



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Zentrum für Allergie und Umwelt München (ZAUM)

Nachweis von autoreaktivem IgE bei Atopikern und retrospektive Analyse von Einflussfaktoren

Sophie Katharina Wolf

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Carsten Schmidt-Weber
2. Prof. Dr. Tilo Biedermann

Die Dissertation wurde am 09.08.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.05.2019 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	4
1.1 Einflussfaktoren auf autoreaktives IgE bei Atopikern	4
1.2 Auto-IgE in atopic patients is dependent on environmental factors	5
2 Einleitung	6
3 Zielsetzung	15
4 Material und Methoden	16
4.1 Beteiligte wissenschaftliche Einrichtungen.....	16
4.2 Fragebögen	16
4.2.1 KORA-Fragebogen.....	16
4.2.2 MIRIAM-Fragebogen.....	17
4.3 Verwendete Geräte und Substanzen für die Versuche	18
4.4 Zellbiologische Methoden	22
4.4.1 Zellkultivierung	22
4.4.2 Zellzählung.....	23
4.4.3 Einfrieren und Auftauen der Zellen	23
4.4.4 Stimulation der Zellen mit Interferon γ	24
4.5 Proteinchemische Methoden	24
4.5.1 Proteinextraktion	24
4.5.2 BCA-Assay zur Proteinkonzentrationsbestimmung.....	25
4.5.3 Charakterisierung der Patientenseren	25
4.5.4 Immunoassay und Denaturierung der Proteine	26
4.6 Statistische Auswertung des Immunoassays	29
4.6.1 Statistische Programme	29
4.6.2 Statistische Methoden	29
4.6.3 Korrektur der Extinktionswerte	30
5 Ergebnisse	32
5.1 Konsistenz der gemessenen Extinktionswerte	32
5.1.1 Vergleichbare Ergebnisse bei unterschiedlichen Messungen.....	32
5.1.2. Vergleichbare Auto-Reaktivität bei unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten.....	32
5.2 Logarithmische Normalverteilung der Messwerte	34
5.3 Nahezu identische Auto-IgE-Reaktivität gegen Haut- und Lungenproteine	35
5.4 Unabhängigkeit von Alter und Auto-IgE-Reaktivität.....	36
5.5 Höhere Auto-IgE-Reaktivität bei Patienten mit atopischen Erkrankungen als bei COPD Patienten	37
5.6 Auswertung der Fragebögen	38

5.6.1	Kleinkindliches atopisches Ekzem ist mit erhöhtem Auto-IgE assoziiert	40
5.6.2	Asthma bronchiale hängt fraglich mit erhöhtem Auto-IgE zusammen. 42	
5.6.3	Auto-IgE-Reaktivität ist unabhängig von einer Rhinokonjunktivitis allergica.....	44
5.6.4	Nahrungsmittelallergie gegen Ei und fraglich Milch ist signifikant mit einer erhöhten Auto-IgE-Reaktivität assoziiert.....	46
5.6.5	Regelmäßiger Hunde- bzw. Katzenkontakt hängt mit einem erhöhten Auto-IgE zusammen.....	47
5.6.6	Inverse Korrelation zwischen Pertussis und Auto-IgE-Reaktivität.....	48
5.6.7	Eine kurze Periode des Abstillens ist mit erhöhtem Auto-IgE assoziiert	49
6	Diskussion	51
7	Schlussfolgerung	59
	Abkürzungsverzeichnis	60
	Literaturverzeichnis.....	62
	Abbildungsverzeichnis	72
	Tabellenverzeichnis.....	73
	Anhang	74
	Vollständiger Abdruck des MIRIAM-Fragebogens	74
	Vollständiger Abdruck des KORA-Fragebogens	82
	Detaillierte Auswertung des MIRIAM-Fragebogens	97
	Detaillierte Auswertung des KORA-Fragebogens	100
	Eidesstattliche Erklärung.....	104
	Lebenslauf.....	105
	Danksagung	106

1 Zusammenfassung

1.1 Einflussfaktoren auf autoreaktives IgE bei Atopikern

Hintergrund und Zielsetzung: Das atopische Ekzem (AE) zählt neben dem allergischen Asthma bronchiale (AA) und der Rhinokonjunktivitis allergica (RCA) zum atopischen Formenkreis. Sie werden von Umweltfaktoren und genetischen Determinationen beeinflusst. In vorangegangenen Studien wurden bei Patienten mit atopischen Ekzem IgE-Antikörper nachgewiesen, die sich gegen körpereigene Proteine richten, sogenanntes Auto-IgE. Ziel dieser Arbeit war es nun den Einfluss von Umweltfaktoren auf das Auto-IgE sowie die Prävalenz von Auto-IgE bei RCA und Asthma bronchiale zu untersuchen. Dabei wurde die Reaktivität gegen Proteine aus einer Keratinozytenzelllinie und aus primären Lungenzellen gemessen und gegenübergestellt.

Methodik: Anhand eines Immunoassays wurde der Auto-IgE-Spiegel bei 259 Patienten, die eine Rehabilitationsklinik besuchten, gemessen. Das Patientengut war anhand eines Fragebogens bezüglich Krankheit und Lebensweise gut charakterisiert. Für den indirekten ELISA wurden 384-Lochbodenplatten mit extrahierten Proteinen aus der Keratinozyten-Zelllinie (HaCaT, H) bzw. humanen bronchialen Epithelzellen (NHBE, N) beschichtet. Die Platten wurden anschließend mit Patientenserum inkubiert, gewaschen und gebundenes IgE mit einem konjugierten Anti-IgE-Antikörper detektiert. Photospektrometrisch wurde die optische Dichte der Auto-IgE-Reaktivität gemessen und anschließend statistisch anhand der Parameter der Fragebögen ausgewertet.

Ergebnis: In der statistischen Gegenüberstellung von Auto-IgE und den Daten der Fragebögen wurden Risikofaktoren für erhöhtes Auto-IgE ermittelt. So war eine frühe Manifestation von AE und AA signifikant mit Auto-IgE assoziiert (kindliches AE ($p=0.002$ (H); $p=0.001$ (N)), kindliches AA ($p=0.047$ (H); $p=0.053$ (N))). Ebenso hing eine Hühnereiallergie mit erhöhtem Auto-IgE zusammen ($p=0.011$ (H); $p=0.014$ (N)). Kinder, die kürzer als 10 Wochen abgestillt wurden, besaßen tendenziell höhere Auto-IgE Spiegel. Hundekontakt zeigte ebenfalls eine positive Korrelation ($p=0.042$ (H); $p=0.025$ (N)). COPD Patienten hatten insgesamt ein geringeres Auto-IgE als Atopiker ($p=0.009$ (H); $p=0.001$ (N)). Die Auto-IgE-Reaktivität gegen Proteine aus HaCaT (H) und NHBE (N) unterschied sich unwesentlich in der Regressionsanalyse ($R^2=0.93$; $p<0.001$).

Diskussion: Bei Atopikern scheint eine frühe Krankheitsmanifestation, sowie eine Hühnereiallergie, die sich ebenfalls meist im Säuglingsalter zeigt, mit der Bildung von Auto-IgE assoziiert zu sein. Das Immunsystem prägt sich im frühen Kindesalter, wenn es erstmals Umweltantigenen ausgesetzt wird. Eine insuffiziente Toleranzinduktion peripherer regulatoriver Zellen könnte mit der Induktion von Auto-IgE assoziiert sein.

1.2 Auto-IgE in atopic patients is dependent on environmental factors

Background and aim: Atopic eczema (AE) is like allergic asthma (AA) and rhinoconjunctivitis allergica (RCA) a manifestation of atopic diseases. Their appearance is influenced by environmental factors and genetical determinants. Previous studies have shown that IgE-antibodies binding to the body's own proteins (so called auto-IgE) can be found in the sera of patients with atopic eczema. Aim of this work is to investigate the bias of environmental factors to auto-IgE-reactivity, as well as to the prevalence of auto-IgE in rhinoconjunctivitis and asthma bronchiale. To achieve that the autoreactivity against proteins derived from a cell line of keratinocytes and proteins of primary lung cells were measured and compared.

Methods: In an immunoassay the auto-IgE-reactivity of 259 patients, who visited a rehabilitation hospital, was measured. The patients were well characterized by questionnaires about their disease and lifestyle. For the indirect ELISA 384-well-plates were coated with proteins derived from keratinocytes cell line (HaCaT, H) or from human bronchial epithelial cells (NHBE, N). The coated plates were incubated with the sera of the patients, washed and the attached IgE were detected with horseradish-peroxidase-anti-IgE-antibody. The optical density of the auto-IgE-reactivity was measured with a photospectrometer and tested for statistical relevance with the parameters of the questionnaires.

Results: Some risk factors for elevated auto-IgE in atopic patients could be detected in the statistical analysis of the questionnaires. An early manifestation during childhood of AE or AA is significant associated with auto-IgE (Atopic eczema ($p=0.002$ (H); $p=0.001$ (N)), Asthma bronchiale ($p=0.047$ (H); $p=0.053$ (N))). Also hens' egg allergy was connected with elevated auto-IgE ($p=0.011$ (H); $p=0.014$ (N))). Children, whose weaning period was below 10 weeks, had tendentially higher auto-IgE. Frequent dog contact was as well correlated with a high auto-IgE level ($p=0.042$ (H); $p=0.025$ (N))). In general COPD patients had lower auto-IgE than atopic patients ($p=0.009$ (H); $p=0.001$ (N))). The auto-IgE-reactivity against lung and keratinocyte derived cell proteins were equal ($R^2=0.93$; $p<0.001$).

Discussion: The development of auto-IgE in atopic patients seems to be associated with a disease manifestation in early childhood as well as hen's egg allergy. Hen's egg allergy also appears mostly early in infants. The immune system shapes after birth in the childhood through exposure to environmental antigens. A faulty tolerance development of peripheral regulatory cells could be associated with the induction of auto-IgE.

2 Einleitung

Allergische Erkrankungen sind in den Industrienationen weit verbreitet. Um die Erkrankungshäufigkeiten in Deutschland zu evaluieren, wurde von 2003 – 2006 eine Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen (KiGGS) durchgeführt. Das Ergebnis war, dass 5% der unter 18-jährigen schon einmal an Asthma bronchiale, 11% an Heuschnupfen und 13% an atopischen Ekzem erkrankt waren. Insgesamt wurde bei fast jedem vierten Kind (23%) mindestens eine dieser Erkrankungen diagnostiziert (Schlaud et al. 2007). Im Zeitraum von Mitte des letzten Jahrhunderts bis Anfang 2000 verdoppelten bis verdreifachten sich die Prävalenzzahlen. Bis dato ist ein leichter Anstieg zu verzeichnen (Schmitz et al. 2014). Die Ursachen hierfür sind Gegenstand aktueller Forschung.

Coombs und Gell teilten erstmals Allergien nach ihrem Pathomechanismus in vier Gruppen ein. Der Allergietyp I ist eine überschießende Immunreaktion vom Sofortyp gegen Umweltantigene, wobei IgE-Antikörper eine Schlüsselrolle einnehmen. Harmlose Antigene, wie z.B. Pollenproteine, werden zunächst von antigenpräsentierenden Zellen prozessiert und nativen T-Helferzellen präsentiert. Durch Botenstoffe wie IL-4 und IL-13 differenzieren sich die naiven Zellen zu T_H2-Zellen. Diese induzieren eine Immunreaktion und spezifische IgE-Antikörper werden gebildet. Diese Antikörper werden insbesondere von Mastzellen und basophilen Granulozyten mittels hochaffiner Rezeptoren (FcεRI) auf ihren Oberflächen gebunden. Der Organismus ist sensibilisiert. Das Antigen wird nun bei erneuten Kontakt von den gebundenen IgE-Antikörpern erkannt. Eine intrazelluläre Signalkaskade wird in Gang gesetzt und die Zelle degranuliert. Die freigesetzten Mediatoren, wie z.B. Histamin und Tryptase, führen zu typischen Allergiesymptomen. So kommt es bei Rhinoconjunctivitis allergica zum Juckreiz der Augen sowie Rhinorrhoe. Eine Engstellung der Bronchien führt beim allergischen Asthma bronchiale zur Atemnot. (Janeway und Murphy 2009, S. 700). Neben den akuten Symptomen kommt es nach 6 bis 24 Stunden zu einer Spätreaktion bei der das Schleimhautepithel durch T-Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten infiltriert wird. Durch Chemokine und Wachstumsfaktoren kann es bei chronischem Verlauf des Asthmas zu Fibrose des Gewebes kommen (Galli und Tsai 2012; Levi-Schaffer et al. 1999). Neben FcεRI werden IgE-Antikörper auch von CD23 Oberflächenmoleküle (FcεRII) gebunden. Diese Rezeptoren werden von unterschiedlichen Zellen, wie B-Lymphozyten, Monozyten und Epithelzellen exprimiert. Sie haben eine geringe Affinität zu IgE und tragen mutmaßlich zur Epitoperweiterung bei. B-Lymphozyten binden mittels FcεRII IgE-Antikörper-Antigen-Komplexe und regen damit

neue T-Helferzellen an. Es kommt zur Bildung von IgE-Antikörper gegen weitere Epitope (Mudde et al. 1995).

Atopie bezeichnet nach der Definition des EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) „eine individuelle und/oder familiär bedingte Tendenz, sich zu sensibilisieren und schon bei geringen Dosen von Allergenen IgE-Antikörper zu produzieren.“ Somit entwickeln Betroffene häufig Asthma bronchiale, Rhinokonjunktivitis oder atopische Ekzeme. Wenn die Erkrankungen ohne messbare IgE-Antikörper-Erhöhung einhergehen, wird von intrinsischer, nicht-atopischer Form gesprochen (Schmid-Grendelmeier et al. 2001). In der extrinsischen Form liegt als Pathomechanismus eine allergische T_H2 -Zellreaktion des Allergietyps I zu Grunde (Janeway und Murphy 2009). Interessanterweise sind bei chronischen Erkrankungsverläufen ebenfalls T_H1 und T_H17 Zellen an der Pathogenese beteiligt (Grewe et al. 1998). Zytokine dieser Zellen sind je nach Manifestation in der Haut, im Respirationstrakt oder im Darm nachzuweisen (Hansen et al. 1999; Grewe et al. 1994; Larché et al. 2003; Werfel et al. 1996; Bischoff, S.C. and Sellge, G. 2003). T_H1 sezerniert $IFN-\gamma$, was einen apoptotischen Epithelzelluntergang induziert (Trautmann et al. 2000). T_H17 -Zellen produzieren IL-17, welches ebenso in Autoimmunerkrankungen, wie z.B. Psoriasis, beschrieben wurde (Nogralles et al. 2009). IL-17 ist ein Zytokin, das zur Proliferation glatter Muskelzellen in den Luftwegen führt und neutrophile Granulozyten anlockt (Chang et al. 2012). Bei Neurodermitikern wurde eine erhöhte Anzahl an T_H17 im Blut und in der Dermis gefunden (Koga et al. 2008). In der bronchoalveolären Lavage wurde auch bei Asthmatikern ein erhöhter Spiegel an IL-17 positiven Zellen gemessen (Molet et al. 2001). Der vollständige Pathomechanismus im Rahmen atopischer Krankheiten ist jedoch noch nicht vollständig geklärt.

Das atopische Ekzem (Synonyme: Atopische Dermatitis, endogenes Ekzem oder Neurodermitis (AE)) ist eine chronische, juckende Hauterkrankung, die vorwiegend in den großen Beugen der Extremitäten auftritt und mit Papeln und Lichenifikation einhergeht. Kleinkinder sind jedoch meist am Haaransatz und im Gesicht betroffen (Moll et al. 2005). Angefangen von einer minimalen Ausprägung der Pityriasis alba (trockene, depigmentierte Hautareale) bis hin zu großflächiger Erythrodermie umspannt die Erkrankung ein weites klinisches Spektrum (Leung und Bieber 2003). Zur klinischen Diagnosestellung fassten Hanifin und Reika die wichtigsten Symptome (chronischer Verlauf, Juckreiz und Lichenifikation) in einem Punktesystem namens SCORAD (=Score of Atopic Dermatitis) zusammen (Hanifin, J.M., & Rajka, G. 1980). Bei 60% der AE-

Patienten manifestiert sich die Erkrankung im ersten Lebensjahr (Leung und Bieber 2003). Über 80% der schwerkranken AE Patienten sind im Kindesalter gleichzeitig gegen Nahrungsmittel allergisch (Hill et al. 2008). Aerogene Allergene wie Birkenpollen können einen Einfluss auf den Verlauf der Hauterkrankung ausüben (Breuer et al. 2004, Werfel et al. 2015). Die Prognose eines atopischen Ekzems, das sich im Kindesalter manifestiert, ist gut. Bei 40% der Patienten persistiert jedoch die Erkrankung bis ins Erwachsenenalter (Zheng et al. 2011). Viele AE Patienten haben eine positive Familienanamnese bezüglich atopischer Erkrankungen, was eine genetische Disposition nahelegt (Bussmann et al. 2011). Es wurden zahlreiche Mutationen, die auf unterschiedlichste Weise die Barriere- und Abwehrfunktion der Haut stören, beschrieben (Novak 2009). Zum Beispiel bewirken Filaggrinmutationen eine fehlerhafte Keratinbildung, womit die Hautbarriere durchlässig für Schadstoffe und Allergene wird. Dies kann sowohl zu einer Ichthyosis vulgaris als auch zu einem AE führen (Palmer, Colin N. A. et al. 2006; McGrath und Uitto 2008). Ekzematöse Hautareale werden von *Staphylococcus aureus* in über 90% besiedelt und superinfiziert (Aly 1977). Etwa 10% der AE-Patienten weisen Mutationen des Toll-like-Rezeptors 2 auf. Dieser erkennt Oberflächenstrukturen von Staphylokokken und aktiviert T-Zellen zur Bekämpfung des Bakteriums. Eine Mutation begünstigt die Besiedelung des Bakteriums (Mrabet-Dahbi et al. 2008). Etwa ein Drittel der Patienten mit besonders schweren Verläufen bilden IgE-Antikörper gegen das Enterotoxin A und B der Staphylokokken (Bunikowski et al. 1999). Durch Eradikation der Bakterien wird eine Verbesserung der Symptome erzielt. AE-Patienten im akuten Schub leiden nicht nur körperlich, sondern auch psychisch unter der Erkrankung. Depression, Angst und vermindertes Selbstbewusstsein belasten die Patienten. Es gibt erste Anhaltspunkte, dass ein psychisches Ungleichgewicht das Immunsystem beeinflusst. Vermehrte CD8 T-Zellen und Eosinophile Granulozyten wurden nach mentalem Stress in AE-Patienten gemessen (Schmid-Ott et al. 2001). Erste therapeutische Ansätze im psychotherapeutischem Bereich zeigen Wirkung im Heilungsprozess (Schmitt et al. 2009).

