der 32. Schwangerschaftswoche, die im Zeitraum zwischen dem 9. Mai 2004 und dem 11. Mai 2005 beabsichtigten, im Universitätskrankenhaus von Kuopio zu entbinden, wurden in die Studie aufgenommen.

Jede Teilnehmerin wurde über die Studie informiert und gebeten, einen demographischen Fragebogen auszufüllen, um potenzielle Ausschlusskriterien aufzudecken.

Zu den Ausschlusskriterien zählten im Allgemeinen: (i) Alter unter 18 Jahren; (ii) Zwillingsschwangerschaft; (iii) Familien, die einen baldigen Wegzug aus der Region geplant haben; (iv) Familien ohne Telefonverbindungen; (v) Familien mit Mangel der Landessprache Finnisch; (vi) Schwangere, die eine Hausgeburt planen oder (vii) in einer Wohnung in einem Mehrfamilienhaus leben sowie (viii) Frühgeburten bis zur 37. Schwangerschaftswoche und (ix) schwierige genetische Erkrankungen des Kindes.

Aus logistischen Gründen konnten nur solche Frauen in die Studie aufgenommen werden, die zwischen Sonntagmittag und Donnerstagmittag gebären. Vor Beginn der Studie hat die zuständige Ethikkommission vom Hospital District of Northern Savo ihr uneingeschränktes Einverständnis gegeben. Die Datensicherheit wurde streng nach den detaillierten Instruktionen des National Health Institute eingehalten.

## 2.3 Fragebogen

Die einzelnen Fragen aus den Interviews und in den ausgegebenen Fragebögen wurden von der PASTURE-Studiengruppe zusammengestellt. Man bediente sich dabei aus einem großen Fragenpool vorheriger Studien zu diesem Thema, wie z. B. der International Study on Asthma and Atopy in Childhood (ISAAC), der Allergy And Endotoxin Study (ALEX), der Prevention of Allergy Risk factors for Sensitization in children Related to Farming and Anthroposophic Lifestyle Study (PARSIFAL). Zur Bewertung möglicher Atemwegserkrankungen der Eltern wurden Fragen aus dem Fragebogen der American Thoracic Society (ATS) entnommen. Die Fragen wurden den schwangeren Frauen in Form von Fragebogen zum Selbstausfüllen vier Wochen vor Ende der Schwangerschaft, und wenn die Kinder 2, 12 und 18 Monate alt waren gestellt.

Die Fragen vor Ende der Schwangerschaft beziehen sich auf die allgemeinen Lebensumstände der Familie, wie die sozioökonomische Stellung, Haustierhaltung, Ernährung, Rauchgewohnheiten usw. Die Fragen an die Mutter beziehen sich auf ihre medizinische Anamnese bezüglich Atemwegserkrankungen und Allergien, besondere Ernährungsgewohnheiten während der Schwangerschaft, der beruflichen Tätigkeit usw. Zusätzlich erhalten die Väter ebenfalls einen Fragebogen zum Selbstausfüllen, in welchem sie hauptsächlich Auskunft über ihre bisherige Krankengeschichte geben.

In dem Fragebogen zwei Monaten nach Geburt werden die genauen Lebensumstände des Kindes erfragt. Dabei werden unter anderem Informationen zur Geburt, der Stillzeit, der kindlichen Ernährung sowie den bisherigen Erkrankungen gestellt.

Nach einem Jahr wurden die Kinder zu einer genauen klinischen Untersuchung mit Blutentnahme zur IgE-Messung in die teilnehmenden Kliniken geladen, bei der nochmals eine weitere umfangreiche Befragung zu den Lebensgewohnheiten der Kinder stattfand. Während der gesamten zwölf Monate führte die Mutter ein detailliertes Tagebuch, in dem Gesundheit des Kindes, Ernährung und Kontakt zu Stalltieren festgehalten wurde.



## **2.4 Blutentnahme zur Bestimmung spezifischer Immunglobuline-E**

Venöse Blutproben zur Bestimmung spezifischer Immunglobuline E wurden nach standardisierter Methode entnommen. Die der Eltern wurden bei Geburt des Kindes entnommen, die der Kinder nach einem Jahr beim Klinikaufenthalt. Die Proben wurden nach sieben NA und 13 gemeinen IA untersucht. Dabei zählten zu NA Hühnereiweiß, Kuhmilch, Erdnuss, Haselnuss, Karotte, Weizenmehl und Sojabohne. Zu den IA gehören Allergene zweier Milbenarten (*Dermatophagoides pteronyssinus* und *Dermatophagoides farinae*), Erle, Birkenpollen, Hasel, Graspollen, Roggen, Beifuß, Wegerich, Katze, Hund, Pferd und die Pilzform *Alternaria alternata*.

Die sIgE-Werte werden in Internationalen Einheiten von IgE pro Milliliter angegeben. Eine Atopie oder AS lag genau dann vor, wenn wenigstens ein sIgE-Wert über 0,35 IU/ml lag. Zusätzlich haben wir nach den verschiedenen Allergengruppen definiert, dass eine Inhalationsatopie erst dann vorliegt, wenn wenigstens ein sIgE-Wert gegen IA über 0,35 IU/ml liegt. Das gleiche galt für die Definition zur Nahrungsmittelatopie.

## **2.5 Semiquantitative Auswertung der spezifischen Immunglobuline-E**

### **2.5.1 Geräteangaben**

Zur Auswertung der gesammelten venösen Blutproben wurde der AllergyScreen™-Test-Kit von Mediwiss (Moers, Deutschland) benutzt. Jeder dieser Bausteine bestand im Einzelnen aus:

1. 1x12 Teststreifen in Plastikreaktionströgen mit Nitrozellulosemembranen, die mit Allergenmaterial auf 20 Testfeldern bedeckt sind.
2. 1x Waschpufferkonzentrat (TRIS/NaCl, beinhaltet 0.099% NaN<sup>3</sup>), ergibt 1x 500ml Waschpufferlösung, pH=7,5 (20ml).

3. 1x Detektorantikörper, bestehend aus Biotin-Konjugat, polyklonale anti-human-IgE-Antikörper (fertig zum Gebrauch, 4ml)
4. 1x Streptavidin-Konjugat, bestehend aus Streptavidin konjugiert mit Alkalischer Phosphatase, beinhaltet 0,02% Methylisothiazolinone und 0,02% Bromonitrodexan (fertig zum Gebrauch, 4ml)
5. 1x Farbstoffsubstrat, BCIP/NBT (Bromochloroindolyl Phosphat/Nitro-Blau-Tetrazolium) (fertig zum Gebrauch, 4ml)

Zur automatischen Bearbeitung der Teststreifen wurde der Westernblot-Prozessor „Profiblot 2in1“ von TECAN (Männedorf, Schweiz) benutzt. Hiermit war eine gleichzeitige Bearbeitung von zwei Testkits mit zusammen 24 Teststreifen möglich.

Die semiquantitative Auswertung der Teststreifen erfolgte im Anschluss der Inkubationen mit einer CCD Kamera, welche im RAPID READER von Mediwiss (Moers, Deutschland) die optischen Grauwerte digitalisiert. Die Daten werden dann im mitgelieferten Softwareprogramm am PC bearbeitet und patientengenau gespeichert.

### **2.5.2 Testprinzip**

Der AllergyScreen<sup>TM</sup>-Test ist ein Immunoblot zur semiquantitativen Bestimmung des zirkulierenden allergenspezifischen Immunglobulins-E (sIgE) in humanem Serum.

Der benutzte Test basiert auf dem Prinzip des Enzymimmunoassays auf einer Nitrozellulosemembran (Immunoblot). An die Oberfläche von Nitrozellulosemembranen sind der Panelzusammensetzung entsprechende Allergene gebunden. Diese werden bei Raumtemperatur mit 250 Mikroliter Patientenseren inkubiert. Dabei reagieren die im Serum enthaltenen sIgE`s mit den Allergenen und werden so an die Nitrocellulosemembran gebunden. Die nachfolgenden Analyseschritte werden im TECAN ProfiBlot 2in1 automatisch stattfinden. Nach Auswaschung der nichtgebundenen Immunglobuline werden in einem anschließenden Inkubationsschritt an Biotin gekoppelte anti-human-IgE-Antikörper zugesetzt, welche an die jeweiligen sIgE`s binden. Nachdem nichtgebundene Antikörper ausgewaschen wurden, erfolgt in einem nächsten Schritt die Zugabe eines mit alkalischer Phosphatase konjugierten Streptavidins, wel-

che an das zuvor zugesetzte Biotin in den Testfeldern und an die Positivkontrolle binden. Nach erneuter Inkubation und Zugabe des Substrates erfolgt die gewünschte enzymatische Farbreaktion der alkalischen Phosphatase mit Bildung von Präzipitaten auf den Teststreifen im Sinne einer spezifischen Reaktion.