Das allergische Asthma bronchiale (AA) tritt bevorzugt im Kindesalter auf. Das Leitsymptom ist anfallsweise auftretende Atemnot mit einem verlängerten expiratorischen Stridor, sowie chronischem Husten (Herold 2015). Kleinkinder werden häufig durch Röcheln und Keuchen symptomatisch (Castro-Rodríguez et al. 2000). Asthma bronchiale ist eine chronische Entzündung der Atemwege, die zu einer Engstellung und Hyperreaktivität der Bronchien führt. Die Engstellung ist reversibel und lässt sich diagnostisch mit einem Bronchospasmolyse Test durch Salbutamol nachweisen (Herold 2012, S. 352). Eine Sensibilisierung gegen Katzenschuppen und

Hausstaubmilben stellt einen Risikofaktor für eine Manifestation dar (SEARS et al. 1989). Langfristig führen Mediatoren wie der vascular epidermal growth factor (VEGF) zu Umbauvorgängen der Atemwegswände (Xie et al. 2007; Bhandari et al. 2006). Ebenso wird die Asthmapathogenese durch eine erhöhte Feinstaubbelastung begünstigt (Ostro et al. 1991). Durch giftige aerogene Partikel in Abgasen oder Tabakrauch wird die Epithelintegrität gestört, wodurch das Epithel durchlässiger für inhalative Allergene wird. Das Immunsystem reagiert mit einer Sensibilisierung auf die Allergene (Lambrecht und Hammad 2014). Auch Atemwegsinfektionen nehmen Einfluss auf die Asthmaentstehung (Jackson et al. 2008). Im Mausmodell wurde gezeigt, dass eine Infektion mit einem respiratory syncytial virus (RSV) eine Asthma Manifestation beeinflusst. Dabei war der Zeitpunkt der Infektion bedeutsam. Die Mäuse, die in der Neonatalperiode mit RSV infiziert wurden, entwickelten nach einer erneuten Infektion eine Hyperreaktivität. Hingegen war eine Infektion später, während des Absetzens der Maus, wirklos (Dakhama et al. 2005). Neben Umweltfaktoren tragen auch genetische Dispositionen zur Asthmagenese bei. Mehr als 25 Genmutationen wurden beschrieben, welche die Asthmaentstehung auf unterschiedlichster Weise begünstigen (Ober und Hoffjan 2006).

Die Rhinokonjunktivitis allergica (Synonyme: allergische Rhinitis, Pollinosis, Heuschnupfen (RCA)) ist eine Entzündung der nasalen Schleimhaut und geht mit Schnupfen, Niesen, juckender Nase und wässriger Schleimproduktion einher. Die Augen sind häufig symptomatisch miteinbezogen (International Rhinitis Management Working Group 1994). Auslöser der Symptome sind aerogene Antigene, wie Pollen, die eine allergische Soforttyp Reaktion auslösen. So sind meist IgE-Antikörper gegen aerogene Antigene im Blut nachweisbar (Takhar et al. 2005). Klassische Allergene sind Gräser- und Baumpollen, Hautschuppen sowie Speichel von Katzen, Hunde und Pferde, Kotpartikel von Hausstaubmilben und Schimmelsporen (Bousquet et al. 2008). Je nach Allergenexposition entwickelt der RCA-Patient eine saisonale oder perenniale Rhinitis. Es gibt Antigene, die sich in ihrem Aufbau und in ihrer Oberflächenstruktur ähneln, da sie evolutionär konservierte Proteine darstellen. So kann sich bei einer Sensibilisierung gegen aerogene Antigene eine sogenannte Kreuzreaktivität mit Nahrungsmitteln entwickeln (oral allergy syndrom). Birkenpollenallergiker sind beispielsweise häufig simultan gegen Äpfel, Steinfrüchte, Sellerie und Karotten allergisch, da das Epitop der Birkenpollen Bet v 1 denen der Früchte gleicht (Bohle 2007; Vieths et al. 2002). Interessanterweise geht RCA oftmals mit einem allergischen Asthma bronchiale einher. In der ARIA Studie wiesen 40 – 50% der RCA Patienten eine Komorbidität mit Asthma auf. Dabei sind vor allem RCA-Patienten, die an perenniale Symptomen leiden, prädispositioniert (Bousquet et al. 2005,

L. Antonicelli et al. 2007). Werden umgekehrt Patienten mit Asthma betrachtet, leiden etwa 60 – 80% zusätzlich an einer allergischen Rhinitis. Hierbei zeigten vor allem Patienten im Alter von unter 18 Jahren eine sehr hohe Komorbidität (Hae Sim et al. 2009). Es gibt Hinweise, dass die beiden Krankheiten eng verknüpft sind und einem gemeinsamen Pathomechanismus unterliegen (Bousquet et al. 2008). So wurde beispielsweise in bronchialer Mukosa bei RCA-Patienten während der Pollenflugzeit eine Lymphozytenerhöhung gemessen, obwohl diese klinisch nicht an Asthma erkrankt waren (united airway hypothesis) (Chakir et al. 2000).

In der klinischen Praxis zeigte sich, dass atopische Erkrankungen häufig in einer bestimmten Reihenfolge auftreten (Kissling et al. 1993). Das atopische Ekzem erscheint meist als erste Manifestation in den ersten beiden Lebensjahren (Hill et al. 2008). Etwa die Hälfte dieser Patienten entwickeln nach dem AE ein Asthma bronchiale und zwei Drittel eine Rhinokonjunktivitis. Während meist das AE und das AA im Kindesalter ausheilen, bleibt die RCA häufig bestehen (Spergel und Paller 2003). 40% der AE-Patienten sind bereits bis zum dritten Lebensjahr erscheinungsfrei (Hill et al. 2008). Das Phänomen der aufeinanderfolgenden Krankheiten wird als atopischer Marsch bezeichnet. Es wurden weitere Zusammenhänge der Erkrankungen beschrieben. So ist das atopische Ekzem eng mit einer Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel verknüpft (Hill et al. 2008). Vor allem bei Kindern, die sehr früh (< 3 Monaten) am AE erkranken, können erhöhte IgE-Antikörper gegen Nahrungsmittel wie Kuhmilch, Hühnerei und Erdnuss nachgewiesen werden. Eine Hühnereiallergie weist die größte Korrelation mit AE auf (Hill et al. 2008; Kjaer et al. 2009; Niggemann et al. 1999). Nahrungsmittelallergien korrelieren jedoch nicht nur mit der Manifestation des AEs, sondern sind auch ein prognostisch ungünstiger Faktor dafür, im Alter von fünf Jahren an AA oder RCA zu leiden. Interessanterweise haben IgE-Antikörper auch Einfluss auf den Erkrankungsverlauf. Kinder, bei denen wiederholt über ein Jahr IgE gegen Nahrungsmittel nachweisbar sind, sind prädispositioniert für einen chronischen, langwierigen Erkrankungsverlauf (Kulig et al. 1998). Jedoch gehen etwa ein Drittel der Nahrungsmittelallergiker in Remission und sind symptomlos (Sampson und Scanlon 1989). Eine positive Familienanamnese ist prognostisch ungünstig für eine klinische Remission des AE im Kindesalter (Kulig et al. 1998). Prädiktiv für eine Asthmanifestation ist eine sehr frühe Manifestation des AEs sowie dessen Schweregrad (Kjaer et al. 2009; Zheng et al. 2011). Interessanterweise gibt es Untersuchungen, dass das AA bei den meisten Patienten keine nachfolgende Erkrankung darstellt, sondern sich bereits parallel zum AE manifestiert. Es äußert sich durch vermehrtes Röcheln und Keuchen, bedarf jedoch klinisch keiner Intervention (Illi et al.

2004). Epidemiologische Studien zeigten eine enge Assoziation zwischen Asthma bronchiale und Allergischer Rhinitis. Die Krankheiten teilen anatomische, physiologische und immunpathologische Gemeinsamkeiten (Bousquet et al. 2008).

In den späten 1980er Jahren, als die Inzidenz der allergischen Erkrankungen anstieg, wurde die sogenannte „Hygiene Hypothese“ aufgestellt (Strachnan 1989; Schmitz et al. 2014). Sie basierte auf Beobachtungen, dass Kinder, die häufiger Infektionserkrankungen in der Kindheit ausgesetzt waren, weniger allergische Erkrankungen entwickelten. So hatten statistisch Kinder mit älteren Geschwistern, die in bäuerlicher Umgebung aufwuchsen oder früh Betreuungseinrichtungen besuchten, weniger Allergien (Strachnan 1989; Riedler et al. 2001; Krämer et al. 1999). Immunologisch wurde dieser Zusammenhang damit erklärt, dass Infektionen im Kleinkindesalter vorwiegend T_H1 -Immunreaktionen auslösten. Das Immunsystem würde sich in Richtung des T_H1 -Reaktionsweges prägen und im späteren Leben Immunantworten der T_H2 -Zellen dämpfen (Matricardi und Bonini 2000). Allerdings konnten nicht alle Phänomene mit dem sogenannten T_H2 -Shift-Modell erklärt werden. So stellt eine Wurmbesiedlung, die eine extrem starke T_H2 -Immunreaktion auslöst, einen protektiven Faktor für die Allergieentwicklung dar. Dies spricht gegen diese Hypothese.

Das Immunsystem besitzt mehrere Kontrollmechanismen dafür, eine Immunisierung gegen körpereigene Proteine zu verhindern. Ein Mechanismus bildet die sog. periphere Toleranz aus, bei der T-Zell regulierende Zellen (T_{reg}) beteiligt sind. Sie unterdrücken eine suffiziente Immunantwort durch Botenstoffe und führen somit zur Toleranz von bestimmten Antigenen. Die adaptiven T_{reg} -Zellen differenzieren sich aus $CD4^+$ T-Helferzellen (Janeway und Murphy 2009, S. 443). An der Differenzierung sind mehrere Faktoren beteiligt. Antigenpräsentierende dendritische Zellen unterscheiden sich beispielsweise in ihren Oberflächenantigenen. Im Darm lokalisierte dendritische Zellen exprimieren $CD103$ und $CD11c1$, welche die Bildung von T_{reg} -Zellen begünstigen (Viney et al. 1998; Coombes et al. 2007). Weiter sind bestimmte costimulierende Faktoren an der Differenzierung ausschlaggebend. (Miyamoto et al. 2005). Aktivierte T_{reg} -Zellen sezernieren Interleukin 10 (IL-10) und Transforming growth factor β (TGF- β) (Miller et al. 1992; Roncarolo et al. 2006). Diese Zytokine unterdrücken eine Entzündungsreaktion. Bei Autoimmunkrankheiten, bei denen die Toleranz gegen körpereigener Proteine gestört ist, scheint IL-10 immunpathologisch beteiligt zu sein. So erkrankten IL-10 defekte Mäuse häufiger an Colitis ulcerosa als gesunde Mäuse (Kühn et al. 1993). IL-10 hemmt ebenfalls die Mastzelldegranulation bei Allergien vom Soforttyp (Barnes 2001). Interessanterweise

konnte bei Asthmatikern im Vergleich zu gesunden Individuen ein vermindertes IL-10 in der Bronchoalveolären Lavage festgestellt werden (Borish et al. 1996). TGF- β induziert neben seiner immunsupprimierenden Wirkung einen Antikörperwechsel zur Subklasse A (Sonoda 1989). IgA ist ein Antikörper, der hauptsächlich auf Schleimhäuten und in Sekretionsdrüsen vorkommt. Mittels Transzytose können IgA-Dimere durch Epithelien durchgeschleust werden und die Oberfläche des Darmlumens und des Respirationstrakts bedecken (Janeway und Murphy 2009, S. 504). Adaptive T_{reg}-Zellen nehmen in der oralen Toleranz eine wichtige Rolle ein. Orale Toleranz bezeichnet ein Phänomen, dass Proteine häufiger vom Immunsystem toleriert werden, wenn sie von darmassoziierten Zellen detektiert werden als wenn sie an anderer Stelle (z.B. Respirationstrakt) erkannt werden. Interessanterweise nutzen manche Parasiten das System der oralen Toleranz um vom Immunsystem nicht bekämpft zu werden. Die Würmer *Heligmosomoides polygyrus* und *Litomosoides sigmodontis* sondern beispielsweise TGF β und Interleukin 10 ab. Dadurch werden wirtseigene, humane T_{reg} -Zellen stimuliert und der Parasit toleriert (Wilson et al. 2005; Taylor et al. 2009).

Pionier der Autoallergieforschung war Storm van Leeuwen, der Anfang des 20. Jahrhunderts menschliche Kopfschuppen intrakutan injizierte und bei Asthmatikern im Gegensatz zu gesunden Menschen eine Hautreaktion (Quaddel) beobachtete (Storm van Leeuwen, W. et al. 1926). Valenta griff das Thema der Autoallergie in den frühen 1990iger Jahren wieder auf. Er entdeckte eine Kreuzreaktion zwischen pflanzlichen und menschlichen Proteinen. 20% der Pollenallergiker reagierten auf das Protein Profilin (Bet v2), ein intrazelluläres Protein, das die Polymerisation von Aktin in eukaryoten Zellen reguliert (Pollard und Cooper 1986). Er entdeckte, dass IgE-Antikörper von Atopikern nicht nur pflanzliches Profilin (Birke) sondern auch menschliches Profilin binden (Valenta et al. 1991, Valenta et al. 1996). Neben Profilin stieß er auf weitere sogenannte Autoantigene. So detektierten IgE-Antikörper von AE-Patienten im Western Blot Verfahren humane Proteine zwischen 10 und 100 kD. Die Proteine stammten aus unterschiedlichen Zellarten (Endothelzellen, Monozyten, Thrombozyten, A431 epitheliale Karzinomzelllinie). In die Testung waren Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen (AE, RCA, systemischer Lupus erythematodes, chronische idiopathische Urtikaria und Graft versus Host disease) einbezogen. Jedoch zeigten ausschließlich Patienten mit einem atopischen Ekzem eine IgE-Reaktivität (12/20 der AE-Patienten und 1/7 der RCA Patienten) (Valenta et al. 1996). Geschätzte 140 Fragmente (Proteine und DNA-Sequenzen) fungieren bei AE-Patienten als Autoantigene (Zeller et al. 2009). Mittels cDNA transkribierter Proteine konnten einige Autoantigene charakterisiert werden. Diese unterscheiden sich in Struktur und Expression

und sind meist evolutionär konservierte intrazelluläre Proteine. Seit 1998 werden die transkribierten Proteine nach der internationalen Allergie Nomenklatur Hom s 1 – 5 bezeichnet:

- Hom s 1, SART-1: Ein Protein, das im Rahmen von Plattenepithelkarzinomen im Ösophagus beschrieben wurde (Valenta et al. 1998)
- Hom s 2, α -Kette des Nascent-Polypeptid-assoziierte-Komplexes (α -NAC): Ein Protein, das im Zytosol die Translokation von Proteinen ins Endoplasmatische Retikulum reguliert (Wiedmann et al. 1994)
- Hom s 3, BCL7B: potentiell Onkogen (Natter et al. 1998)
- Hom s 4, Calcium bindendes Protein (Natter et al. 1998; Aichberger et al. 2005)
- Hom s 5, Zytokeratin Typ II: Ein Filament des Zytoskeletts (Natter et al. 1998)
- Mangan-Superoxid-Dismutase, die speziell bei Pilz-Allergikern (*Aspergillus fumigatus*) als Autoantigen gefunden wurde (Cramer 1996; Mayer et al. 1999).

Weitere *in vitro* und *in vivo* Versuche führten zur Annahme, dass Auto-IgE-Antikörper im Pathomechanismus der Atopie beteiligt sind. So riefen Autoantigene wie die Mangan Superoxid-Dismutase bei AE-Patienten eine T-Zell Reaktivität hervor und führten *in vivo* zu einer Entzündung im Atopie Patch Test (Schmid-Grendelmeier et al. 2005; Cramer 1996). Im Mausmodell führte eine allergische Sensibilisierung mit einem potenziellen Autoantigen (α -NAC) zu einer chronischen Entzündung der Atemwege (Garn et al. 2007). Darüber hinaus wurde ein Zusammenhang zwischen Auto-IgE-Reaktivität und Chronizität der Krankheit beschrieben. Je schwerer und langwieriger die Manifestation des AEs, desto höher die Auto-IgE-Reaktivität (Mothes et al. 2005; Natter et al. 1998). Da Autoproteine schwächer als Fremdartigen von IgE-Antikörpern gebunden werden, wird angenommen, dass sich das Immunsystem zunächst gegen Fremdartigene sensibilisiert („Kreuzsensibilisierung“) (Mayer et al. 1999; Cramer 1996). Die Strukturähnlichkeit mit humanen Proteinen soll eine Kreuzreaktion hervorrufen und könnte eine chronische Entzündung aufrechterhalten (Valenta et al. 2009). Eine Entzündung und eine mechanische Destruktion der Haut durch Kratzen zerstört die Integration der Epithelzellen. Durch Nekrose werden intrazelluläre Proteine zugänglich für das Immunsystem. Sogenannte Auto-Antikörper werden gebildet, die eine chronische Entzündungsreaktion ohne Allergenkontakt aufrechterhalten (Valenta et al. 2000; Natter et al. 1998). Überraschenderweise lösten jedoch Autoantigene nur eine schwache Degranulation von

Basophilen Granulozyten und Mastzellen aus. Vielmehr führten sie zu einer Proliferation von Mononukleären Zellen und einem erhöhten IFN- γ Spiegel (Mittermann et al. 2008; Aichberger et al. 2005). IFN- γ ist ein Botenstoff der in der T_H1-regulierten Immunantwort eine Schlüsselfunktion einnimmt. Beim atopischen Ekzem ist ebenfalls dieser Wechsel zu einer chronischen T_H1-Reaktion bekannt (Grewe et al. 1998). Autoantigene könnten einen wesentlichen Beitrag dazu leisten (Valenta et al. 2009; Mossabeb et al. 2002). *Altrichter et al.* zeigten, dass abhängig vom verwendeten Zelltyp unterschiedliche Proteine von Auto-IgE erkannt werden. So ergab sich ein anderes Auto-IgE-Reaktionsmuster bei der epithelialen Karzinomzelllinien (A431) als bei primären Keratinozytenzellen. Zusammenfassend hatten etwa 28% der AE-Patienten eine erhöhte Auto-IgE-Reaktivität (Altrichter et al. 2008). In vorangegangenen Forschungen wurde hauptsächlich die epitheliale Karzinomzelllinie (A431) als Lieferant für Autoproteine verwendet (Natter et al. 1998; Valenta et al. 1996). Die Autoallergieforschung beschränkte sich bisher hauptsächlich auf Patienten mit AE (Aichberger et al. 2005; Altrichter et al. 2008; Mossabeb et al. 2002; Mothes et al. 2005; Natter et al. 1998; Zeller et al. 2009). Ob Auto-IgE-Antikörper ebenfalls bei Patienten mit RCA und AA exprimiert werden, ist bislang noch wenig erforscht. Auch wurden AE-Patienten in der Auto-Allergieforschung noch nie hinsichtlich ihres Lebensstils, Manifestationsalters und Schweregrad der Erkrankung unterschieden. Risikofaktoren für die Entstehung einer Atopie wurden bislang nicht im Kontext der Autoallergie untersucht. *Altrichter et al.* zeigten, dass die Auswahl der Zellen zur Antigengewinnung entscheidend das Reaktionsmuster beeinflussen kann (Altrichter et al. 2008). Ob es einen Unterschied in der Auto-IgE-Reaktivität zwischen zwei unterschiedlichen Geweben gibt, ist noch nicht untersucht worden.