### **2.5.3 Auswertung**

Die Membrankonfiguration der benutzten Testtröge entsprechen dem AllergyScreen™ Test-Panel 1 und enthält folgende 21 Allergene bzw. Antigene: Positivkontrolle, Hausstaubmilbe I (*Dermatophgoides pteronyssinus*), Hausstaubmilbe II (*Dermatophgoides farinae*), Erle, Birke, Hasel, Gräsergemisch, Roggen, Beifuß, Wegerich, Katze, Pferd, Hund, Alternaria alternata, Eiweiß, Milch, Erdnuss, Haselnuss, Karotte, Weizenmehl, Soja.

Bei der optisch-visuellen Auswertung ist die Farbintensität der Grauwerte auf den Testfeldern direkt proportional der Menge an spezifischen IgE-Antikörpern im Serum des Patienten für das jeweilige Allergen. Zeichnet sich gegenüber dem Membranhintergrund eine Bande ab, so sind spezifische Antikörper im Serum vorhanden. Ist allerdings keine Färbung des Reaktionsfeldes der Membran zu sehen, so sind keine allergenspezifischen IgE-Antikörper mit AllergyScreen nachweisbar.

Die semiquantitative Auswertung mit einer Software basiert auf der digitalen, fotografischen Auswertung der Western-Blot-Linien. Diese Auswertung erfolgt im RAPID READER mittels einer CCD-Kamera, die die Analysestreifen im Reaktionstrog fotografiert, die Grauwerte digitalisiert und in einem Softwareprogramm anhand einer Systemstandardkurve, die aus einem Graspool kalibriert ist, in Messwerte umsetzt (Einheit IU/ml). Eine Kategorisierung erfolgte nach RAST in drei Kategorien anhand der Messwerte.

Für die Qualitätskontrolle befinden sich auf jedem Teststreifen eine Positiv- und eine Negativkontrolle. Sie dienen zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Testdurchführung. Findet sich im Testfeld der Positivkontrolle keine Anfärbung, so ist der Test nicht valide. Die Positivkontrolle sollte Klasse  $\geq 2,5$  sein. Als Cut-off wurde ein Wert von  $\leq 0,35$  IU/ml definiert.

## 2.6 Statistische Auswertung

Die Daten der Finnischen Zusatzkohorte wurden mit der Statistik-Software SPSS („Statistical Package for the Social Sciences“) für Windows® Version 14.0 (Fa. SPSS Inc., Chicago, USA) und Microsoft Excel/Office 2003 XP von der Finnischen Abteilung für Environmental Epidemiology des National Public Health Institute of Kuopio, Finnland, analysiert.

Der Pearson  $\chi^2$  Test wurde zur Auswertung der kategorisierten sIgE-Werte benutzt. Signifikante Assoziationen wurden durch den p-Wert  $p < 0,05$  dargestellt. Darüber hinaus wurde Fishers Exakter Test in 2x2 Tafeln benutzt, sobald Zellenhäufigkeiten zwischen 1 und 5 vorlagen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Prävalenz von erhöhten sIgE-Blutwerten

Nach Auswertung der gemessenen Blutproben auf spezifisches Immunglobulin-E gegen IA und NA zeigten sich bei 131 von 200 der einjährigen Kinder keine erhöhten sIgE-Level ( $\geq 0,35$  IU/ml) auf die getesteten Allergene. Bei den restlichen 69 Kinder fanden sich erhöhte sIgE-Werte  $>0,35$  IU/ml, was einer Prävalenz IgE-vermittelter Sensibilisierung von 34,5% entspricht (Abb. 1).

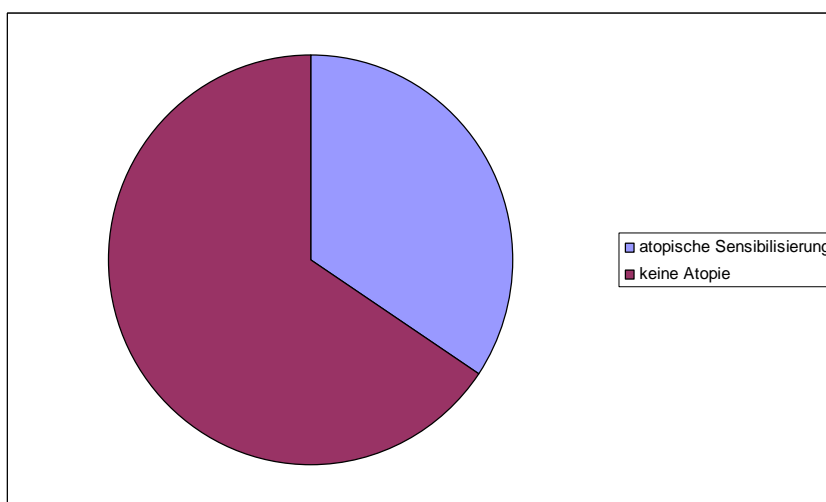


Abbildung 1: Prävalenz von atopischer Sensibilisierung

Die Tabelle 1 zeigt die Verteilung von sensibilisierten Kindern aufgelistet nach den verschiedenen Allergenen. Dabei hatten 42 von 200 Kindern mindestens einen erhöhten sIgE-Blutwert gegen IA, 44 wiesen erhöhte Werte gegen mindestens ein NA auf. Unter diesen Kindern variierte die Anzahl der Sensibilisierungen gegen entweder Inhalations- oder Nahrungsmittelallergene von einer bis zu sechs gleichzeitig. So zeigten 60% von den sensibilisierten Kindern mindestens einen erhöhten sIgE-Wert, lediglich zwei Kinder hatten fünf bzw. sechs erhöhte Werte (Daten nicht gezeigt).

Tabelle 1: Prävalenz allergischer Reaktionen

	n	%
Inhalationsatopie	42	21
Nahrungsmittelatopie	44	23
Atopische Sensibilisierung	69	34,5

Eine genaue Auflistung der erhöhten sIgE-Blutwerte zeigt Tabelle 2. Bei den IA wurden die meisten Sensibilisierungen gegen Katzenallergene gefunden, hier zeigte sich eine Prävalenz von 17,5% aller erhöhten sIgE-Levels. Lediglich 4% der Kinder zeigten erhöhte sIgE-Werte gegen Hundeallergene (Abb. 2). Die meisten Sensibilisierungen durch NA zeigten sich gegen Kuhmilchallergene mit 14,5%, gegen Hühnereiweiß mit 7,5% sowie gegen Erdnüsse mit 5,5% (Abb. 3). Keines der getesteten Kinder hatte erhöhte sIgE-Werte gegen die Hausstaubmilbenart *Dermatophagoides pteronyssinus*, Beifuß, Wegerich, den Pilz *Alternaria alternata* sowie gegen Soja.

Tabelle 2: Prävalenz von Atopien nach Nahrungsmittel und Inhalationsallergenen

	n	%
<b>Inhalationsallergene</b>		
<i>D. pteronyssinus</i>	0	0
<i>D. farinae</i>	1	0,5
Erle	3	1,5
Birke	3	1,5
Hasel	4	2
Graspollen	3	1,5
Roggen	3	1,5
Beifuß	0	0
Wegerich	0	0
Katze	35	17,5
Pferd	1	0,5
Hund	8	4
<i>Alternaria alternata</i>	0	0
<b>Nahrungsallergene</b>		
Eiweiß	9	7,5
Kuhmilch	29	14,5
Erdnuss	11	5,5
Haselnuss	1	0,5
Karotte	1	0,5
Weizen	5	2,5
Soja	0	0

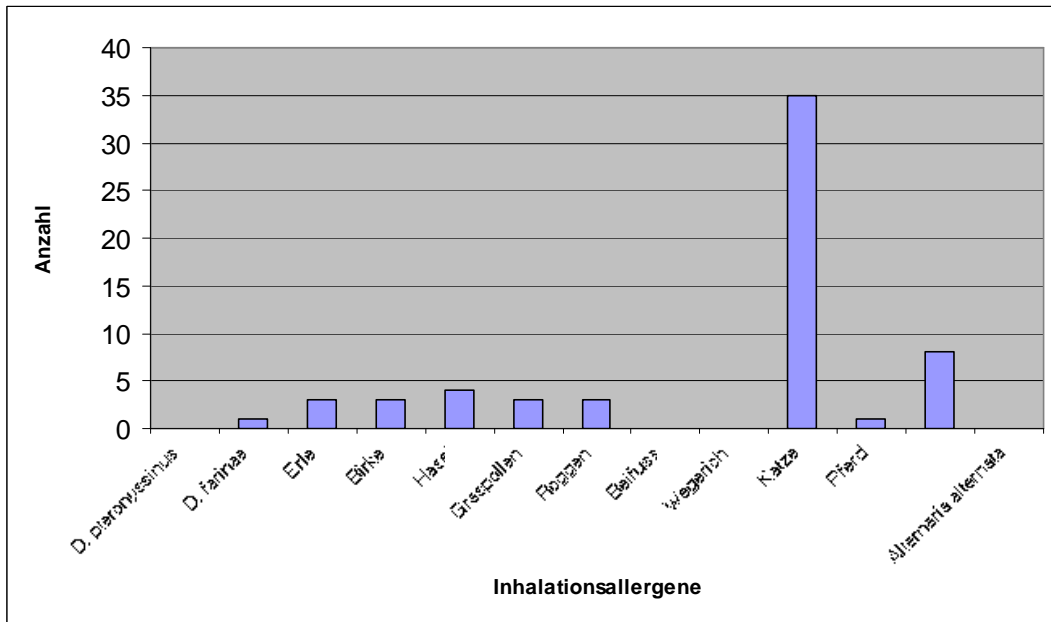


Abbildung 2: Prävalenz von Atopien auf Inhalationsallergene

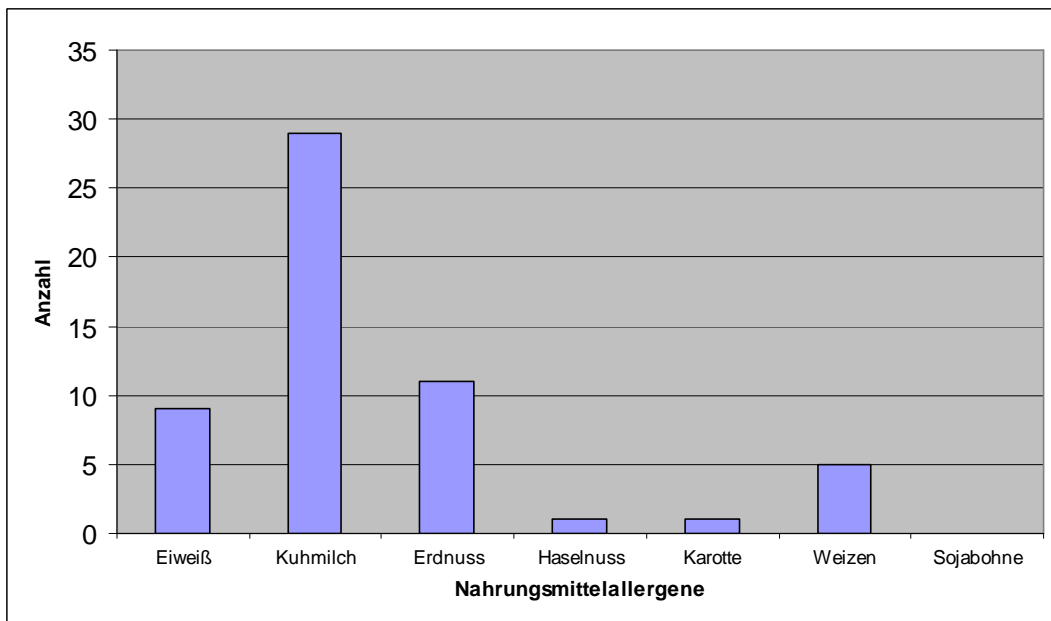


Abbildung 3: Prävalenz von Atopien auf Nahrungsmittelallergene



### 3.2 Prävalenz von kategorisierten sIgE-Werten

Die sIgE-Level wurden in drei Gruppen entsprechend der RAST-Klasseneinteilung kategorisiert (Tab. 3). Die höchsten Niveaus wurden bei Weizen (14 IU/ml) und bei Birke (11 IU/ml) gefunden, die anderen Niveaus waren niedriger. In der ersten Kategorie sind NA mit führend, in der zweiten Kategorie IA.

Tabelle 3: Prävalenz von kategorisierten sIgE-Werten

sIgE-Level (IU/ml)	0,35- 0,749		0,75-3,49		3,5- 17,49	
	n	%	n	%	n	%
<b>Inhalationsallergene</b>						
<i>D. pteronyssinus</i>	0	0	0	0	0	0
<i>D. farinae</i>	0	0	1	0,5	0	0
Erle	1	0,5	2	1	0	0
Birke	1	0,5	1	0,5	1	0,5
Hasel	2	1	2	1	0	0
Graspollen	1	5	2	1	0	0
Roggen	0	0	3	1,5	0	0
Beifuß	0	0	0	0	0	0
Wegerich	0	0	0	0	0	0
Katze	13	6,5	20	10	2	1,0
Pferd	1	0,5	0	0	0	0
Hund	4	2	3	1,5	1	0,5
<i>Alternaria</i> <i>alternata</i>	0	0	0	0	0	0
<b>Nahrungsmittelallergene</b>						
Eiweiß	5	2,5	3	1,5	1	0,5
Kuhmilch	22	11	6	3	1	0,5
Erdnuss	7	3,5	4	2	0	0
Haselnuss	1	0,5	0	0	0	0
Karotte	1	0,5	0	0	0	0
Weizen	2	1	2	1	1	0,5
Soja	0	0	0	0	0	0

### **3.3 Einflussgrößen und Korrelationen von atopischen Sensibilisierungen**

Die aus den Fragebögen abgeleiteten Einflussgrößen wurden gegen Sensibilisierung auf Inhalations- und Nahrungsmittelallergene sowie allgemeiner AS in einer Tabelle aufgetragen. Anhand von geeigneten statistischen Tests wurden Signifikanzen berechnet. Zu den Einflussgrößen zählen das Geschlecht, die Anzahl von Geschwistern (Daten nicht gezeigt), der Bildungsgrad der Mutter zur Geburt, die Art der Haustierhaltung (Hund und Katze, im Haus oder außerhalb) sowie Angaben der Mutter über die Asthmaerkrankung (Daten nicht gezeigt). Die Angaben über ein bestehendes Ekzem wurden in juckendes, atopisches und ein vom Doktor diagnostiziertes Ekzem unterteilt. Eine genaue Verteilung dieser Einflussgrößen zeigt Tabelle 4.



Von den getesteten 200 Kindern wiesen 69 eine AS auf. Von diesen 69 Kindern waren 42 Jungen (60,8%) und 27 Mädchen (39,2%). 28 der allgemein atopischen Jungen und 14 der Mädchen hatten eine Sensibilisierung auf IA, was statistisch signifikant ( $p=0,039$ ) miteinander korrelierte (Abb. 4).

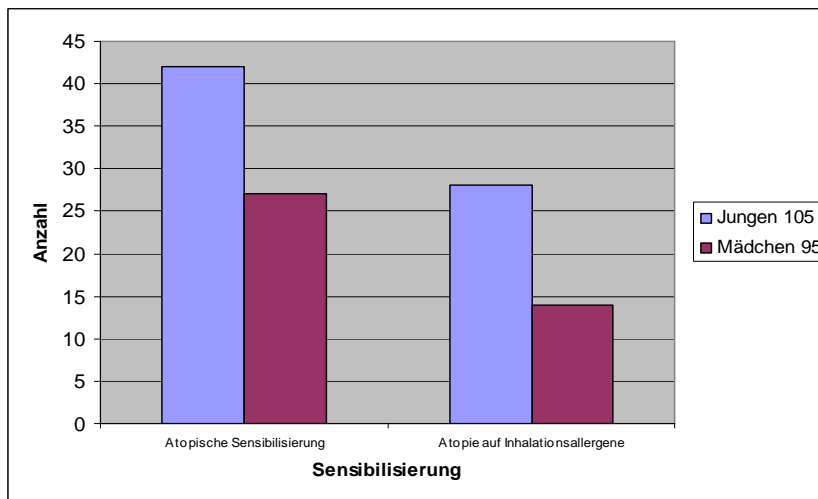


Abbildung 4: Geschlecht und atopische Sensibilisierung

Der Grad der mütterlichen Bildung korreliert signifikant mit dem Auftreten allgemeiner AS und Atopie nach IA. 140 der 200 Mütter hatten eine Bildung vom College-Level oder höher, unter deren Kinder fanden sich 42 mit allgemeiner AS, 22 davon mit Inhalationsatopie. Dagegen hatten die 60 Mütter mit geringerer Bildung als College-Level 27 allgemein sensibilisierte Kinder, unter denen 20 mit einer Sensibilisierung gegen IA waren. Dies entspricht einer statistischen Signifikanz mit  $p=0,003$  für IA bzw.  $p=0,013$  für allgemeine atopische Sensibilisierung (Abb. 5 und Abb. 6).