3 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit sollte bei Atopikern anhand eines Immunoassays die Auto-IgE-Reaktivität gemessen werden. Hierzu sollten Proteine aus unterschiedlichen Geweben verwendet werden, um einen potentiellen Unterschied in ihrer Reaktivität zu detektieren. So wurden als Proteinlieferanten humane bronchiale Epithelzellen sowie eine Keratinozytenzelllinie kultiviert. Die Auto-IgE-Reaktivität sollte mit einem Immunoassay photospektrometrisch gemessen werden. Anschließend sollten die Extinktionswerte statistisch in Bezug zu Patientendaten gesetzt werden. Die Patienten waren retrospektiv anhand von Fragebögen über Krankheit und Lebensweise charakterisiert. Die Antworten der Fragebögen sollten zur statistischen Auswertung herangezogen werden. Somit sollten Risikofaktoren für erhöhte Auto-IgE-Spiegel bei Atopikern ermittelt werden.

4 Material und Methoden

4.1 Beteiligte wissenschaftliche Einrichtungen

Das Zentrum für Allergie und Umwelt an der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München (ZAUM), führte von August 2003 bis Dezember 2004 ein Forschungsprojekt zusammen mit drei Rehakliniken durch. Das Forschungsprojekt nannte sich *Allergien und Umwelterkrankungen in der Rehabilitation im Alpenraum* (AURA) und untersuchte die heilklimatische Wirkung der Rehakliniken auf atopische Erkrankungen. Die Rehakliniken lagen alle im bayerischen Alpenraum (Pfronten, Oberjoch, Berchtesgaden). Die Fachklinik Allgäu in Pfronten-Ried ist ein Zentrum für Pneumologie und verhaltensmedizinische Psychosomatik. Das Asthmazentrum in Berchtesgaden am Obersalzberg spezialisierte sich auf chronische Erkrankungen bei Kindern und jungen Erwachsenen, darunter Erkrankungen des atopischen Formenkreises, Mukoviszidose, Diabetes und Adipositas. Die Klinik Santa Maria in Bad Hindelang-Oberjoch konnte 50 Jahre Erfahrung in der Behandlung atopischer Erkrankungen sowie Adipositas bei Kindern und Jugendlichen aufweisen. Die Patientenseren sowie die ausgefüllten Fragebögen für die vorliegende Arbeit stammen aus diesem Projekt. Frau Prof. Dr. Bernadette Eberlein, die damals das Projekt an der Klinik für Dermatologie und Allergologie leitete, stellte diese dankenswerterweise bereit. Ihre damalige Doktorandin Dr. Julia Weiß überbrachte in elektronischer Form die Antworten der Fragebögen. Die Laboruntersuchungen dieser Arbeit wurden im Institut für Allergieforschung (IAF) des Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt durchgeführt.

4.2 Fragebögen

4.2.1 KORA-Fragebogen

Von 1984 – 1995 wurde eine international geplante Studie, *Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease* (MONICA), zu kardiovaskulär bedingten Erkrankungs- und Todesfälle in der Studienregion Augsburg realisiert. Im Anschluss an das MONICA-Projekt wurde die Studie als Bestandteil der *kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg* (KORA) vom GSF (heutiges Helmholtz Zentrum München Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt) weitergeführt und erweitert (Holle et al. 2005). In diesem Rahmen wurde eine Fall-

Kontrollstudie (KORA-C) zum Thema Asthma und Allergien durchgeführt. Im Fokus stand, Risikofaktoren wie Schadstoffbelastung, unterschiedliche Ernährungs-gewohnheiten sowie hormonelle Einflüsse im Hinblick auf das Auftreten und den Verlauf allergischer Erkrankungen zu untersuchen. Dieser Fragebogen wurde für die AURA-Studie übernommen. Erwachsenen Patienten (>18 Jahre) wurde dieser Fragebogen ausgehändigt. Der medizinische Teil des Fragebogens beschäftigt sich eingehend mit dem klinischen Erscheinungsbild der drei atopischen Erkrankungen (Atopisches Ekzem, allergisches Asthma und Heuschnupfen). Der umweltmedizinische Teil des Fragebogens erfragt die medizinische Vorgeschichte, Familienanamnese, Wohnsituation sowie die Körperpflege des Patienten.

4.2.2 MIRIAM-Fragebogen

Der Fragebogen für Kinder wurde im Rahmen der „*Multizentrische Internationale Studie zur Risikoabschätzung von Innenraum- und Außenluftverunreinigung für Allergie- und Ekzem-(Neurodermitis) Morbidität*“ (MIRIAM) entworfen. Zwischen 1996 und 2000 wurde durch das Bundesministerium für Forschung und Technologie sowie durch die Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München das MIRIAM-Projekt realisiert. Inhaltlich lehnt sich der Fragebogen eng an den KORA-Fragebogen an. Der MIRIAM-Fragebogen diente zur Erhebung der Daten bei jungen Patienten im Alter von unter 18 Jahren. Die Antworten der beiden Fragebögen wurden für die statistische Analyse der vorliegenden Arbeit herangezogen.

4.3 Verwendete Geräte und Substanzen für die Versuche

Tabelle 1: Instrumente und Laborgeräte

Geräte	Produktnummer	Firma
Flüssigstickstofftank	Locator 6 Plus	Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA
Inkubationsschüttler	Thermomixer comfort	Eppendorf, Hamburg
Mikroplatten-Washer	Washer hydrospeed CM, 120208368; 10123000	Tecan
Mikroskop	Axiovert 40 CFL	Carl Zeiss, Oberkochen
Neubauer Zählkammer		Glaswarenfabrik Karl Hecht, Assistent Sondheim
pH- Meter	CG 841	SI Analytics, Mainz
Pipette, Einzelkanal	Eppendorf Reference	Eppendorf, Hamburg
Pipette, Einzelkanal	Eppendorf Research Plus	Eppendorf, Hamburg
Pipette, Einzelkanal	Pipetman	Gilson S.A.S., Villiers le Bel, France
Pipette, Mehrkanal	Transferpette S-8/-12	Brand, Wertheim
Pipette, Mehrkanal	Finnipette	MTX Lab Systems, Vienna, Va
Pipette, Mehrkanal	Eppendorf Research Plus	Eppendorf, Hamburg
Pipettierhilfe	Accu-jet	Brand, Wertheim
Pipettierhilfe	Swiftpet	HTL, Warsaw, Poland
Schwingtisch	MicroMix 5	DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim
Spektralphotometer	Epoch reader; Seriennummer: 26875;10121750	BioTek, Bad Frierichshall
Sicherheitswerkbank	Herasafe HS 15	Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA
Thermomixer	130 LP	HLC/DIBTABIS, Pforzheim
Ultraschallbad	Inventra 0021731	VWRFM, USC
Vortex Mixer	IKA MS 1 minishaker	Sigma- Aldrich, St. Louis, MO
Vortex mixer	MINI- Vortex	Kisker Biotech, Steinfurt
Waage	A120S	Sartorius, Göttingen
Wärmewanne	1083	GFL, Burgwedel
Zellkulturschrank	MCO-17AK	Sanyo, Osaka, Japan
Wasseraufbereitungsanlage		Barnsted
Zentrifuge (für Zellkultur)	Heraeus Megafuge 1.0R	Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA
Zentrifuge, Mikro	Heraeus Pico	Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA
Zentrifuge, Mikro	Heraeus Fresco 21	Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA
Zentrifuge, Mikro	Sprout	Kisker Biotech, Steinfurt

Tabelle 2: Verbrauchsmaterial

Material	Produktnummer	Firma
Bar Seal Versiegelfolie	44636	Nunc Roskilde, Denmark
Schraubdeckelgefäß (50 ml)	62.547.254	Sarstedt, Nümbrecht
Schraubdeckelgefäß (15 ml)	62.554.502	Sarstedt, Nümbrecht
Kryoröhrchen	375418	Nunc Roskilde, Denmark
Pipettenspitzen ART ®, mit Barriere	2140 (10 µl) 2065E (100 µl) 2079E (1000 µl) 2149P (20 µl) 2069 (200 µl)	Promega, Madison, WI
Pipettenspitzen, epT.I.P.S	0030 000.854 (0.5 – 20 µl) 0030 000.870 (2 – 200 µl) 0030 000.897 (20 – 300 µl) 0030 000.919 (50 –1000 µl)	Eppendorf, Hamburg
Pipetten, serologisch	604181 (1ml) 710180 (2ml) 606180 (5ml) 607180 (10ml) 760180 (25ml)	Greiner bio-one, Frickhausen
Röhrchen, safe-lock	0030 121.023 (0.5 ml) 0030 120.086 (1.5 ml) 0030 120.094 (2.0 ml)	Eppendorf, Hamburg
Zellkulturflaschen, 25 cm ²	136196	Nunc, Nümbrecht
Zellkulturflaschen, 75 cm ²	353136	BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ
Zellkulturflaschen, 175 cm ²	353118	BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ
Zellspachtel (Disposable cell scraper)	Exp 2017-6; Lot:2178499	Sarstedt, Nümbrecht
Zellspachtel (Polyethylen cell lifter)	3008	Corning Incorporated, Corning
384-Loch-Mikroplatte, Maxisorp	464718 gute Lot I; schlechte Lot: II	Nunc Roskilde, Denmark
96-Loch-Platte, mit Rundboden	651101 Lot: E121101W	Greiner bio-one, Frickhausen
96-Loch-Platte, mit Flachboden	655101 Lot:E12050BX	Greiner bio-one, Frickhausen
6-Loch-Platten	140685	Nunc, Roskilde, Denmark

Tabelle 3: Chemikalien und Medien

Chemikalien	Produktnummer	Firma
Amphotericin B	A2942	Sigma-Aldrich, Steinheim
Bronchial Epithel Cell Basal Medium, (BEBM), Clonetics und Additive	CC-3171	Lonza, Walkersville
Dimethylsulfoxid (DMSO)	109678	Merck, Darmstadt
Dichlorodiphenyltrichloroethan (DTT)	43815-1G	Sigma-Aldrich, Steinheim
Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)	15575-038	Life Technologies, Carlsbad, CA
EDTA Lösung 0,5 M	1861274	Thermo Scientific
Albuminfraktion V (BSA)	8076.2	Roth, Karlsruhe
Fetales Kälber Serum (FKS)	A15-102	PAA Laboratories, Pasching, Österreich
Interferon- γ , rekombinant (IFN- γ)	300-02, Lot:121127	PeproTech, Hamburg
Keratinocyte- SFM Medium + L- Glutamine + Epidermal Growth Factor (EGF) + Bovine Pituitary Extract (BPE)	17005-075	Gibco®, Life Technologies, Carlsbad, CA
Natriumchlorid (NaCl)	S 9888-5KG	Sigma-Aldrich, Steinheim
Natriumhydrogencarbonat (NaHCO ₃)	1.06329.05000	Merck, Darmstadt
Natriumcarbonat (Na ₂ CO ₃)	S-7795	Sigma, Steinheim (St. Louis)
Nichtionisches Detergenz (NP-40)	74385	Fluka BioChemika Bucks
Nonidet TMP 40 Substitute (NP-40)	20603094	Sigma-Aldrich, Steinheim
Normal human bronchial/tracheal epithelial cells, adherent (NHBE)	CC-2540	Lonza, Basel, Switzerland
Penicillin/Streptomycin	15140-122	Life Technologies, Carlsbad, CA
Peroxidase goat anti-human IgE (ϵ -chain specific)	A9667-2ML	Sigma-Aldrich, Steinheim
Phosphatgepufferte Salinelösung nach Dulbecco, ohne Mg ²⁺ , Ca ²⁺ (DPBS-/-) mit Mg ²⁺ , Ca ²⁺ (DPBS +/-)	14190-094 14040-091	Life Technologies, Carlsbad, CA
Protease-Inhibitor (Halt Protease & Phosphatase)	1861281/0469311600	Thermo Scientific Roche
Salzsäure (HCl)	1003191000	Merck, Darmstadt
Schwefelsäure (H ₂ SO ₄)	K3218831716/100731	Merck, Darmstadt
Sodiumdeoxycholat	D 5670 G	Sigma-Aldrich, Steinheim
Sodiumdodecylsulfat (SDS), 10%	71736-500ML	Sigma-Aldrich, Steinheim

Trizma Base	T-6066 /T1503	Sigma-Aldrich, Steinheim
TrypLe (10 fach)	35400-027	Life Technologies, Carlsbad, CA
TWEEN 20	P 7949-500ML	Sigma-Aldrich, Steinheim
Chemikalien	Produktnummer	Firma
β -Mercaptoethanol	M-3148 M6250	Sigma-Aldrich, Steinheim
1-Step Ultra TMB- ELISA Substrate (TMB) (Immunoassay)	34029/8 Lot: NG1575071	Thermo Fisher Scientific, Rockford, Waltham, MA
3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine (TMB) (BCA-Assay)	87748	Sigma-Aldrich, Steinheim

4.4 Zellbiologische Methoden

4.4.1 Zellkultivierung

Für die Studie wurden zwei unterschiedliche Zellen verwendet. Die erste Zellkultur bestand aus einer Keratinozytenzelllinie von der Forschergruppe um *Boukamp et al.* Sie wurde als eine hoch differenzierte, nicht tumorös wachsende Keratinozytenzelllinie beschrieben mit dem Namen „HaCaT“ nach ihren Züchtungskonditionen (human, adult, low Ca²⁺, elevated temperatur) (Boukamp 1988). Die zweiten kultivierten Zellen „NHBE“ bestanden aus primären bronchialen Epithelzellen (Normal human bronchial/tracheal epithelial cells, adherent). Diese wurden von Lonza (Basel, Schweiz) erworben.

Tabelle 4: Zusammensetzung der Zellkulturmedien

Zellen	Medium
Human, adult, low calcium, elevated temperature keratinocytes, adherent (HaCaT)	Keratinocyte-SFM Medium mit L-Glutamine, Epidermal growth factor (EGF) und Bovines Pituitary Extract (BPE)(GIBCO, 17005075) 100 U/ml Penicillin 100 µg/ml Streptomycin 2.5 mg/l Amphotericin B
Normal human bronchial/tracheal epithelial cells, adherent (NHBE)	BEGM™ BulletKit™ (Bronchial Epithelial Basal Medium und BEGM™ SingleQuots™ als Additive; Lonza, CC-3170)

Die HaCaT und die NHBE Zellen wurden in einem Brutschrank bei 37°C und 5% CO₂ in Zellkulturflaschen mit den entsprechenden Medien gehalten. Die jeweiligen Kulturmedien sind in Tabelle 4 beschrieben. Das Medium wurde bei den HaCaT Zellen alle 2 – 3 Tage, bei den NHBE Zellen jeden Tag gewechselt. Hierzu wurden die Zellen mit der entsprechenden Menge Phosphat gepufferter Salinelösung nach Dulbecco ohne Magnesium und ohne Calcium (DPBS(–/–)) gespült, anschließend wurde frisches Medium eingefüllt. Bei einer Konfluenz von 70 – 80% wurden die Zellen geteilt und in frische Kulturflaschen überführt. Dazu wurden die Zellen zunächst zweimal mit DPB(–/–) gewaschen und anschließend mit TrypLe und durch leichte mechanische Erschütterung vom Boden der Zellkulturflasche gelöst. Der Ablösevorgang wurde nach etwa 10 – 15 min mit DPBS(–/–) + 10% FKS gestoppt (Entsprechende Mengen der Medien siehe Tabelle 5). Die Zellsuspensionen wurden in 50 ml Falcon-Röhrchen zusammengeführt und bei Raumtemperatur und 1200 UpM, 10 min zentrifugiert. Das so gewonnene Zellpellet wurde

mit frischem Medium (45 ml) suspendiert. Die Zellen wurden nach den entsprechenden Verhältnissen (HaCaT 1:10 – 1:30, NHBE 1:3 – 1:5) in neue Zellkulturflaschen gegeben.

Tabelle 5: Zellkultivierung in unterschiedlichen Gefäßen

Zellkultur-träger	Medium [ml]	DPBS (–/–) [ml]	TrypLe [ml]	DPBS +10% FKS [ml]	EDTA [ml]	RIPA Puffer [ml]
6-Loch-Platte pro Vertiefung	2	1	0.3	0.6	–	0.15
Zellkulturflasche 25 cm ²	5	2	1	2	–	–
ZF 75 cm ²	10	5	4	8	4	1
ZF 175 cm ²	16	10	8	16	7	1.5

4.4.2 Zellzählung

Die Zellsuspension wurde je nach zu erwartender Zellzahl im 1:2 – 1:10 Verhältnis mit 0.5% Trypan Blau in DPBS(–/–) verdünnt und angefärbt. 10 µl der angefärbten Zellen wurden in eine Neubauer Zählkammer gegeben. Unter dem Mikroskop wurden die lebenden Zellen von vier Quadranten mäanderförmiger gezählt und der Mittelwert der Quadranten berechnet. Die Gesamtzellzahl wurde unter Berücksichtigung von Volumen, Verdünnung und Kammerfaktor aus der gezählten Zellzahl berechnet.

4.4.3 Einfrieren und Auftauen der Zellen

Für den Einfriervorgang wurden die Zellen bei einer Konfluenz von 70 – 80% zunächst mit DPBS(–/–) gespült (siehe Tabelle 5). Nach Zugabe von EDTA und bei Inkubation unter 5% CO₂ und 37 °C lösten sich die Zellen von der Zellkulturflasche ab. Die Reaktion wurde nach 20 min mit DPBS (+Mg²⁺/+Ca²⁺) gestoppt. Die Zellsuspensionen wurden in ein 50 ml Röhrchen zusammengeführt und zentrifugiert (1200 UpM, 10 min, Raumtemperatur). Nach dem Dekantieren von überschüssigem Medium wurde ein Zellpellet gewonnen, das mit 1 ml DPBS Medium resuspendiert wurde. Wie oben beschrieben wurden die Zellen gezählt und auf 1 – 5 x 10⁶ Zellen/ml mit Einfriermedium (80% FKS, 10% DMSO und 10% zellspezifisches Medium) verdünnt. Zum Einfrieren wurden die Zellen nun in vorgekühlte Einfrierbehälter pipettiert und zunächst 15 min auf Eis, dann zwei Tage in –80 °C, und schließlich in flüssigen Stickstoff (–196°C) gelagert.

Zum Auftauen der Zellen wurden die Einfrierbehälter aus dem flüssigen Stickstoff geschlossen in lauwarmes Wasser gegeben. Nach dem Auftauen der Zellsuspension wurden die Zellen in vorbereitete Zellkulturflaschen mit Medium gefüllt.