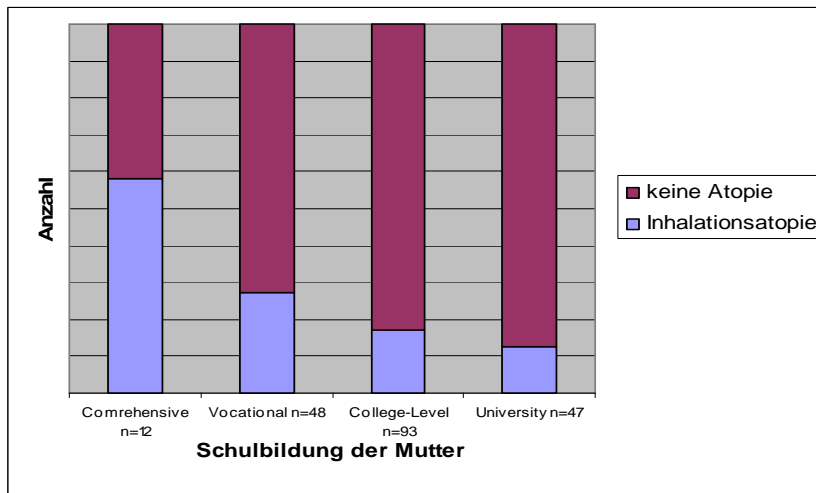


Abbildung 5: Mütterliche Schulbildung und Inhalationsatopie

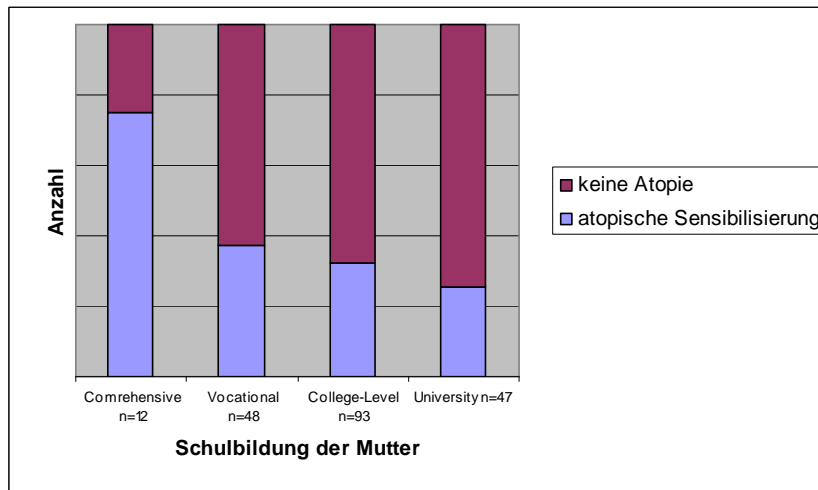


Abbildung 6: Mütterliche Schulbildung und atopische Sensibilisierung

Weiterhin geht aus Tabelle 4 hervor, dass 68 Mütter ein anamnestisch gesichertes juckendes Ekzem hatten. 16 Kinder von diesen Müttern zeigten eine allgemeine Sensibilisierung ( $p=0,019$ ), 10 Kinder eine Atopie gegen NA ( $p=0,045$ ): wenn demnach die Mutter ein juckendes Ekzem gehabt hat, reduziert dies das Risiko für das Kind eine Sensibilisierung gegen NA, eine allgemeine atopische Sensibilisierung zu entwickeln.

Außerdem geht aus Tabelle 4 hervor, dass die Prävalenz des anamnestisch diagnostizierte atopische Ekzem signifikant mit dem Auftreten von Nahrungsmittelatopien korreliert ( $p=0,041$ ).

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Art der Haustierhaltung, sowie der Anzahl der Geschwister, die im Haus lebten, und dem Auftreten von AS gefunden werden.

Tabelle 5 zeigt eine Charakteristik der LUKAS2-Kohorte.

Tabelle 5: Charakteristik der LUKAS2-Kohorte

<b>Determinanten</b>	<b>Kinder n/Total n (%)</b>
<b>Geschlecht</b>	
Männlich	105/200 (52,5)
<b>Anzahl Kinder zu Hause unter 18 Jahren</b>	
keine	88/200 (44,0)
1	60/200 (30,0)
2	29/200 (14,5)
>2	23/200 (11,5)
<b>Bildung der Mutter</b>	
Comprehensive school	12/200 (6,0)
Vocational school	48/200 (24,0)
College-Level	93/200 (46,5)
University	47/200 (23,5)
<b>Katzenhaltung</b>	
Meist im Haus	28/199 (14,07)
Selten oder niemals im Haus	6/199 (3,0)
Keine Katzen	165/199 (82,9)
<b>Hundehaltung</b>	
Meist im Haus	49/199 (24,62)
Selten oder niemals im Haus	20/199 (10,05)
Keine Hunde	130/199 (65,32)
<b>Mutter mit anamnestisch Asthma</b>	
Ja	22/200 (11,0)
Nein	178/200 (89,0)
<b>Mutter mit anamnestisch juckenden Ekzem</b>	
Ja	68/200 (34,0)
Nein	132/200 (66,0)
<b>Mutter mit anamnestisch atopischen Ekzem</b>	
Ja	81/200 (40,5)
Nein	119/200 (59,5)
<b>Mutter mit anamnestisch atopischen Ekzem</b>	
Doktordiagnose	55/198 (27,78)
Keine Doktordiagnose	24/198 (12,12)
Keine	119/198 (60,10)

## 4 Diskussion

### 4.1 Studiendesign

In der vorliegenden Studie wurde eine Kohorte von 200 finnischen Kindern aus der Region um Kuopio in Zentralfinnland auf spezifisches Immunglobulin-E gegen IA und NA untersucht. Man stellte anhand von Bestimmungen spezifischer Immunglobuline-E aus Serumproben Prävalenzen von AS bei einjährigen Kindern dar. Zur Rekrutierung der Studienteilnehmer kamen schwangere Frauen in Frage, die zwischen Mai 2004 und Mai 2005 beabsichtigten, im Universitätskrankenhaus von Kuopio zu entbinden. Allerdings lässt sich hierbei ein Selektionsbias nicht völlig ausschließen, dass Mütter mit bestehender IgE-vermittelter Erkrankung wahrscheinlich eher dazu bereit sind, an epidemiologischen Studien zur Untersuchung AS an ihren Kindern teilzunehmen. Mit einem Anteil von 40,5% sind atopische Mütter im Vergleich zu anderen epidemiologischen Studien jedoch nicht überproportional häufig vertreten (Arshad et al., 2001; Kulig et al., 1999). Auch müssen wir vermuten, dass die Familien aufgrund ihrer Studienteilnahme innerhalb des Beobachtungszeitraums möglicherweise häufiger bestimmte Risikofaktoren für AS vermieden. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, dass eventuell Mütter mit höherer Bildung häufiger an einer Studie teilnehmen, bei der man Fragebögen ausfüllen muss, als solche mit geringerer, was die Ergebnisse eventuell verändern könnte.

Um Vergleiche mit anderen Studien zu gewährleisten, müssen Studiendesign, Studienteilnehmer, die unterschiedliche Methodik und die statistischen Auswertungen berücksichtigt werden (Apter, 2003).

### 4.2 Methodik

Eine Großzahl von Studien zur Untersuchung von AS benutzt zur Detektion der Atopien SPT als klinische Untersuchungsmethode. Dieser Test weist *in vivo*, indirekt Immunglobulin-E Antikörper gegen spezifische Allergene durch eine positive Hautreaktion nach. Im Gegensatz dazu weist der *in vitro*, semiquantitative Immunoassay von Mediwiss sIgE-Werte im Patientenserum nach. SPT ist ein weit verbreitetes und valides Verfahren, um AS schon in der Kindheit nach-



zuweisen. In der Literatur bestehen gut belegte Kriterien für Anwendung, Auswertung und Cut-off-Werte (Dreborg, 2001). Allerdings hängt eine korrekte Durchführung des Testes stark vom Untersucher ab, was zu unterschiedlichen Auslegungen führen kann. Gleichwertig in der Diagnostik für AS ist der Immunoassay, er kann zu dem SPT ergänzend oder anstatt mit einer Spezifität und Sensitivität von 85-95% benutzt werden (Host et al., 2003; Yunginger et al., 2000).

Herzum zeigte in einer Studie, dass der von uns bei der Studie eingesetzte Immunoassay von Mediwiss dem bereits in epidemiologischen Studien etablierten Pharmacia CAP System gleichwertig ist. Der Cut-off von 0,35 IU/ml ist an Sensitivität und Spezifität gegenüber einem niedrigeren ausreichend (Herzum et al., 2005).

### **4.3 Vergleich zu anderen Studien**

Die Studie zu LUKAS2, die parallel zur europaweiten PASTURE-Projekt angelegt wurde, ist eine prospektive Geburten-Kontroll-Studie zur Untersuchung AS bei Kindern. Die Kinder wurden bis 18 Monate nach Geburt beobachtet, mit 12 Monaten wurden erstmals sIgE-Messungen durchgeführt, welche die Grundlage dieser Arbeit darstellen.

In der Literatur sind nur wenige prospektive Studien bekannt, die fortlaufende sIgE-Messungen über längere Zeiträume aufweisen können. Die meisten Studien sind oftmals Studien, welche zum Teil aus nur wenigen Teilnehmern bestehen, die zudem Risikogruppen mit einem oder mehreren atopischen direkten Familienmitgliedern entstammten (Laan et al., 2000; Arshad et al., 2007).

Bei anderen Querschnittsstudien wiederum kann man selten die sIgE-Messung einem bestimmten Alter zuordnen, als vielmehr einer Altersgruppe. Internationale Prävalenzen von AE werden gut von der ISAAC-Studie dargestellt, bei der Schulkinder im Alter zwischen 6 und 14 Jahren untersucht wurden (Asher et al., 1995).

Direkte Vergleiche der LUKAS2-Kohorte zu anderen Studien sind schwierig, da die Datenlage anderer Studien zur Prävalenz AS bei einjährigen Kindern überschaubar ist. Jöhnke et al. zeigten in einer Studie über die DARC-Kohorte Prävalenzen von AS bis 18 Monate nach Geburt, dass die Inzidenzrate von positiven sIgE-Werten bei 50% lag. Eine Sensibilisierung gegen NA war wesentlich

häufiger als gegen IA. Die meisten Sensibilisierungen lagen im Bereich von der Kategorie 1 nach RAST (Johnke et al., 2006). Allerdings lag in dieser Kohorte die positive Familienanamnese lediglich bei 20,3% der Mütter, was einen Vergleich zu der LUKAS2-Kohorte erschwert.

Eine weitere gute Vergleichsmöglichkeit mit ähnlichem Studiendesign stellt die prospektive German Multicenter Allergy Study (MAS) dar. In ihr wurden 1.314 Kinder in einem Zeitraum von der Geburt bis zum 7. Lebensjahr fortlaufend beobachtet. Regelmäßige sIgE-Messungen gegen Inhalations- (Hausstaubmilbe *Dermatophagoides pternyssinus*, Katze, Hund, Gräser, Birke)- und Nahrungsmittelallergene (Kuhmilch, Hühnereiweiß, Sojabohnen, Weizen) fanden im Alter von 1, 2, 3, 5, 6 und 7 Jahren statt (Illi et al., 2001). Kulig et al. zeigten in einer der LUKAS2-Kohorte ähnlichen MAS-Zusatzkohorte von 216 Kindern zur Sensibilisierung in den ersten Lebensjahren, dass die Punktprävalenzen nach einem Jahr nach Geburt von allgemeiner AS bei 11%, von einer Sensibilisierung gegen IA bei 1,5% sowie von NA bei 10% lagen. Bei den einzelnen Allergenen lagen die Prävalenzen von Sensibilisierung gegen Kuhmilch und Hühnereiweiß, bei etwa 6%, für Gräser und Birke bei ca. 1,5% sowie für Katze und Hausstaubmilbe deutlich unter 2% (Kulig et al., 1999).

Im Vergleich zur MAS-Kohorte fällt in der LUKAS2-Kohorte die deutlich höhere Prävalenz von Sensibilisierungen auf, welche mit Punktprävalenzen bei den Einjährigen für allgemeine AS von 34,5%, gegen Nahrungsmittel- und Inhalationsallergene mit 23% respektive 21%, liegen. Des Weiteren ist bei LUKAS2 eine Sensibilisierung zu Katzenhaaren mit 17,5% führend, gefolgt von Kuhmilch mit 14,5% und Hühnereiweiß mit 7,5%.

Die Unterschiede in den Prävalenzen zur MAS-Kohorte können nur unter Vorbehalt verglichen werden, als vielmehr die Kohorten die länderspezifischen Muster für Sensibilisierung widerspiegeln können, welche unter anderem stark von der Art der Allergenexposition abhängen. So konnte erst kürzlich eine finnische Veröffentlichung von Huurre et al. anhand von SPT eine Sensibilisierungsrate unter 12 Monate alten Kindern von 30% beschreiben, eine Sensibilisierung gegen Hühnereiweiß zeigten 26%, gegen Kuhmilch 7% der Kinder (Huurre et al., 2008).

Allerdings besteht in der Charakteristik der Kohorte eine hohe Atopiebelastung der Mütter, was einen direkten Vergleich der Ergebnisse erschwert. Die hohe

Prävalenz von Sensibilisierung gegen IA in der Kohorte wird wahrscheinlich durch die hohe Prävalenz einer Sensibilisierung gegen Katzen verzerrt, was Vergleiche mit anderen Studien erschwert.

Kilpeläinen et al. konnte 2002 in einer Studie an finnischen Studenten zeigen, dass die Prävalenz von Sensibilisierung gegen Katze unter den Studenten zwischen 12,6% und 20,1% lag (Kilpelainen et al., 2002). Partti-Pellinen et al. zeigten in einer Studie, dass in Finnland Hunde- und Katzenallergene ubiquitär in geringer Konzentration von 870 ng/g nachweisbar sind (Partti-Pellinen et al., 2000). Eine Exposition zu den Allergenen ist also überall und jederzeit möglich. Dies würde auch dazu passen, dass trotz der hohen Prävalenz von Atopien gegen Katzenallergene in der Charakteristik der LUKAS2-Kohorte wenige Familien mit permanenter Katzenhaltung vorkommen (14,07%).

Interessanterweise konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Exposition zu Katzenallergenen durch Katzenhaltung und Sensibilisierungen festgestellt werden ( $p=0,964$  für Inhalationsatopie,  $p=0,237$  für Nahrungsmittelatopie,  $p=0,704$  für allgemeine atopische Sensibilisierung). Ob Katzenallergene nun ein Risiko- oder doch ein protektiver Faktor für Sensibilisierung und AE darstellen, wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Hesselmar et al., 1999; Lau et al., 2000; Lau et al., 2005; Nafstad et al., 2001). Weitere sIgE-Messungen und klinische Untersuchungen müssen hier Klarheit bringen, ob diese hohe Prävalenz der Sensibilisierung gegen Katzenallergene in der frühen Kindheit ein transientes Phänomen ist oder eventuell prädiktiv oder protektiv für das Auftreten einer folgenden AE stehen kann. Vielmehr kann man davon ausgehen, dass die hohe Prävalenz von Sensibilisierung gegen Katzenallergene die Daten hin zu einer hohen Prävalenz der IA verändert.

In der Literatur wird ein deutlicher Unterschied im zeitlichen Verlauf zwischen den Sensibilisierungen gegen verschiedene Allergene in der frühen Kindheit genannt. Kinder sind deutlich früher gegen NA sensibilisiert als gegen IA. Sigurs et al. konnten in einer Studie zeigen, dass eine frühe Sensibilisierung gegen NA eine spätere Sensibilisierung gegen IA wahrscheinlich macht (Sigurs et al., 1994). In einigen prospektiven Studien wird die hohe Nahrungsmittelatopie im Säuglingsalter als transientes Phänomen mit guter Prognose beschrieben (Hattevig et al., 1984; Kjellman et al., 1988). Die DARC-Studie um Johnke et al. konnten anhand verschiedener Testverfahren sogar eine Rate von transienten

Sensibilisierungen bei IgE-Messungen von 42% innerhalb von 18 Monaten feststellen (Johnke et al., 2006). Vielmehr lieferten die Veröffentlichungen zu der prospektiven MAS-Studie ein Modell zum zeitlichen Verlauf vom Auftreten einer AS in der frühen Kindheit, was eine spätere Asthmaerkrankung erklärt (Illi et al., 2001). So konnten Kulig et al. einen natürlichen Verlauf der Sensibilisierung zeigen, welcher mit einer Sensibilisierung gegen Hühnereiweiß im Alter von 12 Monaten als erster Marker beginnt (Kulig et al., 1999). Dieser Marker kann zu einem späteren Zeitpunkt, nach dem dritten Lebensjahr, eine Sensibilisierung gegen IA bedingen, welche letztendlich signifikant mit einer Asthmaerkrankung zum siebten Lebensjahr korreliert (Nickel et al., 1997). Es müssen also weitere, zukünftige IgE-Messungen folgen, um auch in der LUKAS2-Kohorte solche Tendenzen festzustellen.

#### **4.4 Einflussgrößen**

Ein weiteres Ergebnis der Studie ist ein Zusammenhang zwischen mütterlichen, juckendem, bzw. Doktor-diagnostiziertem atopischen Ekzem und Sensibilisierung bei Kindern. Hatte demnach die Mutter jemals ein juckendes Ekzem, so ist das Risiko der Kinder verringert, eine allgemeine AS ( $p=0,019$ ) oder eine Sensibilisierung gegen NA ( $p=0,045$ ) zu entwickeln.

Hatte die Mutter ein Doktor-diagnostiziertes atopisches Ekzem, so schützte dies das Kind, eine Sensibilisierung gegen NA zu entwickeln ( $p=0,041$ ). Dieses Ergebnis ist lediglich für eine Sensibilisierung einjähriger Kindern aussagekräftig und beinhaltet wahrscheinlich eine starke Tendenz zum Bias. Da die Mütter mit anamnestisch juckendem Ekzem in der Vergangenheit eventuell dieses missdeuteten oder andere Mütter eine juckende Episode einfach nicht als Ekzem deuteten, ist dieser Faktor stark durch einen Recall-Bias beeinträchtigt. Zudem unterliegt das vom Arzt-diagnostizierte atopische Ekzem der subjektiven Einschätzung des behandelnden Arztes.

Mütter mit AE neigen eher dazu, potenzielle Faktoren zu vermeiden, die eine Verschlechterung ihrer Erkrankung hervorrufen, was demzufolge auch die Umgebung der Kinder in Bezug auf diese Faktoren hin verändert. Denn in der Literatur ist ein positiver Zusammenhang zwischen atopischen Eltern und der Entwicklung AE ihrer Kinder gut belegt (von Mutius, 1998). Allerdings sind viele Veröffentlichungen zur Vererbung AE aus retrospektiven Querschnittstudien

entnommen in welchen oft Kinder im Schulalter mit manifester AE und deren Eltern eingeschlossen waren (Dold et al., 1992; Kjellman, 1977).