4.4.4 Stimulation der Zellen mit Interferon γ

Um ein Entzündungsmilieu zu imitieren, wurden die Zellen vor der Proteinextraktion mit IFN- γ stimuliert. Jeweils einen Tag vor der Stimulierung wurde BEBM-Medium ohne immunsuppressiven Zusatz (Hydrocortison) für NHBE-Zellen verwendet. Für die Stimulierung wurden die Zellen nach dem Spülen mit DPBS(–/–) mit human-rekombinant-IFN- γ angereichertem Medium [20ng/ml] bei 37 °C und 5% CO₂ 24 h lang inkubiert. Anschließend wurden die Proteine extrahiert.

4.5 Proteinchemische Methoden

4.5.1 Proteinextraktion

Tabelle 6: Bestandteile des RIPA-Puffers zur Proteinextraktion

Substanz		Endkonzentration im RIPA-Puffer
NaCl	[1.5 M]	150 mM
Tris-Puffer pH 7.0	[0.5 M]	50 mM
Nonidet (NP-40)		1% (w/v)
Sodiumdeoxycholat	[10%]	0.5% (v/v)
SDS	[10%]	0.05% (v/v)
Dichlorodiphenyltrichloroethan	[100 mM]	1 mM
Protease Inhibitor		10 μ l / 10 ml (v/v)
EDTA	[0,5M]	10 μ l / 10 ml (v/v)
d H ₂ O -> Kalibrierung des RIPA-Puffers auf pH 7.0		4.83 ml / 10 ml (v/v)

Für die Proteinextraktion wurden die Zellkulturflaschen bei allen Arbeitsschritten auf Eis gelagert. Zunächst wurden die Zellkulturflaschen zweimal mit kaltem DPBS(–/–) gespült. Die Zellwand wurde durch Zugabe von RIPA-Puffer (siehe Tabelle 5 und Tabelle 6) und durch mechanischen Scherstress mit Hilfe eines Plastikspatels zerstört. Durch wiederholtes resuspendieren der Zellsuspension mit einer 25 ml Pipette wurde ein homogenes Zelllysät gewonnen. Zur DNA Fragmentierung wurde die Suspension in 1.5 ml Rörchen im Ultraschallbad zweimal 1 min sonifiziert. Bei 21.100 UpM, 4 °C und 25 –

30 min wurde das Gemisch anschließend zentrifugiert. Der Überstand mit den Proteinbestandteilen wurde in Röhrchen umgefüllt und bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt.

4.5.2 BCA-Assay zur Proteinkonzentrationsbestimmung

Der BCA-Protein Assay Kit von Pierce diente zur Konzentrationsbestimmung der extrahierten Proteine. Die Detektion basiert auf Reduktion von Cu^{2+} in Cu^{1+} in alkalischer Lösung. Die Farbentwicklung der Cu^{1+} Ionen gelingt mittels Bicinchoninic Acid (BCA) (Smith et al. 1985). Die Vorgehensweise basiert auf den Anweisungen des Herstellers. Als Referenz Protein wurde Bovines Serum Albumin (BSA) genutzt. Aus BSA wurde eine Standardverdünnungsreihe (25, 75, 125, 250, 500, 750, 1000, 2000 $\mu\text{g/ml}$) mit Reagent A hergestellt. Die Verdünnungsreihe wurde in Duplikaten in eine 96-Loch-Flachboden-Platte (Greiner) mit 25 μl /Kavität pipettiert. Die zu bestimmenden Proteine wurden in unterschiedlichen Verdünnungen (1:2; 1:5; 1:10) als Triplets auf die Platte gegeben. Die BCA-Lösung wurde mit Reagent A und Reagent B im 50:1 Verhältnis hergestellt. Nach Zugabe von 200 μl /Kavität BCA-Lösung wurde die Platte 30 min bei leichtem Schwenken (350 UpM) auf dem Mixer inkubiert. Bei 562 nm wurde anschließend die Optische Dichte gemessen. Anhand der Standardreihe wurde unter Berücksichtigung der Verdünnung die Proteinkonzentration berechnet.

4.5.3 Charakterisierung der Patientenseren

Die Patientenproben wurden seit Ende der AURA-Studie (2004) im ZAUM (Zentrum für Allergie und Umwelt) bei -20°C aufbewahrt. Die Proben waren mit anonymisierter Patientenummer, S für Serum bzw. P für Plasma und Zeitangabe etikettiert. Die Patientenproben wurden händisch sortiert und anschließend bei -40 bzw. $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert. Serum- und Plasmaproben wurden als gleichwertig betrachtet, da in vorangegangenen Arbeiten der Forschungsgruppe keine signifikanten Unterschiede in den Messwerten beobachtet wurde. Zum größten Teil wurde jedoch Serum verwendet. Bei 259 Patienten lag mindestens ein Serum vor und konnte so in die vorliegende Arbeit einbezogen werden. Die Proben stammten insgesamt von 69 Erwachsenen und 158 unter 18-jährigen. In Oberjoch wurden Patienten im Alter von unter 18 Jahren, in Pfronten im Alter von über 18 Jahren behandelt. In Berchtesgaden wurden Patienten jeden Alters aufgenommen. Im Folgenden werden alle Probanden im Alter von unter 18 Jahren als Kinder und alle über 18 Jahre als Erwachsene bezeichnet.

4.5.4 Immunoassay und Denaturierung der Proteine

Im Immunoassay wurde die Auto-IgE-Reaktivität der Patienten gemessen, die in der AURA-Studie teilnahmen. Als Antigenlieferant wurden die extrahierten Proteine aus den kultivierten HaCaT-Zellen (Haut) und NHBE-Zellen (Lunge) verwendet. Für die Umsetzung wurde ein indirekter ELISA Aufbau in 384-Loch-Flachboden-Maxisorpplatten (Nunc, Roskilde-Denmark) gewählt. Alle verwendeten Chemikalien und Lösungen sind der Tabelle 7 zu entnehmen. Abbildung 1 veranschaulicht die einzelnen Schritte des Immunoassays. Um für die Beschichtung der einzelnen Platten standardisierte Proteinlösungen zu verwenden wurde für die Berechnung die Proteinkonzentration c aus dem BCA-Assay herangezogen. Das erforderliche Volumen (V) der Proteinlösung für eine Platte (384 Kavitäten) wurde mit folgender Formel berechnet, wobei g die Masse darstellt.

$$V[ml] = g * c \left[\frac{\mu g}{ml} \right]$$

Für eine 384-Lochbodenplatte wurde demnach etwa 400 μg Protein Masse benötigt um jede Vertiefung mit 1 μg denaturiertem Protein zu beschichten. Zur Denaturierung der Quartär- und Tertiärstruktur wurde zum berechneten Volumen (V) 25% Sodiumdodecylsulfat (SDS) und 12.5% Dithiothreitol (DTT) zu dem Protein zugegeben und mit Carbonatpuffer auf 1 ml aufgefüllt. Das Denaturierungsgemisch wurde 10 min bei 96 °C inkubiert. Bei der ersten Versuchsdurchführung wurde anstatt DTT 3% β -Mercaptoethanol verwendet. In die 384-Lochbodenplatten wurde nun mit einem Multidispenser pro Kavität 20 μl Proteinlösung pipettiert und über Nacht bei 5°C inkubiert. Um Verdunstung zu verhindern, wurden die Platten bei allen Inkubationsschritten mit einer Klebefolie (Bar Seal, Nunc) abgedichtet. Anschließend wurden die Platten mit dem Tecan Washer dreimal mit 1 x TBS-T gespült und die Beschichtungslösung entfernt. Falls nicht abweichend beschrieben, wurde das Spülen dementsprechend durchgeführt. Um unspezifische Bindungen zu unterbinden, wurden nun die Platten mit 100 μl Blockungspuffer pro Kavität verriegelt. Dazu wurde der 1% BSA-Blockungspuffer zwei Stunden bei Raumtemperatur und 300 UpM auf einem Schüttler inkubiert. Durch Spülen wurde der Blockungspuffer entfernt und die Platten mit 50 μl /Kavität Aufbewahrungslösung (1xTBS) über Nacht bei 5°C gelagert. Für die Probeninkubation wurden die Patientenserum der AURA Studie zunächst über Nacht bei 5°C aufgetaut. Anschließend wurden in 96-Loch-Rundboden-Platten (Greiner) die „gevortexten“ Seren sowie die Negativkontrollen im Verhältnis 1:2 mit 1x TBS-T verdünnt. Die Aufbewahrungslösung wurde aus den 384-Lochboden-Platten mit einem Spülgang beseitigt und die Patientenproben (20 μl /Kavität) in die Vertiefungen pipettiert. Nach zwei Stunden Inkubation bei Raumtemperatur und 300 UpM, wurden die Platten erneut gespült. Die an

Protein gebundenen Auto-IgE-Antikörper aus den Patientenseren wurden mit einem Anti-IgE-Antikörper detektiert. Dazu wurde ein Anti-human IgE-Antikörper aus der Ziege, der mit einer Meerrettichperoxidase gekoppelt war, verwendet (Peroxidase goat anti-human IgE (ϵ -chain specific), A9667 Sigma-Aldrich). Der Antikörper wurde mit 1x TBS-T im Verhältnis 1:850 verdünnt. Das Konjugat wurde auf die Platten gegeben (20 μ l/Kavität) und zwei Stunden bei Raumtemperatur, 300 μ M inkubiert. Anschließend wurden die Platten fünfmal mit 1x TBS-T gespült. Als Substrat der Meerrettichperoxidase diente 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine (TMB). Das zugegebene Substrat wird durch die gekoppelte Peroxidase in sichtbare Farbe (blau) umgewandelt (Martin et al. 1984). Pro Kavität wurde 20 μ l Substratlösung (TMB) verwendet. Die Entwicklung der Platten wurde im Dunkeln durchgeführt. Bei beginnender Blaufärbung der Negativkontrollen nach etwa 10 min wurde die Reaktion mit 10 μ l pro Kavität H_2SO_4 gestoppt, wobei sich eine Gelbfärbung einstellte. H_2SO_4 hemmt die Farbreaktion durch Inhibierung des Enzyms und stabilisiert das Chromogen. Die optische Dichte wurde bei 450 nm und 700 nm Referenzwellenlänge in einem Spektralphotometer (Epoch Reader, BioTek, Deutschland) gemessen. Die Extinktion ist direkt proportional zu der gebundenen Menge an Auto-IgE-Antikörper des Serums.

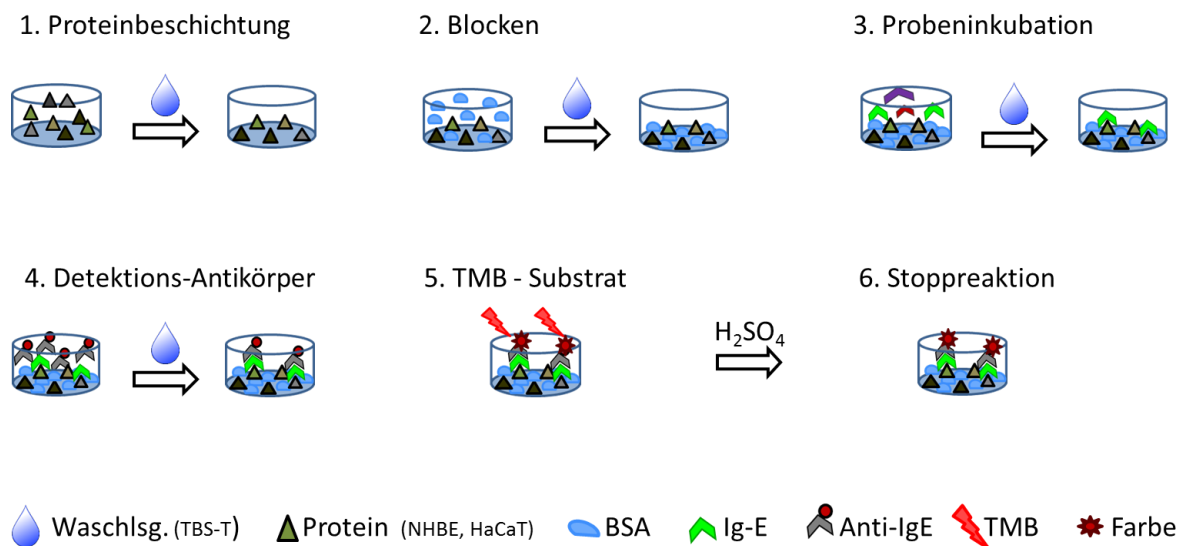


Abbildung 1: Einzelne Reaktionsschritte des Immunoassays. Proteinbeschichtung: Denaturierte NHBE bzw. HaCaT Proteine wurden in die Vertiefungen der 384-Lochbodenplatte pipettiert und anschließend mit TBS-T gewaschen. Blocken: Mit Bovinem Serum Albumin wurden die Platten verriegelt. Probeninkubation: Potentiell vorhandenes Auto-IgE der Patientenseren band an Haut- bzw. Lungenproteine. Detektionsantikörper: Meerrettichperoxidase gekoppelte Anti-IgE detektierte das Auto-IgE. TMB-Substrat: Die Peroxidase wandelt das zugegebene Substrat (3,3',5, 5'-Tetramethylbenzidine) in sichtbare Farbe um. Stoppreaktion: H_2SO_4 stoppt die Farbreaktion und stabilisiert das Chromogen

Die Patientenproben wurden als Tripletts nebeneinander gemessen. Auf jeder Platte wurden sechs Negativkontrollen mitgemessen. Die Negativkontrollen stammen von gesunden Patienten, die an keiner Krankheit aus dem atopischen Formenkreis litten und in vorangegangenen Immunoassays keine Reaktivität zeigten. Als Blank wurde anstatt eines Serums reines 1x TBS-T verwendet. Als weitere Kontrolle wurden auf den Platten zusätzliche Positivkontrollen mitgemessen. Die Positivkontrollen konnten ebenfalls durch vorangegangene Teste definiert werden.

Tabelle 7: Chemikalien und Lösungen des Immunoassays

Verwendung	Bezeichnung	Bestandteile
Stocklösung	10x Tris gepufferte Saline (TBS)	24.23 g Tris Base [200 mM] 80.00 g NaCl [1.37 M] In 1 l destilliertes H ₂ O → Kalibrierung auf pH 9.6
Waschlösung & Verdünnungslösung für 2 nd Ak und Proben	1x TBS-T	0.5 ml TWEEN-20 100 ml 10x TBS 900 ml destilliertes H ₂ O
Aufbewahrungslösung	1x TBS	10 ml 10x TBS 90 ml destilliertes H ₂ O
Blockungs Puffer		50 ml 10x TBS 450 ml destilliertes H ₂ O 5 g BSA (Albumin Fraktion V) [1% w/v]
Verdünnungslösung für Proteinbeschichtung	Carbonat Puffer	4.2 g NaHCO ₃ [100 mM] 5.3 g Na ₂ CO ₃ [100 mM] 500 ml destilliertes H ₂ O → Kalibrierung auf pH 9.6
Proteindenaturierung	Denaturierungs-lösung	25% SDS 12.5% DTT / 3% β-Mercaptoethanol
2nd Antikörper	Detektionslösung	1: 850 Verdünnung mit 1xTBS-T
Substratlösung	TMB	3,3',5, 5'-Tetramethylbenzidine von Sigma-Aldrich, Steinheim
Stoppen der Reaktion	Schwefelsäure	2M H ₂ SO ₄ in dH ₂ O

4.6 Statistische Auswertung des Immunoassays

4.6.1 Statistische Programme

Die Auswertung der Daten wurde in zwei Programmen vorgenommen. Mit Microsoft Excel 2010 wurden zunächst die Antworten der Fragebögen und die Extinktionswerte sortiert. Die statistische Analyse wurde anschließend in R durchgeführt. Zur Darstellung der Graphen wurden die Pakete gplots und rmeta genutzt.

4.6.2 Statistische Methoden

Um einen Zusammenhang zweier Parameter zu prüfen, wurde eine lineare Regression berechnet. Dies erfolgte nach dem Prinzip der kleinsten Quadrate, wobei der Regressionskoeffizient (R^2) berechnet wurde, der die Stärke der Abhängigkeit misst. R^2 nimmt Werte zwischen 0 und 1 an. Je näher der Wert an 1 ist, desto stärker ist die Abhängigkeit. Um die Regressionsberechnung nutzen zu können, wurden numerische Werte benötigt. Ziel der Auswertung der Fragebögen war es, einen potentiellen Zusammenhang von Auto-IgE-Reaktivität und gegebener Antwort zu finden. Der Großteil der Fragen wurde geschlossen gestellt, d.h. sie ließen nur „Ja“ oder „Nein“ als Antwortmöglichkeit zu. Lediglich Erkrankungsalter, sowie Stillzeit wurde in offener Form gestellt. Es wurden zwei unterschiedliche Testsysteme verwendet um einen potentiellen Zusammenhang zu eruieren. Aus den dichotomen Antworten wurden zwei Untergruppen gebildet. Der T-Test nach Satterthwaite (auch Welch-Test genannt) testet dann einen möglichen Unterschied der Extinktionsmittelwerte beider Untergruppen. Der T-Test nach Satterthwaite erlaubt einen Unterschied in der Varianz der Untergruppen. Als Voraussetzung dieses Tests sollen die Werte der zu testenden Untergruppen normalverteilt sein. Um diese Voraussetzung zu erfüllen, wurden die Extinktionswerte logarithmiert. In Form eines Quantil-Quantil-Norm-Plot (q-q-Norm-Plot) kann diese Normalverteilung visuell nachvollzogen werden, da die Messwerte im errechneten Graphen im Falle einer Normalverteilung nahezu eine Gerade ergeben. Bei einem p-Wert kleiner 0.05 (Signifikanzniveau < 5%) ist davon auszugehen, dass sich die Extinktionswerte der Untergruppen signifikant unterscheiden. Neben dem T-Test wurde ein χ^2 -Test angewendet. Der χ^2 -Test wurde als Unabhängigkeitstest eingesetzt. Dazu wurden die metrisch gemessenen Extinktionswerte auf eine minimierte Information („Positiv = Reagent“ bzw. „Negativ = nicht Reagent“) kondensiert. Bei dieser Einteilung wurde als Schwellenwert die 95.-Perzentile der Negativkontrollen (0.149) verwendet. Die Abbildung 2 veranschaulicht diese Grenzsetzung bildlich. Alle Extinktionswerte, die über diesen Schwellenwert liegen, wurden als positiv, alle darunter als negativ gewertet. Aus den neu gewonnen dichotomen Merkmalsträgern (Reagent; nicht Reagent) wurden mit

den ebenfalls dichotomen Antworten des Fragebogens Kontingenztafeln berechnet. Der χ^2 -Test ist ein Signifikanztest, der die stochastische Unabhängigkeit der Kontingenztafel testet. Konsistent zum T-Test wurde bei einem p-Wert < 0.05 eine stochastische Abhängigkeit zwischen Merkmalsträger und Antwort angenommen. Ist eine absolute Häufigkeit in der Kontingenztafel kleiner fünf wurde der Test nicht angewendet (Allgemeinliteratur zu Testverfahren Rinne 2003).

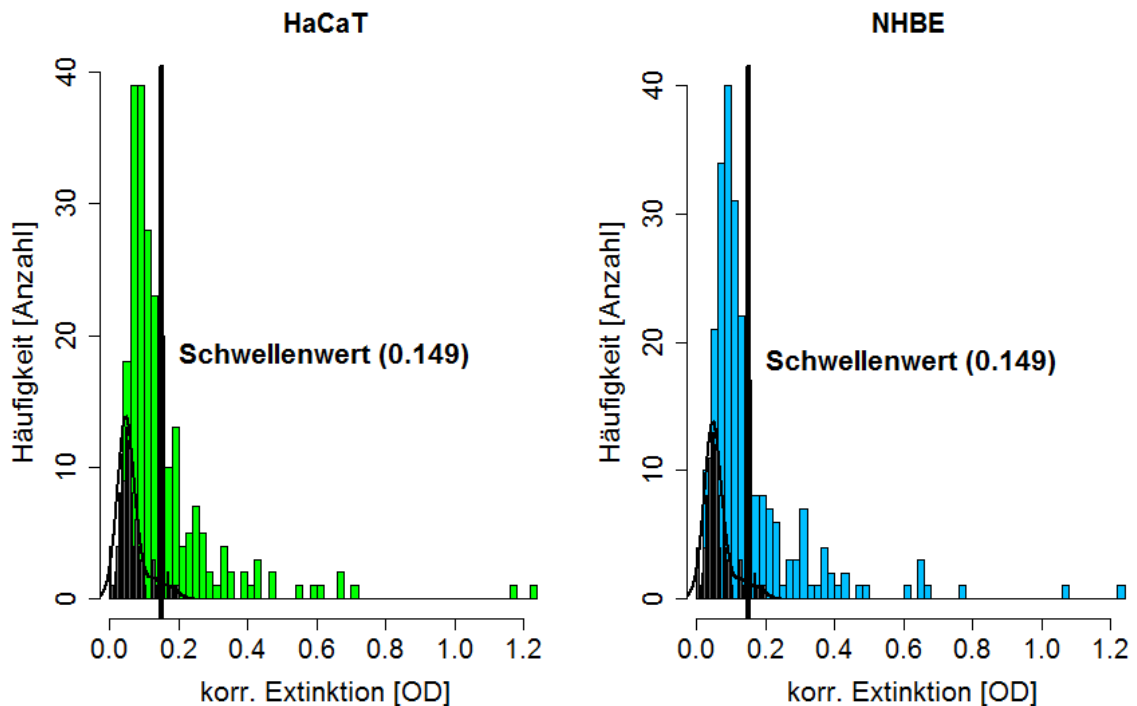


Abbildung 2: Als Schwellenwert wurde die 95. Perzentile (0.149) der Negativkontrollen verwendet. Die Extinktionswerte aller Negativkontrollen (n=114) sind als graues Histogramm aufgetragen, farbig sind die korr. Extinktionswerte der Patienten dargestellt (n=238). In grün, links die Auto-IgE-Reaktivität gegen HaCaT und in blau gegen NHBE.

4.6.3 Korrektur der Extinktionswerte

Zur weiteren Auswertung der Messdaten wurden die Mittelwerte der Triplikate gebildet, wobei Ausreißer (min. Standardabweichung von ≥ 0.05) aus der Mittelwertsberechnung ausgeschlossen wurden. Auf jeder Platte wurden die gleichen Negativkontrollen mitgemessen. Die Extinktionswerte der Negativkontrollen unterscheiden sich etwas von Platte zu Platte. Abbildung 3 stellt die Mittelwerte der Negativkontrollen mit ihren Standardabweichungen dar. Der Mittelwert aller Negativkontrollen beträgt 0.22 (rote Linie). Um die einzelnen Lochbodenplatten miteinander vergleichen zu können, wurde eine Korrektur der Messwerte vorgenommen und an den Durchschnitt (0.22) angepasst.

So wurde für jede Platte die Differenz ihrer Negativkontrollen zum Durchschnitt (0.22) errechnet und zu den einzelnen Patientenergebnissen dazugezählt beziehungsweise abgezogen. Um nun die Autoreaktivität zu erhalten, wurde von allen Messdaten gleichermaßen die kleinste Negativkontrolle (0.16) abgezogen. Die gewonnenen Werte werden in der fortlaufenden Arbeit als korrigierte (korr.) Extinktionswerte bezeichnet.

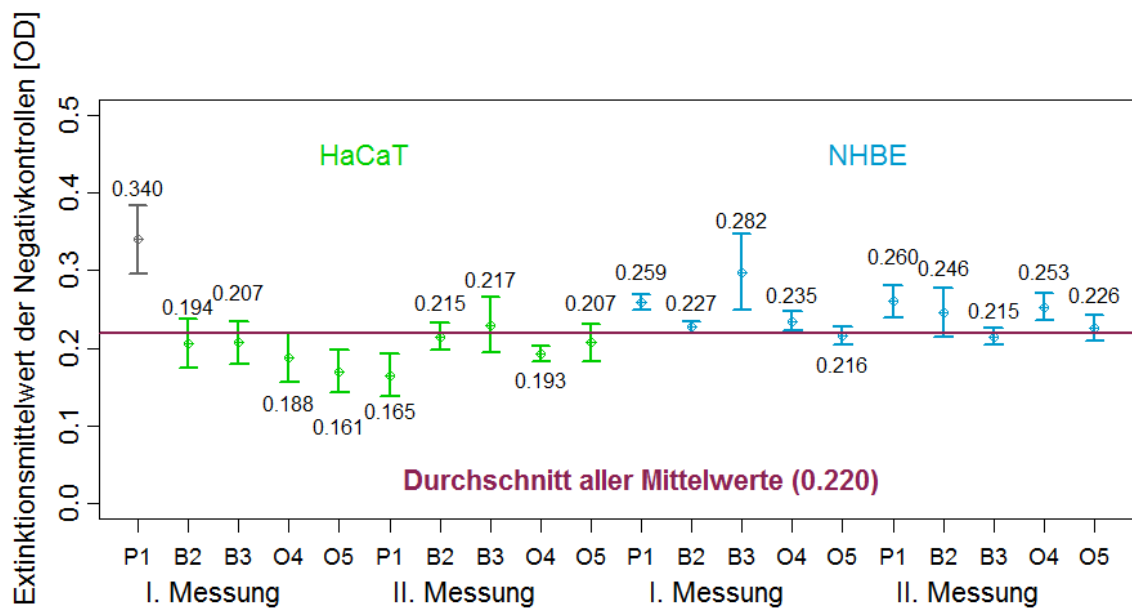


Abbildung 3: Der Durchschnitt aller Negativkontrollmittelwerte beträgt 0.220. Die Negativkontrollmittelwerte sind für alle 20 Lochbodenplatten mit ihrer Standardabweichung dargestellt. [Die Messung der Platte HaCaT, P1, 1. ist falsch durchgeführt worden und grau dargestellt.]

5 Ergebnisse

5.1 Konsistenz der gemessenen Extinktionswerte

5.1.1 Vergleichbare Ergebnisse bei unterschiedlichen Messungen

Der Versuch wurde insgesamt zweimal durchgeführt. Anhand einer linearen Regressionsberechnung wurde die Abhängigkeit zwischen den Messungen errechnet. In Abbildung 4 sind die zwei unabhängig voneinander durchgeführten Messungen gegenübergestellt. Die grünen Diagramme stellen die Extinktionswerte bei HaCaT beschichteten Platten dar. Die blauen Diagramme zeigen die Werte bei NHBE beschichteten Platten. In der fortlaufenden Arbeit wird diese Farbgebung beibehalten. Bei einigen Patienten waren zwei Seren, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten entnommen wurden, verfügbar. Die beiden Messungen sind in Abbildung 4 getrennt dargestellt. (Diagramme A und B zeigen die erste, C und D zeigen eine weitere Blutentnahme). Die Versuche zeigen sich in der linearen Regressionsanalyse vergleichbar ($R^2 = [0.7864 - 0.9066]$). Für die folgende Auswertung der Fragebögen wurden die Mittelwerte der beiden Messungen verwendet.

5.1.2. Vergleichbare Auto-Reaktivität bei unterschiedlichen

Entnahmezeitpunkten

Bei 196 Patienten wurden mehrere Blutproben während des Rehabilitationsaufenthalts entnommen. Der zeitliche Abstand der Blutgewinnung unterschied sich von Patient zu Patient. Anhand einer linearen Regressionsberechnung wurde die Abhängigkeit zwischen den zwei unterschiedlichen Blutabnahmen berechnet. Abbildung 5 zeigt, dass sowohl bei HaCaT Beschichtung ($R^2 = [0.9342]$) wie auch bei NHBE Beschichtung ($R^2 = [0.9428]$) ein linearer Zusammenhang zwischen zwei zeitlich versetzten Blutentnahmen besteht ($p < 0.01$). Zur weiteren Datenanalyse wurde, falls vorhanden, der Mittelwert der beiden Messungen gebildet.

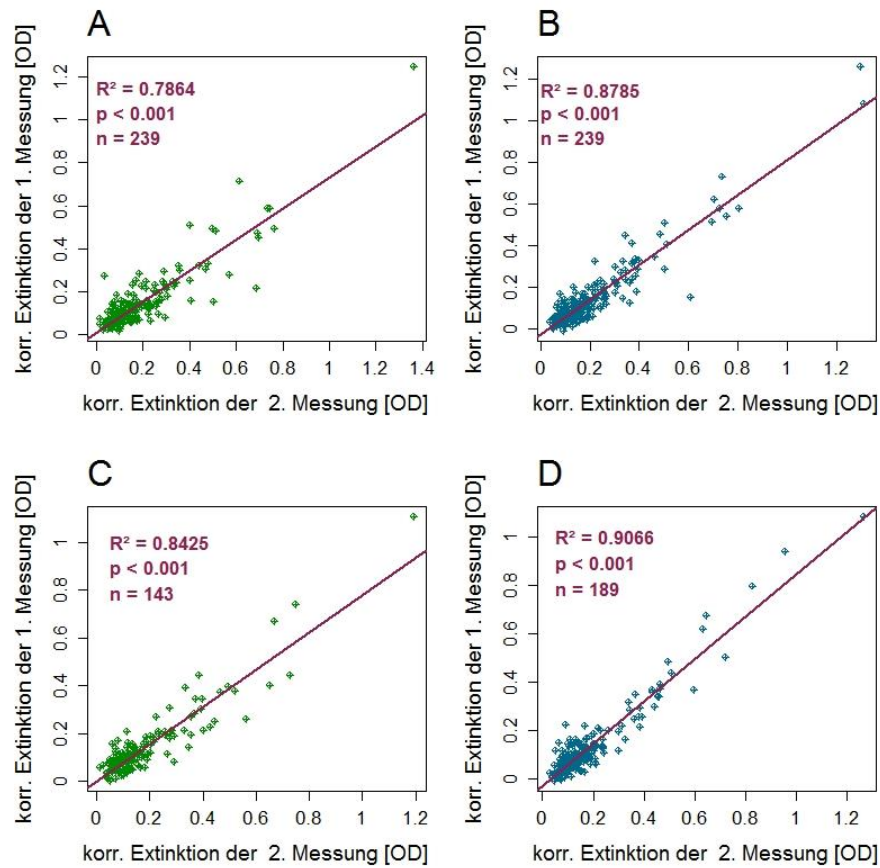


Abbildung 4: Vergleichbare Ergebnisse bei Wiederholung der Messung. In grün ist die OD bei HaCaT Beschichtung und in blau bei NHBE Beschichtung dargestellt. Diagramm A, B sind Seren einer Blutentnahme, Diagramm C, D zeigen Messungen der gleichen Patienten bei einer weiteren Blutentnahme. Die Regressionsanalysen liegen zwischen [0.7864 – 0.9066].

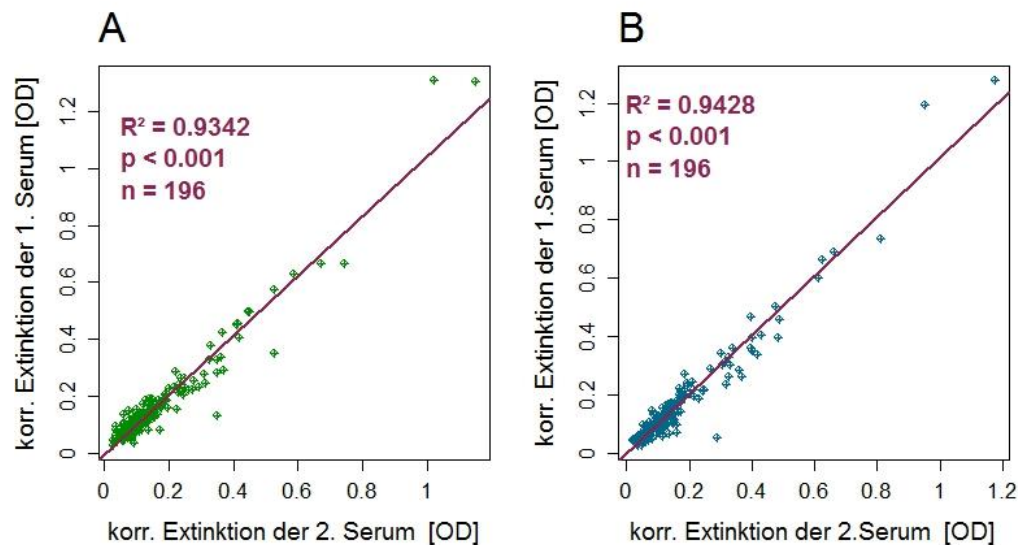


Abbildung 5: Vergleichbare Auto-IgE-Reaktivität bei Seren des gleichen Patienten zu unterschiedlichen Entnahmezeitpunkten: Die OD ist bei beiden Messungen nahezu gleich $R^2 > 0.93$. In A ist die OD bei HaCaT Beschichtung und in B bei NHBE Beschichtung dargestellt.

5.2 Logarithmische Normalverteilung der Messwerte

Die Häufigkeitsverteilungen der korrigierten Extinktionswerte sind in Abbildung 6 als Histogramme dargestellt. Zur übersichtlicheren Darstellung wurden alle 239 Messungen in 100 Klassen verteilt. Die beiden unteren Histogramme (Aa, Bb) zeigen die logarithmierten Extinktionswerte. Dabei wurde ein natürlicher Logarithmus angewendet. Die schwarz eingezeichnete sogenannte Ausgleichskurve ist die Kerndichteschätzung der Diagramme. Den korrigierten Extinktionswerten liegt eine logarithmische Normalverteilung zu Grunde.

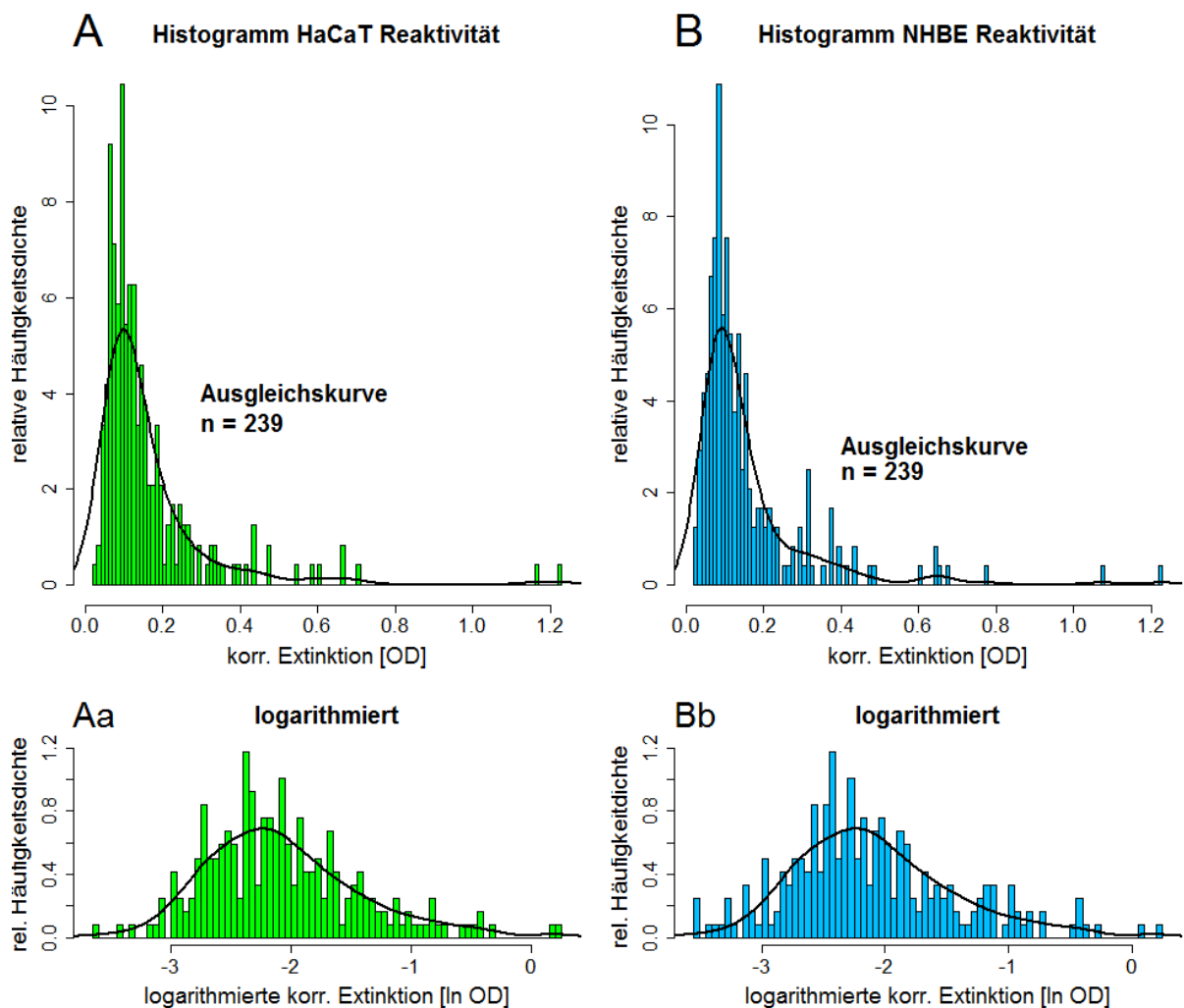


Abbildung 6: Den Extinktionswerten liegt eine logarithmische Normalverteilung zu Grunde. Nach Proteinbeschichtung unterschieden (HaCaT = A; NHBE = B) sind die Extinktionswerte als Histogramme aufgetragen. In Aa, Bb sind entsprechend die logarithmierten korr. Extinktionswerte dargestellt (natürlicher Logarithmus). Die schwarze Linie stellt eine Ausgleichskurve der Dichte dar.