Zum anderen basieren viele dieser Studien auf Nabelschnur-Blutuntersuchungen, die eine AS der Kinder belegen (Bergmann et al., 1998; Hansen et al., 1992). LeMasters et al. konnten in einer amerikanischen Studie anhand von SPT zeigen, dass Kinder von sensibilisierten Eltern gegen IA ein erhöhtes Risiko haben, ebenso eine Sensibilisierung gegen IA bis zum zweiten Lebensjahr zu entwickeln (LeMasters et al., 2006). Von daher ist ein Vergleich schon allein methodisch zur LUKAS2-Kohorte schwer. Das Ergebnis von LeMasters et al. z.B. kann aber auch nur unter Vorbehalt interpretiert werden, da zum einen keine Aussage über eine Sensibilisierung zu den gemessenen NA gemacht wird, zum anderen ist es den Autoren nicht gelungen, dieses Ergebnis nach multivariater Regression zu bestätigen. Vielmehr konnte sogar ein negativer Zusammenhang zwischen einer elterlichen Sensibilisierung zu einem bestimmten IA und einer kindlichen Sensibilisierung gezeigt werden.

Jackola et al. konnten in einer Studie an einer Hochrisikogruppe statistisch nachweisen, dass die Neigung, eine AS zu entwickeln, möglicherweise vererbt wird, dass aber eine spezifische Sensibilisierung gegen dasselbe Allergen bei Eltern und Kindern rein zufällig ist (Jackola et al., 2004). Dies zeigt also umso mehr, dass eine reine Vererblichkeit von AS unwahrscheinlich ist, was das hier gezeigte Ergebnis nur bestätigt. Vielmehr bietet die LUKAS2-Kohorte mit der Messung von sIgE bei einjährigen Kindern eine gute Datenbasis, um auch hier mit Folgemessungen eventuell andere, protektive, wie Risikofaktoren für AS zu finden.

Ebenso stellte sich in der vorliegenden Untersuchung heraus, dass Jungen statistisch signifikant häufiger eine AS gegen IA zeigten als Mädchen ( $p=0,039$ ). Dieses Phänomen ist in der Literatur gut beschrieben (Arshad et al., 2001).

Ein ähnliches Ergebnis findet sich in der DARC-Studie widerspiegelt. Die epidemiologische Längsschnittstudie von Kjaer et al. zeigte mit 22,1% der Jungen und 12,6% der Mädchen für positive sIgE-Werte gegen IA signifikante Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern ( $p = 0,016$ ) (Kjaer et al., 2008). Allerdings liegt in der Studie der Zeitpunkt der Sensibilisierung bei sechs Jahren, weshalb die Werte nicht generell verglichen werden dürfen. Auch besteht in dieser Kohorte ein deutlich geringerer Anteil an atopischen Müttern, was unsere

Ergebnisse im Vergleich überschätzen lässt. Eine Querschnittsstudie von Govaere et al. zeigte ebenso eine deutlich höhere Prävalenz von Sensibilisierungen unter Jungen zwischen drei und 14 Jahren, aber auch eine Umkehrung dieser Relation ab dem achten Lebensjahr zu Gunsten der Mädchen (Govaere et al., 2007). Man vermutet daher, dass nicht nur eine genetische, die Jungen bevorzugende Komponente, (Melen et al., 2004) vorliegen kann, sondern dass andere Gründe gefunden werden können wie z. B. der Hormonhaushalt, insbesondere das Östrogen, welches für eine unterschiedliche Geschlechterverteilung von Sensibilisierung verantwortlich sein kann. Dieses Phänomen braucht demnach noch weitere, prospektive Studien zur Untersuchung. Die vorliegende Studie kann zudem lediglich beitragen, dass eine Sensibilisierung von Jungen gegen IA schon ab dem ersten Lebensjahr signifikant ist.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Bildung der Mutter und der Prävalenz von allgemeiner AS und vor allem der Prävalenz von Inhalationsasthma ( $p=0,013$  bzw.  $p=0,003$ ) konnte in unserer Kohorte gezeigt werden. Je höher demnach die Bildung der Mutter ist, desto weniger häufig hatten die Kinder eine Sensibilisierung. Dies steht der Meinung in der Literatur entgegen. In Studien konnte ein positiver Zusammenhang mit der Bildung sowie dem sozioökonomischen Status und dem Auftreten von Allergien bei Kindern gezeigt werden. Im Allgemeinen steigt aber mit einer höheren Bildung auch der sozioökonomische Status einer Familie. Man vermutet, dass damit verbundene Lebensstile und Lebensbedingungen eine AE bei Kindern verursachen können. Heinrich et al. zeigten in einer Studie an Schulkindern aus Städten der neuen Bundesländer, dass die Sensibilisierung einer klaren Verteilung von sozialer Schichtzugehörigkeit folgt und mit den Folgen einer modernen Lebensweise zusammenhängen kann (Heinrich et al., 1998). Damit geht einher, dass der Zugang zur Bildung für viele Menschen erst durch diese moderne Lebensweise möglich geworden ist. Nun herrscht in Finnland ein außerordentlich gutes Bildungssystem, welches einen überdurchschnittlichen hohen Anteil von Akademikern hervorbringt. Dies spiegelt auch die Charakteristik unserer Kohorte sehr gut wieder (Tabelle 5), wobei ein Finnischer Abschluss auf College-Level in etwa dem des Bachelor in Deutschland gleichkommt. Desweiteren bestehen die meisten Familien unserer Kohorte aus nur 3-4 Familienmitgliedern, was auch wieder als direkte Folge des modernen Lebensstils angesehen wird.

In vielen epidemiologischen Studien im Rahmen der Hygiene-Hypothese werden genau diese Faktoren des „westlichen Lebensstils“ als Risikofaktor für die Entstehung von atopischen Erkrankungen angesehen. Allerdings muss hier darauf hingewiesen werden, dass durch die Ausschlusskriterien in unsere Kohorte ein Selektions-Bias auftritt. Demnach spiegeln diese Ergebnisse bewusst nur eine bestimmte Bevölkerungsgruppe wider, und zwar die, die weder auf dem Land noch in der Innenstadt, sondern in Familienhäusern in den Vororten von Kuopio leben. Hier finden hauptsächlich Familien aus sozioökonomisch höheren Schichten ein Zuhause. Der Anteil von Müttern mit nur geringer Schulbildung von allen Müttern in der Studie ist so gering, dass ein Vergleich zu anderen Bevölkerungsgruppen nur bedingt möglich ist.

Zusammenfassend zeigt unsere Kohorte, dass die Prävalenz von AS zu verschiedenen IA und NA mit sIgE-Messung bei Einjährigen schon in früher Kindheit zahlreich nachweisbar ist. Eine Neigung zu positiven sIgE-Werten auf Allergene gegen NA war häufiger als gegen IA. Die deutlich häufigsten Sensibilisierungen konnten wir gegen Katzen- gefolgt von Kuhmilchallergenen nachweisen. Eine niedrige mütterliche Bildung, ein atopisches juckendes oder Doktor-diagnostiziertes Ekzem sowie das männliche Geschlecht konnten als Risikofaktoren für das Auftreten von Sensibilisierungen identifiziert werden, während ein Zusammenhang für eine Beziehung zwischen Haustierhaltung und Sensibilisierung nicht gezeigt werden konnte.

Vielmehr liefern die vorliegenden Messungen eine gute Datengrundlage von sIgE-Werten bei einjährigen Kindern zur weiteren Erforschung des Zusammenhang zwischen AS und AE. Folgemessungen zu einem späteren Zeitpunkt müssen zeigen, welchen Stellenwert diese Messungen der Prävalenzen AS auf ihren Aussagewert haben. Es gilt zu zeigen, inwieweit unsere sIgE-Messungen bei einjährigen Kindern transiente Phänomene sind, was für eine normale Immunantwort sprechen würde, oder ob man diese, in Bezug auf klinische Untersuchungen der phänotypischen Ausprägung von AE, als prädiktive, protektive oder Risikofaktoren für eine spätere AE der Kinder deuten kann.

## 5 Literaturverzeichnis

Alfven, T., Braun-Fahrlander, C., Brunekreef, B., von Mutius, E., Riedler, J., Scheynius, A., van Hage, M., Wickman, M., Benz, M. R., Budde, J., Michels, K. B., Schram, D., Ublagger, E., Waser, M., and Pershagen, G., Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic life-style--the PARSIFAL study. *Allergy* 61 (April 2006): 414-421.

Apter, A. J., Early exposure to allergen: is this the cat's meow, or are we barking up the wrong tree? *J Allergy Clin Immunol* 111 (May 2003): 938-946.

Arshad, S. H., Bateman, B., Sadeghnejad, A., Gant, C., and Matthews, S. M., Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study. *J Allergy Clin Immunol* 119 (February 2007): 307-313.

Arshad, S. H., Tariq, S. M., Matthews, S., and Hakim, E., Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics* 108 (August 2001): E33.

Asher, M. I., Keil, U., Anderson, H. R., Beasley, R., Crane, J., Martinez, F., Mitchell, E. A., Pearce, N., Sibbald, B., Stewart, A. W., and ., International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur. Respir J* 8 (March 1995): 483-491.