5.3 Nahezu identische Auto-IgE-Reaktivität gegen Haut- und Lungenproteine

Abbildung 7 stellt die Auto-IgE-Reaktivität gegen Proteine aus Keratinozytenzellen und bronchialen Epithelzellen gegenüber. Als Hautzellantigene dienten extrahierte Proteine aus der kultivierten HaCaT Zelllinie. Die Lungenzellantigene wurden aus kultivierten primären NHBE Zellen gewonnen (siehe 4.5.1). Im Punktediagramm bilden die Extinktionswerte annähernd eine Gerade. Fast bei allen Patienten, bei denen ein hohe optische Dichte gegen Hautproteine (HaCaT) gemessen wurde, wurde ebenfalls ein hoher Wert gegen Lungenproteine (NHBE) erzielt. Die korrigierten Extinktionswerte sind zueinander direkt proportional ($R^2 = 0.9288$; $p < 0.001$).

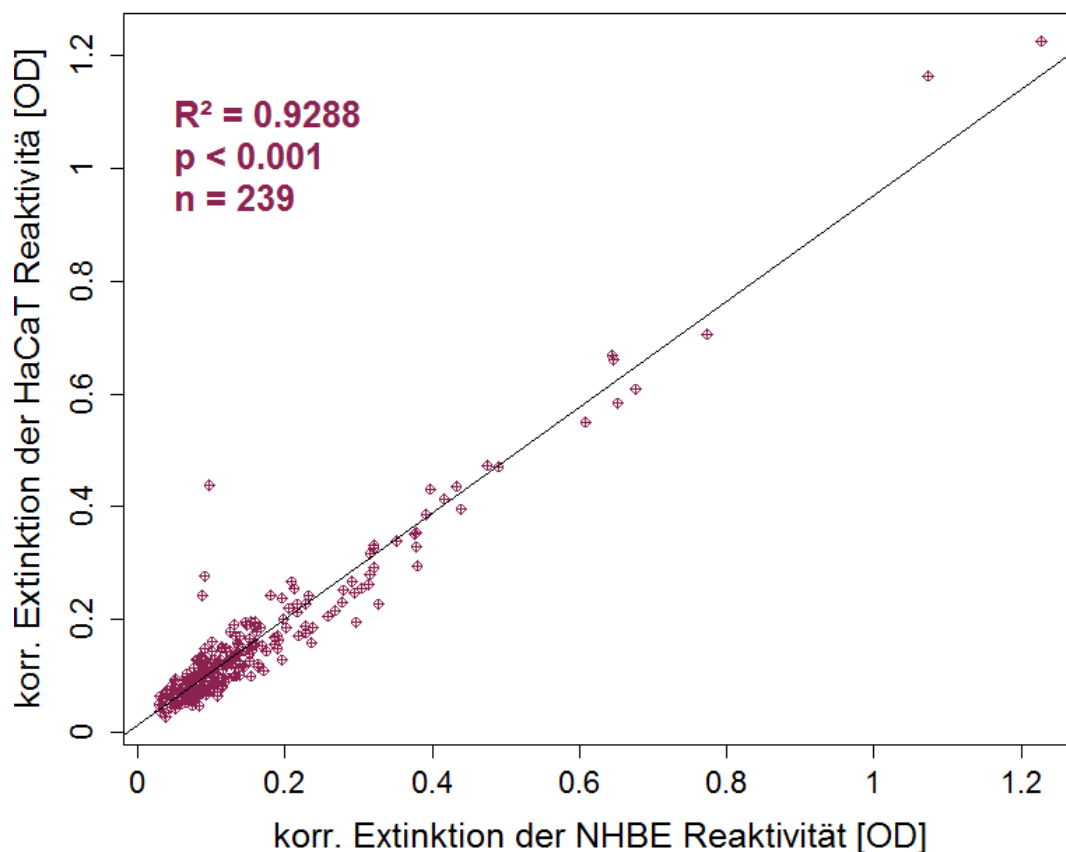


Abbildung 7: In der Regressionsanalyse ergibt sich eine hohe Abhängigkeit zwischen der Reaktivität gegen Lungen- und Hautproteine. Fast alle Patienten zeigen dieselbe Reaktivität gegen HaCaT und NHBE beschichteten Platten. Die Extinktionswerte ergeben eine Gerade. Mit einer hohen Wahrscheinlichkeit ($p < 0.001$) ist von einer starken Abhängigkeit auszugehen ($R^2 = 0.9288$).

5.4 Unabhängigkeit von Alter und Auto-IgE-Reaktivität

Bei 224 Patienten war das Geburtsdatum bekannt. Die Patienten waren von August 2003 bis Dezember 2004 in die AURA-Studie eingeschlossen und besuchten eine Rehabilitation. Zur Berechnung des Alters wurde in Anlehnung an die Dissertation von Dr. Julia Weiß, als Referenzdatum der 15.04.2004, verwendet. In Abbildung 8 ist die Auto-IgE-Reaktivität vergleichend zum Alter des Patienten als Punktediagramm aufgetragen. Die Werte streuen in beiden Diagrammen (A und B) diffus und zeigen keinen linearen Zusammenhang ($R^2 = 0.0028$; $R^2 = 0.0301$). Es ist keine statistische Abhängigkeit zwischen Alter und Auto-IgE-Reaktivität festzustellen. Die Intercept-Werte sind gering (-0.00038 bzw. -0.0013). Sie geben an um wie viel die Extinktion sich statistisch verändert, wenn ein Patient um ein Jahr altert. Die Unabhängigkeitsannahme bei NHBE Protein beschichteten Platten ist signifikant ($p < 0.01$). Anzumerken ist, dass 160 der 224 (71,4%) Patienten unter 18 Jahre alt waren.

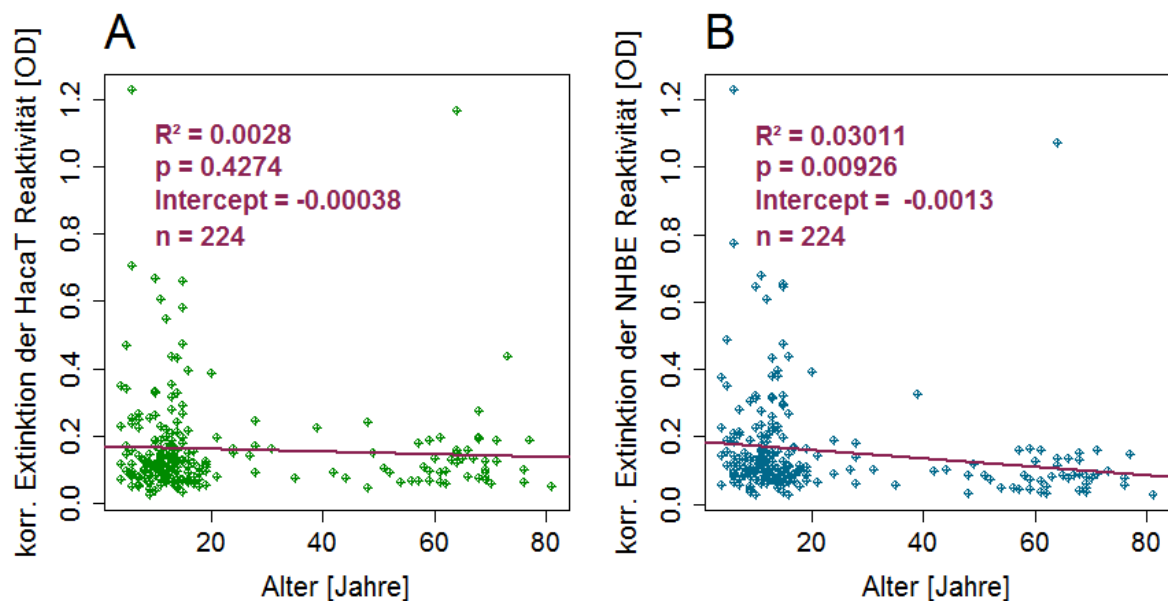


Abbildung 8: In der Regressionsanalyse ergibt sich keine statistische Abhängigkeit zwischen Auto-IgE-Reaktivität und Alter des Patienten. Das R^2 und das Intercept ist bei beiden Proteinen (HacaT = A und NHBE = B) klein. Die Werte streuen diffus. Die Auswertung der NHBE Protein Beschichtung ist signifikant ($p < 0.01$). 224 Patienten wurden in die Auswertung eingeschlossen.

5.5 Höhere Auto-IgE-Reaktivität bei Patienten mit atopischen Erkrankungen als bei COPD Patienten

In den Rehakliniken Pfronten und Berchtesgaden wurden neben allergischen Erkrankungen Patienten mit einer COPD (chronic obstructive pulmonary disease) behandelt. Diese Lungenerkrankung entsteht meist durch Folgen eines hohen Tabakkonsums oder aufgrund anderer aerogener Noxen. In Abbildung 9 werden die beiden Patientenkollektive „COPD erkrankt“ und „Atopiker“ hinsichtlich ihrer Auto-IgE-Reaktivität verglichen. Als „Atopiker“ sind Patienten mit einer Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis (Asthma bronchiale, atopisches Ekzem, Rhinokonjunktivitis) zusammengefasst. In beiden Patientenkollektiven sind nur über 18-jährige Patienten berücksichtigt. Aus den Kontingenztabelle wird ersichtlich, dass bei den COPD erkrankten Patienten fast keine Reagenten (Ak+) ermittelt wurden. Lediglich einer bzw. drei von 26 COPD Erkrankten wurden als Auto-IgE positiv charakterisiert (< 0,13%). Bei den „Atopikern“ sind je nach Proteinbeschichtung 15% bzw. 30% Auto-IgE positiv (HaCaT: 20 von 66, NHBE: 10 von 66). Die korrigierten Extinktionswerte der „Atopiker“ sind im Durchschnitt signifikant höher als bei COPD Erkrankten. Die p-Werte sind in beiden Essays signifikant (HaCaT: $p = 0.00874$; NHBE: $p = 0.00013$). Dieser Unterschied wird in den Boxplots veranschaulicht. Der Median sowie das obere Quartil der „Atopiker“ liegt über denen der COPD Erkrankten. Im Normal-Q-Q-Plot werden die Extinktionswerte hinsichtlich ihrer Verteilung dargestellt. Da die logarithmierten korrigierten Extinktionswerte der Gruppe „Atopiker“ und „COPD“ nahezu eine Gerade ergeben, ist von einer Normalverteilung auszugehen. Somit ist die Voraussetzung für die Anwendung eines T-Tests nach Satterthwaite ist erfüllt.

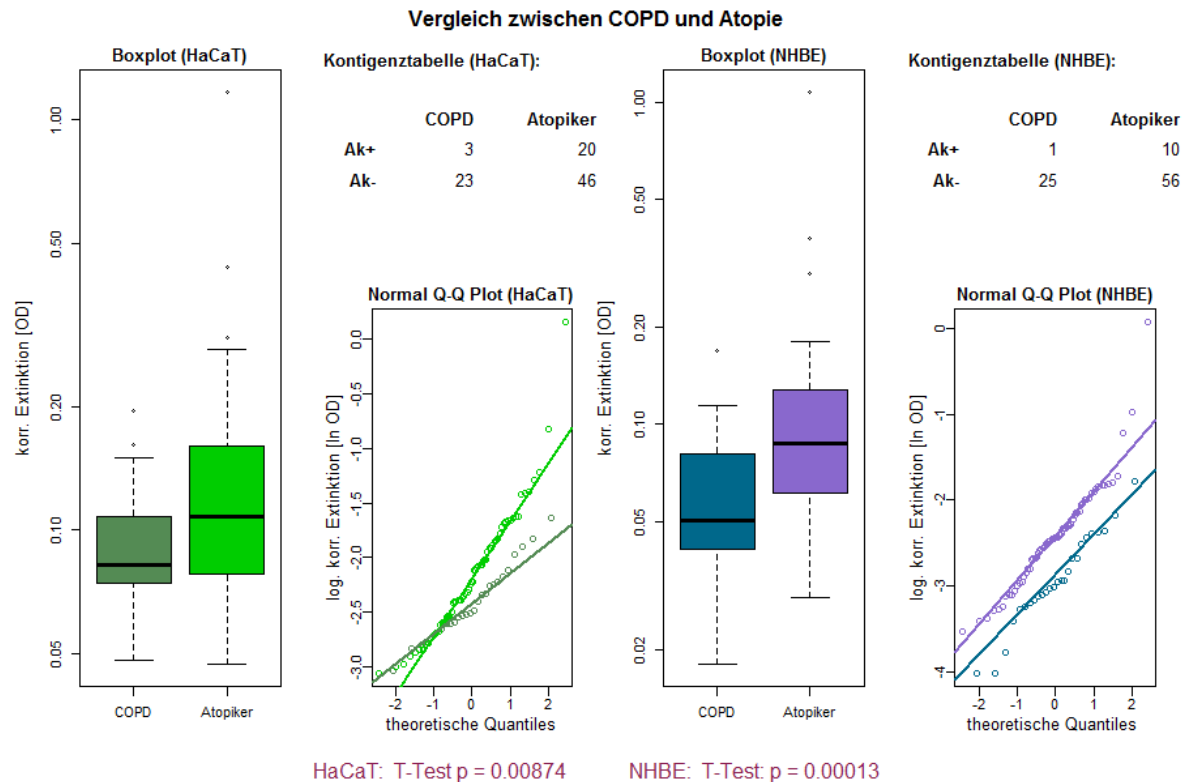


Abbildung 9: COPD Patienten zeigen eine statistisch signifikant geringere Auto-IgE-Reaktivitäten als Patienten mit einer Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis („Atopiker“). Links, grün dargestellt ist die Auswertung bei HaCaT Protein beschichteten Platten und rechts, blau bei NHBE Beschichtung. Die Kontingenztabelle zeigt, dass nur 1 Patient bzw. 3 Patienten von 26 COPD Erkrankten als Reagenten (Ak+) eingestuft wurden (< 0.2%). Hingegen sind bei den „Atopikern“ 15% bzw. 30% Antikörper positiv. Im Normal Q-Q Plot sind die logarithmierten korr. Extinktionswerte der beiden Untergruppen „Atopiker“ und „COPD“ normalverteilt. Die p-Werte der T-Tests sind signifikant ($p < 0.01$). In den Boxplots wird der Unterschied der korrigierten Extinktionswerte veranschaulicht.

5.6 Auswertung der Fragebögen

Ziel der Auswertung der Fragebögen war es, Risikofaktoren für einen erhöhten Auto-IgE Spiegel bei Patienten mit einer Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis zur ermitteln. 202 Patienten waren in die Auswertung einbezogen, da sowohl ausgefüllter Fragebogen wie auch Blutprobe vorlag. Davon waren 159 Patienten unter 18 Jahre und füllten den MIRIAM Fragebogen aus (Oberjoch: $n = 104$, Berchtesgaden: $n = 55$). Die Auswertung des KORA-Fragebogens für Erwachsene umfasste 43 Patienten (Pfronten: $n = 34$, Berchtesgaden: $n = 9$). Die Fragen in beiden Fragebögen umspannten ein breites Spektrum an epidemiologischen Gesichtspunkten in Hinblick auf das Auftreten und den Verlauf atopischer Erkrankungen. So wurden beispielsweise Umweltfaktoren wie Erziehung, Schadstoffbelastung, Wohnsituation, Bildung, Ernährungs- und Pflegegewohnheiten sowie Medikamenten- und Familienanamnese abgefragt. Der

medizinische Teil charakterisierte ausführlich die Manifestation des atopischen Ekzems, des allergischen Asthmas und des Heuschnupfens. Im Anhang sind beide Fragebögen abgebildet (MIRIAM 170 Fragen, KORA 234 Fragen). Jede Frage wurde einzeln bezüglich der gemessenen Auto-IgE-Reaktivität ausgewertet. Alle Testergebnisse sind ebenfalls im Anhang einzusehen (p-Wert des T-Tests und des χ^2 -Tests sowie die Odds Ratio). Alle signifikanten Ergebnisse werden in den nachfolgenden Kapiteln ausführlich behandelt. Darunter fällt die Nahrungsmittelallergie gegen Hühnerei und Kuhmilch, regelmäßiger Kontakt zu Hunden und Katzen, Keuchhusten und die Dauer des Abstillens. Ebenfalls wird detailliert die Korrelation zwischen Auto-IgE-Reaktivität und den drei atopischen Erkrankungen (Atopisches Ekzem, Asthma bronchiale und Rhinokonjunktivitis) erläutert. Themen, die keine signifikanten Testergebnisse erbrachten oder eine zu geringe Anzahl an beantworteten Fragen aufwiesen um ausgewertet zu werden, sind:

- Geschlecht
- Frühgeburt
- Geschwisteranzahl
- Besuch einer Kindertagesstätte
- Impfungen
- stattgefundene Narkosen
- Raum- /Bettausstattung
- Beschaffenheit des Hauses
- Bildung
- Alltagsstress
- Kleidung
- Pflegeprodukte
- Rauchen bzw. Passivrauch
- Feinstaub-, Schwermetallbelastung
- positive Familienanamnese
- Medikamenteneinnahme
- Kinderkrankheiten/ andere Erkrankungen (z.B. Herzleiden)

(Zur detaillierten Ansicht siehe Auswertung der Fragebögen im Anhang.)

5.6.1 Kleinkindliches atopisches Ekzem ist mit erhöhtem Auto-IgE assoziiert

Beide Fragebögen enthielten einige Fragen über das atopische Ekzem. So wurden unter anderem Erkrankungsalter, klinische Manifestation, Diagnostik und Erkrankung im letzten Jahr abgefragt (siehe original Fragen im Anhang). Einige Fragen sind in Abbildung 10 als Forrest Plot aufgeführt. Neben den Fragen sind die Odds Ratios mit dem entsprechenden 95%-Konfidenzintervall abgebildet. Liegt das Konfidenzintervall außerhalb der Zahl eins, ist von einer signifikanten Assoziation mit der Auto-IgE-Reaktivität auszugehen. In grün sind die Ergebnisse bei HaCaT-Protein beschichteten Platten und in blau bei NHBE-Beschichtung dargestellt. Die ersten drei Fragen aus dem MIRIAM-Fragebogen zeigen eine positive Korrelation mit der Auto-IgE-Reaktivität. Kongruent dazu sind ebenfalls die χ^2 -Testergebnisse zu den Fragen signifikant (1. Frage: $p = 0.002$ (HaCaT); $p = 0.003$ (NHBE); 2. Frage: $p = 0.001$ (HaCaT); $p = 0.002$ (NHBE); 3. Frage: $p = 0.001$ (HaCaT); $p = 0.006$ (NHBE) (siehe Anhang)). So sind Kinder mit einem atopischen Ekzem häufiger Auto-IgE-Reagenten als nicht Erkrankte. Weiter scheint das Erkrankungsalter entscheidend für die Auto-IgE-Reaktivität zu sein. Kinder, die bereits vor dem 2. Lebensjahr erkrankten, haben statistisch eine höhere Auto-IgE-Reaktivität. Dieser Zusammenhang wird auch bei der Frage nach Milchschorf bestätigt. Bei Erwachsenen (siehe KORA-Fragebogen) ist kein Zusammenhang zwischen AE und Auto-IgE festzustellen. In der Auswertung des KORA-Fragebogens konnten lediglich 37 bis 43 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden. Anzumerken bleibt, dass alle getesteten Personen Patienten mit einer atopischen Erkrankung waren und deshalb eine Rehabilitationsklinik besuchten. Dies ist somit ein Vergleich innerhalb einer Risikopopulation. Abbildung 11 zeigt beispielhaft für die Frage „Hatte Ihr Kind irgendwann einmal Neurodermitis“ das Verhältnis zwischen atopischen Ekzem und Auto-IgE-Reaktivität. Die Balkendiagramme veranschaulichen, dass etwa die Hälfte der erkrankten Kinder als positive Reagenten ermittelt wurde. Hingegen waren nur etwa 20% der „Nicht-Neurodermitiker“ reaktiv. In den Boxplots sind metrisch die korrigierten Extinktionswerte der beiden Gruppen „Neurodermitiker“ und „Nicht-Neurodermitiker“ dargestellt. Der Median sowie das 75. Quartil der „Neurodermitiker“ Gruppe liegt über der Gruppe, die die Frage nach Neurodermitis verneinten. Der Unterschied ist sowohl im T-Test ($p = 0.0016$ (HaCaT); $p = 0.0025$ (NHBE)) wie auch im χ^2 -Test ($p < 0.001$ (HaCaT); $p = 0.006$ (NHBE)) bei beiden Proteinbeschichtungen signifikant. Die Normal Q-Q Plots zeigen, dass die Extinktionswerte der beiden Gruppen eine Gerade bilden und deshalb nahezu normalverteilt sind. Damit ist die Voraussetzung für die Anwendung eines T-Tests nach Satterthwaite (Welch-Test) gegeben.