Asher, M. I., Montefort, S., Bjorksten, B., Lai, C. K., Strachan, D. P., Weiland, S. K., and Williams, H., 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* 368 (August 2006): 733-743.

Bergmann, R. L., Edenharter, G., Bergmann, K. E., Forster, J., Bauer, C. P., Wahn, V., Zepp, F., and Wahn, U., Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin Exp Allergy* 28 (August 1998): 965-970.

Bjorksten, B., Risk factors in early childhood for the development of atopic diseases. *Allergy* 49 (July 1994): 400-407.



Braun-Fahrlander, C., Gassner, M., Grize, L., Neu, U., Sennhauser, F. H., Varonier, H. S., Vuille, J. C., and Wuthrich, B., Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy*. 29 (January 1999): 28-34.

Coca A.F. and Cooke R.A., On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol* 8 (1923): 163-182.

De Swert, L. F., Risk factors for allergy. *Eur. J Pediatr*. 158 (February 1999): 89-94.

Dold, S., Wjst, M., von Mutius, E., Reitmeir, P., and Stiepel, E., Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 67 (August 1992): 1018-1022.

Dreborg, S., Diagnosis of food allergy: tests in vivo and in vitro. *Pediatr. Allergy Immunol* 12 Suppl 14 (2001): 24-30.

Duhme, H., Weiland, S. K., Rudolph, P., Wienke, A., Kramer, A., and Keil, U., Asthma and allergies among children in West and East Germany: a comparison between Munster and Greifswald using the ISAAC phase I protocol. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Eur. Respir J* 11 (April 1998): 840-847.

*European lung white book*, European Respiratory Society and the European lung Foundation, Brussels, Belgium. 2003.

Gell, P. G. H. and Coombs, R. R. A., *Clinical Aspects of Immunology*, Blachwell, Oxford, 1963.

Gereda, J. E., Leung, D. Y., Thatayatikom, A., Streib, J. E., Price, M. R., Klinnert, M. D., and Liu, A. H., Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet* 355 (May 2000): 1680-1683.

Govaere, E., Van Gysel, D., Massa, G., Verhamme, K. M., Doli, E., and De Baets, F., The influence of age and gender on sensitization to aero-allergens. *Pediatr. Allergy Immunol* 18 (December 2007): 671-678.

Haahtela, T., Klaukka, T., Koskela, K., Erhola, M., and Laitinen, L. A., Asthma programme in Finland: a community problem needs community solutions. *Thorax* 56 (October 2001): 806-814.

Haahtela, T., Lindholm, H., Bjorksten, F., Koskenvuo, K., and Laitinen, L. A., Prevalence of asthma in Finnish young men. *BMJ* 301 (August 1990): 266-268.

Haahtela, T., Tuomisto, L. E., Pietinalho, A., Klaukka, T., Erhola, M., Kaila, M., Nieminen, M. M., Kontula, E., and Laitinen, L. A., A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 61 (August 2006): 663-670.

Haahtela, T., von Hertzen, L., Makela, M., and Hannuksela, M., Finnish Allergy Programme 2008-2018--time to act and change the course. *Allergy* 63 (June 2008): 634-645.

Hansen, L. G., Host, A., Halken, S., Holmskov, A., Husby, S., Lassen, L. B., Storm, K., and Osterballe, O., Cord blood IgE. III. Prediction of IgE high-response and allergy. A follow-up at the age of 18 months. *Allergy* 47 (August 1992): 404-410.

Hattevig, G., Kjellman, B., Johansson, S. G., and Bjorksten, B., Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins in atopic and healthy children. *Clin Allergy* 14 (November 1984): 551-559.

Heinrich, J., Popescu, M. A., Wjst, M., Goldstein, I. F., and Wichmann, H. E., Atopy in children and parental social class. *Am J Public Health* 88 (September 1998): 1319-1324.

Herzum, I., Blumer, N., Kersten, W., and Renz, H., Diagnostic and analytical performance of a screening panel for allergy. *Clin Chem. Lab Med* 43 (2005): 963-966.

Hesselmar, B., Aberg, B., Eriksson, B., Bjorksten, B., and Aberg, N., High-dose exposure to cat is associated with clinical tolerance--a modified Th2 immune response? *Clin Exp Allergy* 33 (December 2003): 1681-1685.

Hesselmar, B., Aberg, N., Aberg, B., Eriksson, B., and Bjorksten, B., Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 29 (May 1999): 611-617.

Hodge, L., Salome, C. M., Peat, J. K., Haby, M. M., Xuan, W., and Woolcock, A. J., Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *Med J Aust.* 164 (February 1996): 137-140.

Host, A., Andrae, S., Charkin, S., Diaz-Vazquez, C., Dreborg, S., Eigenmann, P. A., Friedrichs, F., Grinsted, P., Lack, G., Meylan, G., Miglioranza, P., Muraro, A., Nieto, A., Niggemann, B., Pascual, C., Pouech, M. G., Rance, F., Rietschel, E., and Wickman, M., Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 58 (July 2003): 559-569.

Huurre, A., Laitinen, K., Rautava, S., Korkeamaki, M., and Isolauri, E., Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 38 (August 2008): 1342-1348.

Illi, S., von Mutius, E., Lau, S., Nickel, R., Niggemann, B., Sommerfeld, C., and Wahn, U., The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 108 (November 2001): 709-714.

Jackola, D. R., Liebler, C. L., Blumenthal, M. N., and Rosenberg, A., Random outcomes of allergen-specific responses in atopic families. *Clin Exp Allergy* 34 (April 2004): 540-547.

Johnke, H., Norberg, L. A., Vach, W., Host, A., and Andersen, K. E., Patterns of sensitization in infants and its relation to atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol* 17 (December 2006): 591-600.

Kilpelainen, M., Terho, E. O., Helenius, H., and Koskenvuo, M., Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy* 30 (February 2000): 201-208.

Kilpelainen, M., Terho, E. O., Helenius, H., and Koskenvuo, M., Childhood farm environment and asthma and sensitization in young adulthood. *Allergy* 57 (December 2002): 1130-1135.

Kjaer, H. F., Eller, E., Host, A., Andersen, K. E., and Bindslev-Jensen, C., The prevalence of allergic diseases in an unselected group of 6-year-old children. The DARC birth cohort study. *Pediatr. Allergy Immunol* (March 2008).

Kjellman, N. I., Atopic disease in seven-year-old children. Incidence in relation to family history. *Acta Paediatr. Scand.* 66 (July 1977): 465-471.

Kjellman, N. I., Bjorksten, B., Hattevig, G., and Falth-Magnusson, K., Natural history of food allergy. *Ann. Allergy* 61 (December 1988): 83-87.

Kramer, U., Heinrich, J., Wjst, M., and Wichmann, H. E., Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 353 (February 1999): 450-454.

Kulig, M., Bergmann, R., Klettke, U., Wahn, V., Tacke, U., and Wahn, U., Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 103 (June 1999): 1173-1179.

Laan, M. P., Baert, M. R., Bijl, A. M., Vredendaal, A. E., De Waard-van der Spek FB, Oranje, A. P., Savelkoul, H. F., and Neijens, H. J., Markers for early sensitization and inflammation in relation to clinical manifestations of atopic disease up to 2 years of age in 133 high-risk children. *Clin Exp Allergy* 30 (July 2000): 944-953.

Latvala, J., von Hertzen, L., Lindholm, H., and Haahtela, T., Trends in prevalence of asthma and allergy in Finnish young men: nationwide study, 1966-2003. *BMJ* 330 (May 2005): 1186-1187.

Lau, S., Illi, S., Platts-Mills, T. A., Riposo, D., Nickel, R., Gruber, C., Niggemann, B., and Wahn, U., Longitudinal study on the relationship between cat allergen and endotoxin exposure, sensitization, cat-specific IgG and develop-

ment of asthma in childhood--report of the German Multicentre Allergy Study (MAS 90). *Allergy* 60 (June 2005): 766-773.

Lau, S., Illi, S., Sommerfeld, C., Niggemann, B., Bergmann, R., von Mutius, E., and Wahn, U., Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 356 (October 2000): 1392-1397.

LeMasters, G. K., Wilson, K., Levin, L., Biagini, J., Ryan, P., Lockey, J. E., Stanforth, S., Maier, S., Yang, J., Burkle, J., Villareal, M., Khurana Hershey, G. K., and Bernstein, D. I., High prevalence of aeroallergen sensitization among infants of atopic parents. *J Pediatr.* 149 (October 2006): 505-511.

Martinez, F. D. and Holt, P. G., Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 354 Suppl 2 (September 1999): SII12-SII15.

Matricardi, P. M., Rosmini, F., Ferrigno, L., Nisini, R., Rapicetta, M., Chionne, P., Stroffolini, T., Pasquini, P., and D'Amelio, R., Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 314 (April 1997): 999-1003.

Melen, E., Kere, J., Pershagen, G., Svartengren, M., and Wickman, M., Influence of male sex and parental allergic disease on childhood wheezing: role of interactions. *Clin Exp Allergy* 34 (June 2004): 839-844.

Mosmann, T. R., Cherwinski, H., Bond, M. W., Giedlin, M. A., and Coffman, R. L., Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 136 (April 1986): 2348-2357.