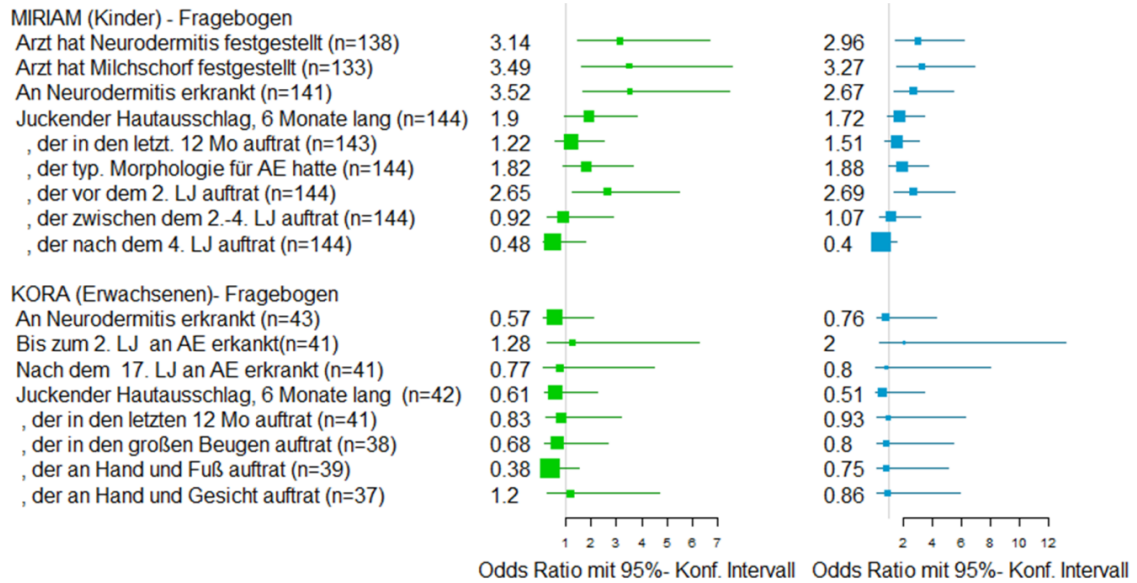


Abbildung 10: Eine frühe Manifestation des atopischen Ekzems ist mit Auto-IgE assoziiert. Dargestellt sind die errechneten Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall zu den entsprechenden Fragen. Ist im Konfidenzintervall die Zahl eins (graue Linie) enthalten, liegt keine signifikante Assoziation vor. Die Anzahl der beantworteten Fragen ist „n“. Links, grün sind die Ergebnisse bei HaCaT-Beschichtung; Rechts, blau bei NHBE-Beschichtung. Sie unterscheiden sich unwesentlich.

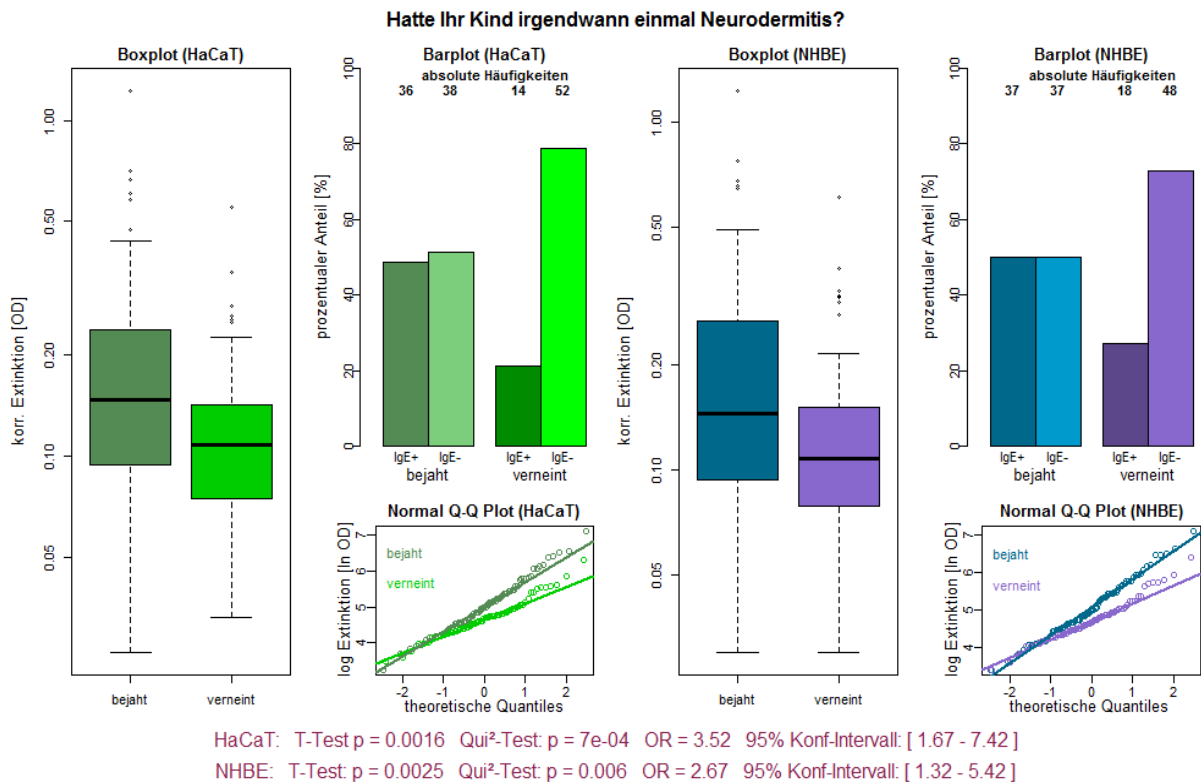


Abbildung 11: Im Kindesalter ist Neurodermitis signifikant mit Auto-IgE-Reaktivität assoziiert. Die Gruppe, die die Frage "Hatte Ihr Kind irgendwann einmal Neurodermitis" bejahten, haben eine erhöhte Auto-IgE-Reaktivität gegen HaCaT-Proteine (links; grün) und NHBE-Proteine (rechts, blau). Etwa 50% „Neurodermitiker“ sind Reagenten. Hingegen nur 20% der „Nicht-Neurodermitiker“. Im Normal Q-Q-Plot bilden die log. Extinktionswerte eine Gerade und sind somit normalverteilt. Alle Testergebnisse sind signifikant. In den Boxplots zeigen die an Neurodermitis erkrankten Kinder höhere Extinktionswerte.

5.6.2 Asthma bronchiale hängt fraglich mit erhöhtem Auto-IgE zusammen

Asthma bronchiale wurde in beiden Fragebögen differenziert beleuchtet. Dabei wurde auf Aspekte des Anstrengungsasthmas, des Erkrankungsalters, der spezifischen Symptome und der Häufigkeiten eines Anfalls eingegangen. Die Fragen sind in Abbildung 12 mit den entsprechend errechneten Odds Ratio und 95%-Prozentintervall dargestellt. In grün, links ist das Konfidenzintervall bei HaCaT-Protein beschichteten Platten und in blau, rechts bei NHBE-Beschichtung dargestellt. In den ersten drei Fragen im MIRIAM-Fragebogen ist zu erkennen, dass eine Assoziation zwischen Asthma und Auto-IgE-Reaktivität bei Kindern nicht auszuschließen ist. Die Odds Ratios mit ihren 95%-Konfidenzintervallen deuten auf eine positive Assoziation hin (1. Frage: OR 1.83 [0.62 – 5.37] (HaCaT); 1.67 [0.6 – 4.63] (NHBE); 2. Frage: OR 2.56 [0.9 – 7.3] (HaCaT); 2.33 [0.87 – 6.26] (NHBE)). Jedoch sind die Ergebnisse der χ^2 -Tests nicht signifikant (siehe entsprechende p-Werte im Anhang). Auch der Aspekt des Anstrengungsasthmas wird im MIRIAM-Fragebogen abgefragt. Hierbei zeigt sich keine Assoziation bezüglich gemessenes Auto-IgE (OR: 0.67 bzw.1.4 (HaCaT); 0.76 bzw.1.41 (NHBE)). In der Frage nach Asthmasymptomen im letzten Jahr wird ebenfalls kein signifikantes Ergebnis erzielt. Die Auswertung der erwachsenen Patienten ergab keine zielführenden Ergebnisse. Zwischen 39 und 42 Patienten beantworteten die jeweiligen Fragen des KORA-Fragebogen. In der Abbildung 13 wird die Verteilung der Extinktionswerte beispielhaft für die Frage „Hatte Ihr Kind irgendwann einmal Asthma“ dargestellt. Im Säulendiagramm ist dargestellt, dass etwa 40% der „Asthmatiker“ als Auto-IgE-Reagenten eingestuft sind während es bei den „Nicht-Asthmatiker“ nur 20% sind. In den Boxplot Diagrammen ist zu erkennen, dass die Extinktionswerte der „Asthmatiker“ (Gruppe, die die Frage bejahten) im Durchschnitt höher als bei den „Nicht-Asthmatikern“ sind. Der T-Test, welcher den Mittelwertsunterschied vergleicht, ist bei HaCaT beschichteten Platten signifikant ($p = 0.0467$). Bei NHBE Beschichtung ist der p-Wert über dem Signifikanzniveau ($p = 0.0525$). Die logarithmierten korrigierten Extinktionswerte der beiden Untergruppen ergeben im Normal Q-Q Plot annähernd eine Gerade und sind somit normalverteilt. Damit ist die Voraussetzung des T-Tests nach Satterthwaite gegeben. Die Auto-IgE-Reaktivität verhält sich bei beiden Proteinen ähnlich. Anzumerken ist, dass die Auswertung ein Vergleich innerhalb einer Risikopopulation darstellt, da alle Patienten an einer Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis erkrankt waren.

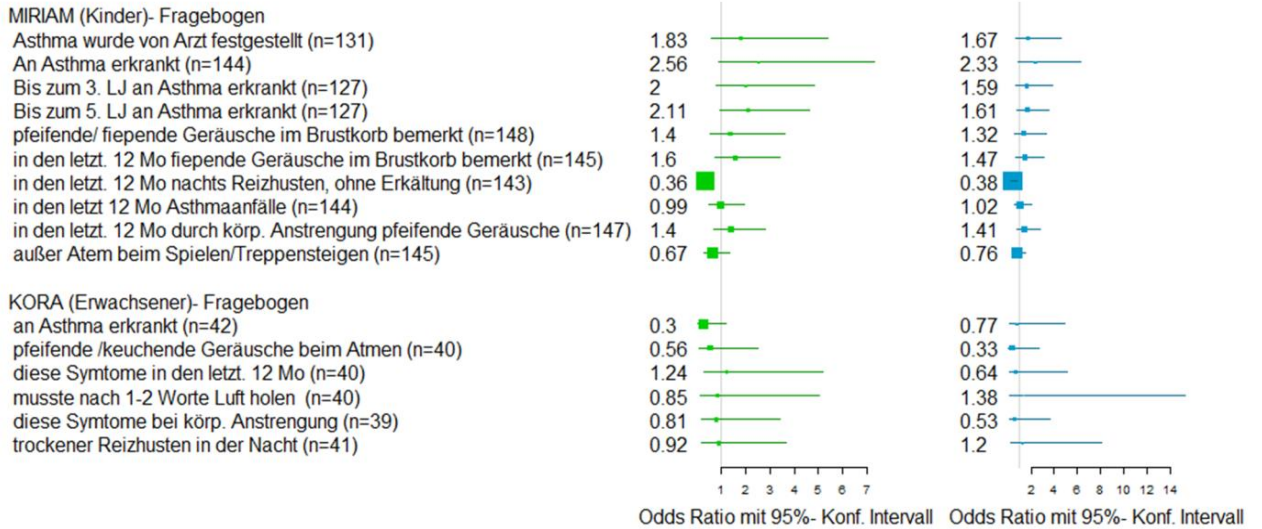


Abbildung 12: Frühkindliches Asthma bronchiale ist fraglich mit einer erhöhten Auto-IgE-Reaktivität assoziiert. Alle Fragen über Asthma in den Fragebögen (MIRIAM und KORA) sind mit ihren Odds Ratios und 95%-Konfidenzintervall aufgelistet. Die graue Linie (1) bedeutet, dass kein Zusammenhang zwischen Auto-IgE-Reaktivität und Antwort vorliegt. In grün, links sind die Ergebnisse der HaCaT-Beschichtung dargestellt; in blau, rechts die Ergebnisse der NHBE-Beschichtung.

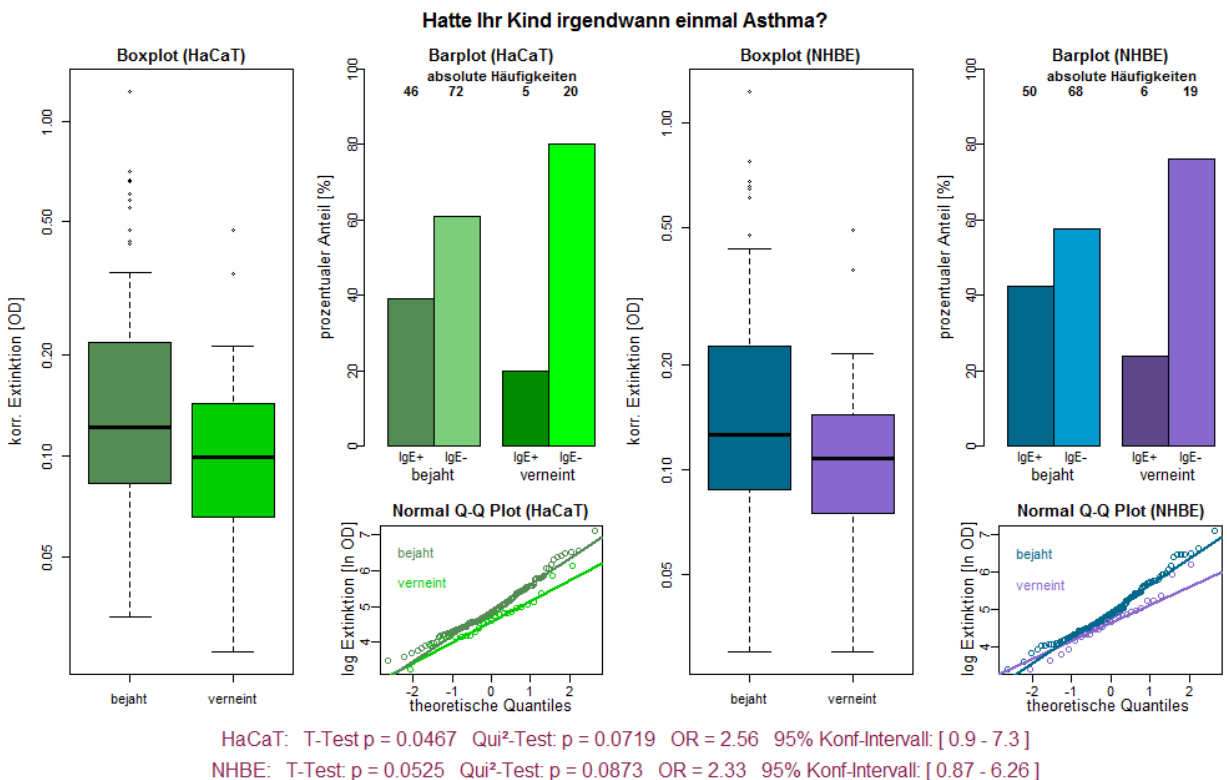


Abbildung 13: Ein potentieller Zusammenhang zwischen Auto-IgE-Reaktivität und Asthma ist auf differenziert mittels Boxplot und Barplot dargestellt. Kinder, die die Frage „Hat Ihr Kind irgendwann einmal Asthma?“ bejahten, haben gegen HaCaT-Proteine (grün, links) und NHBE-Proteine (blau, rechts) eine erhöhte IgE-Reaktivität. Auch im Säulendiagramm ist diese Tendenz ersichtlich. (40% der „Asthmatiker“ zeigen IgE- Antikörper (IgE+)). In der Testanalyse ist der Unterschied nicht eindeutig. Die logarithmierten Werte sind nach dem Normal Q-Q-plot normalverteilt.

5.6.3 Auto-IgE-Reaktivität ist unabhängig von einer Rhinokonjunktivitis allergica

In beiden Fragebögen wurde die Erkrankung Rhinokonjunktivitis allergica differenziert thematisiert und beide berücksichtigten dabei Aspekte der Jahreszeitenabhängigkeit, des ganzjährigen Dauerschnupfens und des Erkrankungsalters. Abbildung 14 fasst die Ergebnisse der einzelnen Fragen in Form eines Forrest Plots zusammen. Eine Assoziation zwischen Auto-IgE-Reaktivität und Rhinokonjunktivitis allergica ist bei keiner Frage festzustellen. Die 95%-Konfidenzintervalle streuen unregelmäßig um die Zahl eins (graue Linie). Kein p-Wert erzielt ein signifikantes Testergebnis (siehe Anhang). Abbildung 15 zeigt die statistische Analyse hinsichtlich der Frage „Hat ein Arzt jemals bei Ihrem Kind Heuschnupfen festgestellt“. In den Boxplots ist kein augenmerklicher Unterschied zwischen den korrigierten Extinktionswerten der „RCA Patienten“ und „Nicht-RCA Patienten“ festzustellen. Die Mediane sowie die Quartile differieren kaum. Der T-Test nach Satterthwaite (Welch-Test) ist bei beiden Proteinbeschichtungen nicht signifikant ($p=0.505$ (HaCaT); $p=0.608$ (NHBE)). Auch die Ergebnisse der χ^2 -Testung sind statistisch nicht signifikant ($p=0.458$ (HaCaT); $p=0.255$ (NHBE)). In den Normal-Q-Q-Plots bilden die logarithmierten korrigierten Extinktionswerte der Gruppen, die sich hinsichtlich der Frage unterscheiden, annähernd eine Gerade und sind somit nahezu normalverteilt. Auch in den Säulendiagrammen ist kein wesentlicher Unterschied zwischen den „RCA Patienten“ und „Nicht-RCA Patienten“ zu erkennen. Etwa 25% der RCA Patienten, sowie etwa 30% der Patienten ohne RCA wurden als reaktiv eingestuft.