Nafstad, P., Magnus, P., Gaarder, P. I., and Jaakkola, J. J., Exposure to pets and atopy-related diseases in the first 4 years of life. *Allergy* 56 (April 2001): 307-312.

Nickel, R., Kulig, M., Forster, J., Bergmann, R., Bauer, C. P., Lau, S., Guggenmoos-Holzmann, I., and Wahn, U., Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and out-

door allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 99 (May 1997): 613-617.

O'Connell, E. J., The burden of atopy and asthma in children. *Allergy* 59 Suppl 78 (August 2004): 7-11.

Partti-Pellinen, K., Marttila, O., Ahonen, A., Suominen, O., and Haahtela, T., Penetration of nitrogen oxides and particles from outdoor into indoor air and removal of the pollutants through filtration of incoming air. *Indoor Air* 10 (June 2000): 126-132.

Platts-Mills, T., Vaughan, J., Squillace, S., Woodfolk, J., and Sporik, R., Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 357 (March 2001): 752-756.

Remes, S. T., Iivanainen, K., Koskela, H., and Pekkanen, J., Which factors explain the lower prevalence of atopy amongst farmers' children? *Clin Exp Allergy* 33 (April 2003): 427-434.

Remes, S. T., Korppi, M., Kajosaari, M., Koivikko, A., Soininen, L., and Pekkanen, J., Prevalence of allergic rhinitis and atopic dermatitis among children in four regions of Finland. *Allergy* 53 (July 1998): 682-689.

Riedler, J., Braun-Fahrlander, C., Eder, W., Schreuer, M., Waser, M., Maisch, S., Carr, D., Schierl, R., Nowak, D., and von Mutius, E., Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 358 (October 2001): 1129-1133.

Riikjarv, M. A., Julge, K., Vasar, M., Braback, L., Knutsson, A., and Bjorksten, B., The prevalence of atopic sensitization and respiratory symptoms among Estonian schoolchildren. *Clin Exp Allergy* 25 (December 1995): 1198-1204.

Romagnani, S., Immunologic influences on allergy and the TH1/TH2 balance. *J Allergy Clin Immunol* 113 (March 2004): 395-400.

Schlaud, M., Atzpodien, K., and Thierfelder, W., [Allergic diseases. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adoles-

cents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz*. 50 (May 2007): 701-710.

Sigurs, N., Hattevig, G., Kjellman, B., Kjellman, N. I., Nilsson, L., and Bjorksten, B., Appearance of atopic disease in relation to serum IgE antibodies in children followed up from birth for 4 to 15 years. *J Allergy Clin Immunol* 94 (October 1994): 757-763.

Skadhauge, L. R., Christensen, K., Kyvik, K. O., and Sigsgaard, T. I., [Significance of genetic and environmental factors for asthma. A population-based study of 11.688 Danish twin pairs]. *Ugeskr. Laeger* 162 (June 2000): 3726-3729.

Skobeloff, E. M., Spivey, W. H., St Clair, S. S., and Schoffstall, J. M., The influence of age and sex on asthma admissions. *JAMA* 268 (December 1992): 3437-3440.

Statistisches Bundesamt (Hrsg.), *Spezialbericht Allergien*, Verlag Metzler-Poeschel, Stuttgart, 2000.

Strachan, D. P., Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 299 (November 1989): 1259-1260.

Strannegard, O. and Strannegard, I. L., The causes of the increasing prevalence of allergy: is atopy a microbial deprivation disorder? *Allergy* 56 (February 2001): 91-102.

Svanes, C., Heinrich, J., Jarvis, D., Chinn, S., Omenaas, E., Gulsvik, A., Kunzli, N., and Burney, P., Pet-keeping in childhood and adult asthma and hay fever: European community respiratory health survey. *J Allergy Clin Immunol* 112 (August 2003): 289-300.

Von Ehrenstein, O. S., von Mutius, E., Illi, S., Baumann, L., Bohm, O., and von Kries, R., Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 30 (February 2000): 187-193.

von Hertzen, L. and Haahtela, T., Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy* 60 (March 2005): 283-292.

von Hertzen, L. C. and Haahtela, T., Asthma and atopy - the price of affluence? *Allergy* 59 (February 2004): 124-137.

von Mutius, E., The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy* 28 Suppl 5 (November 1998): 45-49.

von Mutius, E., Braun-Fahrlander, C., Schierl, R., Riedler, J., Ehlermann, S., Maisch, S., Waser, M., and Nowak, D., Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 30 (September 2000a): 1230-1234.

von Mutius, E., Fritsch, C., Weiland, S. K., Roll, G., and Magnussen, H., Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. *BMJ* 305 (December 1992): 1395-1399.

von Mutius, E., Pearce, N., Beasley, R., Cheng, S., von Ehrenstein, O., Bjorksten, B., and Weiland, S., International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema. *Thorax* 55 (June 2000b): 449-453.

von Mutius, E. and Schmid, S., The PASTURE project: EU support for the improvement of knowledge about risk factors and preventive factors for atopy in Europe. *Allergy* 61 (April 2006): 407-413.

von Pirquet. *Allergie*. 30, 1457-1458. 1906. Münchener Medizinische Wochenschrift.

Weinmayr, G., Weiland, S. K., Bjorksten, B., Brunekreef, B., Buchele, G., Cookson, W. O., Garcia-Marcos, L., Gotua, M., Gratziou, C., van Hage, M., von Mutius, E., Riiikjarv, M. A., Rzehak, P., Stein, R. T., Strachan, D. P., Tsanakas, J., Wickens, K., and Wong, G. W., Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med* 176 (September 2007): 565-574.

(ISAAC) Steering Committee, Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Lancet* 351 (April 1998): 1225-1232.



Yunginger, J. W., Ahlstedt, S., Eggleston, P. A., Homburger, H. A., Nelson, H. S., Ownby, D. R., Platts-Mills, T. A., Sampson, H. A., Sicherer, S. H., Weinstein, A. M., Williams, P. B., Wood, R. A., and Zeiger, R. S., Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 105 (June 2000): 1077-1084.

## **6 Verzeichnis der akademischen Lehrer**

Meine akademischen Lehrer an der Philipps Universität Marburg waren:

Aumüller, Baum, Baumann, Basler, Becker, Beyer, Boudriot, Czubayko, Feuser, Fuchs, Gerdes, Goerke, Görg, Gotzen, Griss, Grzeschik, Hellmeyer, Hertl, Holst, Jungclas, Kalder, Kann, Kienapfel, Kill, Klaus, Klose, Koolman, Krause, Krieg, Kroll, Kühnert, Lange, Lenz, Lohoff, Maisch, Maier, Mann, Moll, Moosdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Oertel, Printz, Radsak, Remschmidt, Renz, Richter, Röhm, Rothmund, Schäfer, H. Schäfer, Schmidt, Schrader, Schüffel, Steiniger, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Werner, Wulf

Meine akademischen Lehrer an der University of Turku, Finnland, waren:

Terho, Jalonen, Dean, Scheinin

## 7 Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Harald Renz für die freundliche Überlassung des Themas und die strukturierte Anleitung und Betreuung danken. Ganz besonders möchte ich mich auch bei Frau Dr. Dr. Petra Ina Pfefferle für die konstruktive Kritik und die Erziehung zum selbstständigen wissenschaftlichen Arbeiten bei optimaler Betreuung, sowie für ihre motivierende, aufbauende und fröhliche Art bedanken. Selbiger Dank gebührt Dr. Ileana Herzum. Dem finnischen Team der LUKAS2-Zusatzstudie um Juha Pekkanen vom Public Health Institut of Kuopio möchte ich für die Realisierung, enge Zusammenarbeit und außerordentlich freundliche Unterstützung danken. Anne Karvonen gilt besonderer Dank für ihre unersetzliche Hilfestellung bei der statistischen Auswertung.

Den Medizinisch-Technischen Angestellten der Klinischen Chemie der Philipps Universität Marburg danke ich für ihre freundliche und hilfreiche Unterstützung während der technischen Probenauswertung.

Ebenfalls möchte ich mich bei den Doktoranden in der Klinischen Chemie Ralph Klingebiel, Nora Gecks, Philipp Arens und Christoph Albers für die Einarbeitung, ihre Hilfsbereitschaft und fachlichen, wissenschaftlichen Ratschläge bedanken.

Meinem Bruder Robert Hoffmann und meinen Freunden, besonders Holger Schulze Temming, möchte ich für ihre Nachsicht, stetigen Ratschlägen und Hilfestellung im Erstellen von wissenschaftlichen Texten danken.

Meiner lieben Freundin und Lebensgefährtin Katarzyna Wzorek danke ich vor allem für ihre Rücksicht, ihr geduldiges und liebevolles Wesen, womit sie mir immer in allen Phasen der Erstellung dieser Arbeit unterstützend und motivierend zur Seite stand.

Nicht zuletzt gilt ein besonderer Dank meinen Eltern, die durch ihre behutsame und selbstlose Art mein Studium der Humanmedizin und damit auch die Fertigstellung dieser Arbeit erst ermöglicht haben.