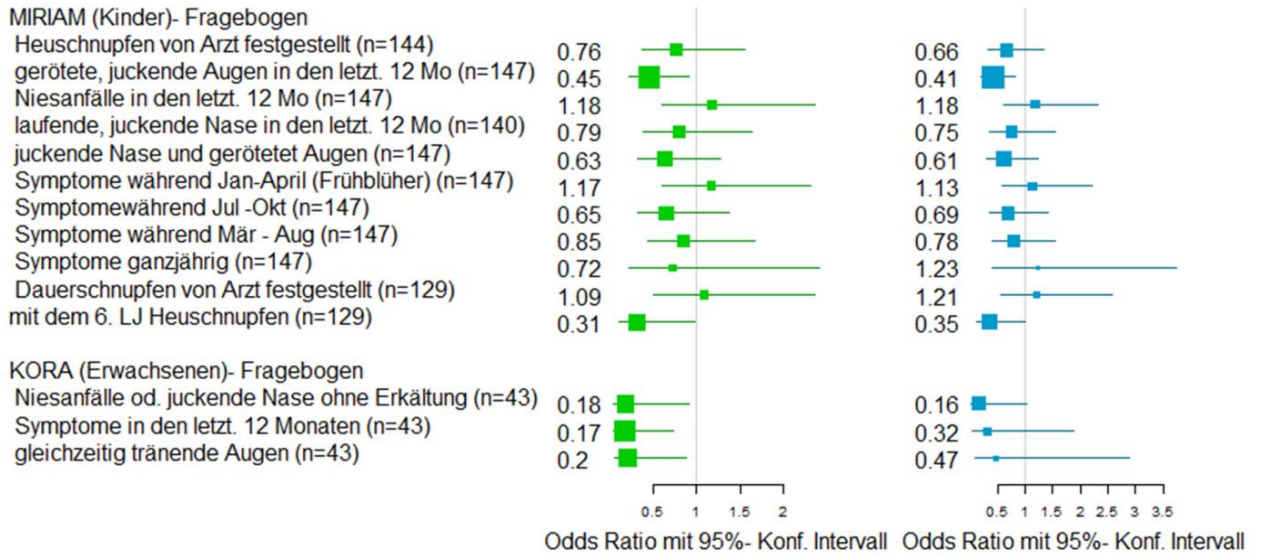
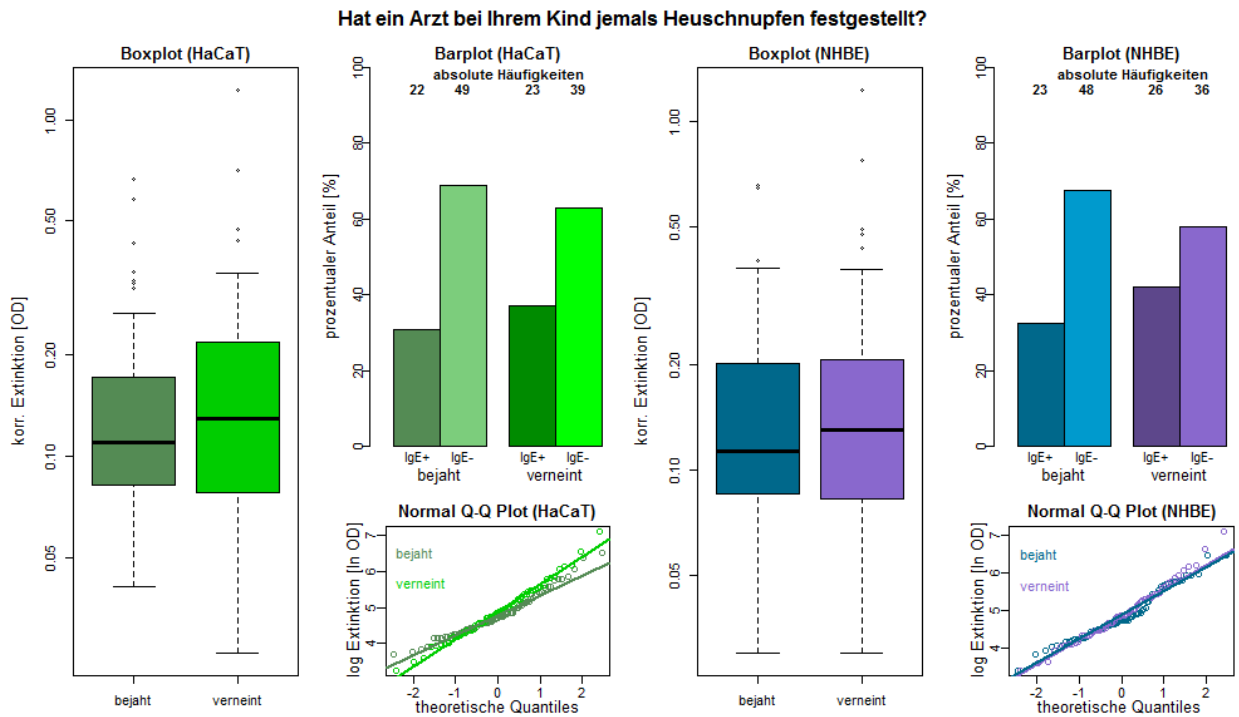


Abbildung 14: Die Auto-IgE-Reaktivität ist nicht mit einer Rhinokonjunktivitis allergica assoziiert. Alle Fragen über RCA der beiden Fragebögen (MIRIAM und KORA) sind mit ihren Odds Ratios und 95% Konfidenzintervall dargestellt. Sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen ist keine relevante Assoziation von Krankheit und Auto-IgE-Reaktivität anzunehmen, da alle Odds Ratios annähernd eins ergeben oder das 95%-Konfidenzintervall um die eins streut.



HaCaT: T-Test $p = 0.505$ Qui²-Test: $p = 0.4575$ OR = 0.76 95% Konf-Intervall: [0.37 - 1.56]

NHBE: T-Test $p = 0.6082$ Qui²-Test: $p = 0.2552$ OR = 0.66 95% Konf-Intervall: [0.33 - 1.34]

Abbildung 15: Es zeichnet sich kein relevanter Zusammenhang zwischen Auto-IgE-Reaktivität und Rhinokonjunktivitis allergica ab. Die Frage: „Hat ein Arzt bei Ihrem Kind jemals Heuschnupfen festgestellt“ entzweit die Gruppe nicht bezüglich ihrer Auto-IgE-Reaktivität. Kein Test (weder T-Test nach Welch noch χ^2 -Test) errechnet einen signifikanten Unterschied. In den Boxplots und Barplots zeigen beide Gruppen eine ähnliche Verteilung der Reaktivität.

5.6.4 Nahrungsmittelallergie gegen Ei und fraglich Milch ist

signifikant mit einer erhöhten Auto-IgE-Reaktivität assoziiert

Im MIRIAM Fragebogen wurden Allergien gegen Hühnerei, Kuhmilch und Insektengift abgefragt. Die Nahrungsmittelallergene sind signifikant mit höherem Auto-IgE assoziiert. Abbildung 16 zeigt im Boxplot Diagramm die unterschiedliche Verteilung der korrigierten Extinktionswerte. Im Durchschnitt haben „Nahrungsmittelallergiker“ im Vergleich zu den „Nicht-Allergikern“ höhere Auto-IgE Messwerte. Da von den Erwachsenen nur vier gegen Kuhmilch und drei gegen Hühnerei allergisch waren, wurden sie aus der Analyse ausgeschlossen. Der Unterschied ist im T-Test (genauer Welch-Test) in der Frage nach Hühnereiallergie sowohl in der Messung bei HaCaT Beschichtung wie auch bei NHBE Protein beschichteten Platten signifikant ($p = 0.0106$ (HaCaT); $p = 0.0135$ (NHBE)). Die χ^2 -Testergebnisse bestätigen die Ergebnisse und sind ebenfalls signifikant ($p = 0.024$ (HaCaT); $p = 0.018$ (NHBE)). Die Odds Ratios verdeutlichen die positive Assoziation (3 [1.12 – 8.05] (HaCaT) und 3.23 [1.18 – 8.81] (NHBE)). Die Frage nach Kuhmilchallergie brachte keine eindeutigen statistischen Ergebnisse. Im Boxplot Diagramm zeigen sich auch bei den „Kuhmilchallergikern“ im Durchschnitt höhere Extinktionswerte. Die Ergebnisse der statistischen Testung sind jedoch unterschiedlich in ihrer Signifikanz. So ist der χ^2 -Test in der Messung bei HaCaT beschichteten Platten signifikant (OR 2.92 [1.17 – 7.26]; $p=0.018$ (HaCaT)), jedoch nicht bei denen mit NHBE Beschichtung. Die Odds Ratio weist auf eine positive Assoziation hin (OR: 2.41 [0.97 – 5.96]; $p=0.052$ (NHBE)). Die Ergebnisse der T-Tests sind unabhängig von den verwendeten Zellen nicht signifikant ($p=0.101$ (HaCaT); $p = 0.054$ (NHBE)). Zu bemerken bleibt, dass eine Hühnereiallergie und eine Kuhmilchallergie häufig gemeinsam einhergehen. Auch in diesem Fall sind 44,4% (12 von 27) gegen beide Lebensmittel allergisch. Nur neun Patienten sind ausschließlich gegen Kuhmilch und sechs gegen Hühnerei allergisch. Im MIRIAM Fragebogen wurden keine weiteren Nahrungsmittelallergene erfragt. Alle weiteren getesteten Lebensmittel im KORA Fragebogen zeigen keine Signifikanz oder sind zu selten beantwortet worden, so dass eine Auswertung nicht sinnvoll erscheint (siehe Anhang).

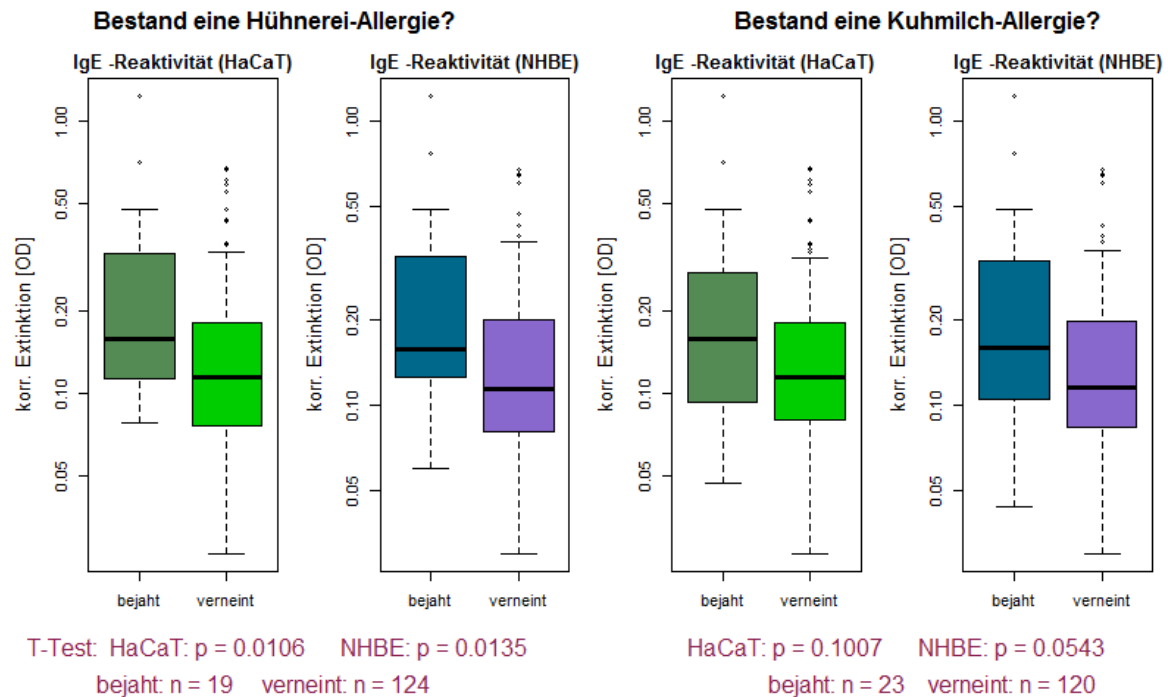


Abbildung 16: In den Boxplots zeigt sich eine positive Korrelation zwischen Auto-IgE-Reaktivität und Nahrungsmittelallergien. Kinder, die gegen Hühner-Allergie sind (bzw. die Frage bejahten) zeigten signifikant höhere Auto-IgE-Antikörper sowohl gegen HaCaT als auch gegen NHBE beschichteten Platten. Diese Tendenz ist auch bei der Kuhmilchallergie festzustellen. Allerdings ließen sich bei Kuhmilchallergien keine statistisch relevanten p-Werte errechnen.

5.6.5 Regelmäßiger Hunde- bzw. Katzenkontakt hängt mit einem erhöhten Auto-IgE zusammen

In beiden Fragebögen wurde regelmäßiger Kontakt zu Tieren erfragt. In der statistischen Auswertung ergaben sich signifikante Unterschiede in der Auto-IgE-Reaktivität bei regelmäßigem Hunde- bzw. Katzenkontakt. Andere Haus- und Nutztierkontakte wie Hase, Vogel, Fisch, Pferd und Schwein erzielten keine signifikanten Ergebnisse bzw. die Stichprobe der Tierkontaktgruppe war zu klein um eine sinnvolle Testanalyse durchzuführen. Unter den Erwachsenen gaben von 43 Patienten sechs an regelmäßigen Kontakt zu Katzen und acht zu Hunden zu haben. Da die Zahl gering ist, wurden sie aus der Analyse ausgeschlossen. Abbildung 17 zeigt die Auswertung des MIRIAM-Fragebogens. Diese veranschaulicht, dass die Tierkontaktgruppen tendenziell höhere Auto-IgE-Reaktivität aufweisen. Werden die Testergebnisse bei der Frage nach Hundekontakt betrachtet, so sind diese unabhängig von Proteinbeschichtung und Testverfahren statistisch signifikant. (χ^2 -Test: $p = 0.019$ (HaCaT), $p = 0.033$ (NHBE), T-Test: $p = 0.042$ (HaCaT), $p = 0.025$ (NHBE)). Die Auswertung hinsichtlich des Katzenkontakts erbringen bezüglich Proteinbeschichtung unterschiedliche Ergebnisse. So

sind die Testergebnisse bei NHBE beschichteten Platten signifikant ($p = 0.011$ (χ^2 -Test); $p = 0.032$ (T-Test)). Bei HaCaT-Beschichtung liegt jedoch keine signifikante Assoziation mit der Auto-IgE-Reaktivität vor ($p = 0.322$ (χ^2 -Test); $p = 0.065$ (T-Test)). Der Trend der erhöhten Auto-IgE-Reaktivität bei regelmäßigem Tierkontakt spiegelt sich in den Odds Ratios wieder.

(Hundekontakt: HaCaT: OR = 2.32 [1.14 – 4.72]; NHBE: OR = 2.13 [1.06 – 4.29])

(Katzenkontakt: HaCaT: OR = 1.49 [0.67 – 3.31], NHBE: OR = 2.75 [1.24 – 6.1])

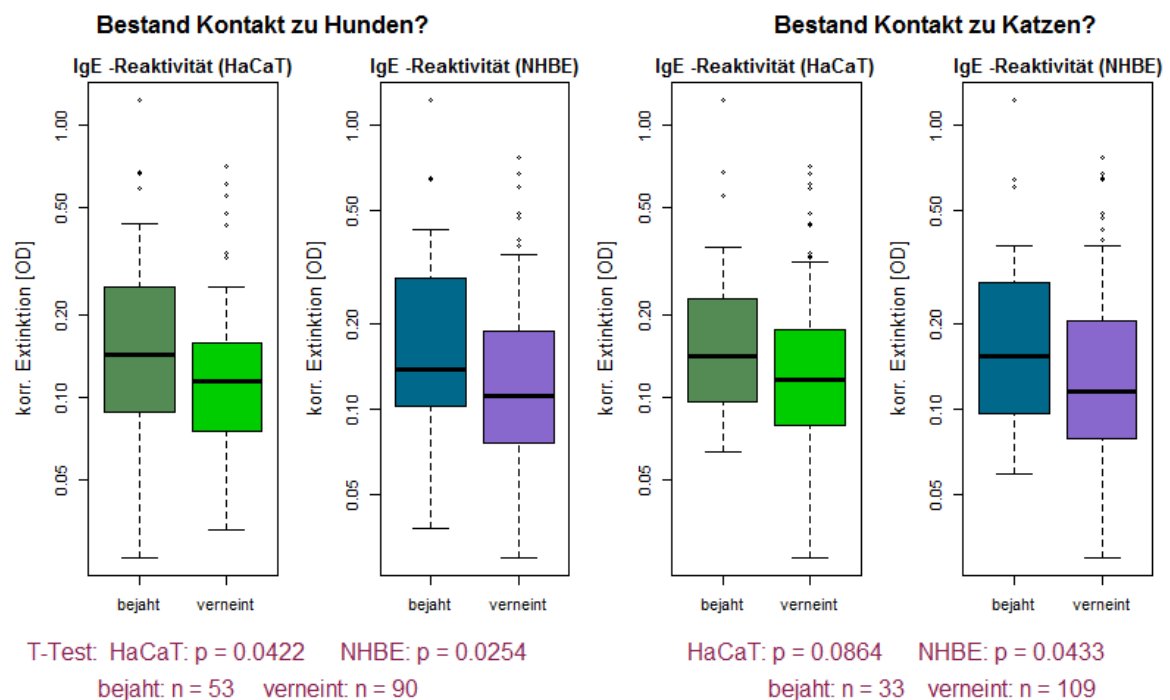


Abbildung 17: Die Auto-IgE-Reaktivität korreliert mit einem regelmäßigem Hunde- bzw. Katzenkontakt. Kinder, die einen regelmäßigen Kontakt zu Hunden haben, haben eine signifikant höhere Auto-IgE-Reaktivität als Patienten ohne Kontakt. Diese Tendenz ist auch bei Katzenkontakt ersichtlich, wobei der p-Wert bei HaCaT- Proteinbeschichteten Platten 0.0864 beträgt und damit nicht signifikant ist.

5.6.6 Inverse Korrelation zwischen Pertussis und Auto-IgE-Reaktivität

Im MIRIAM-Fragebogen wurden die Eltern gefragt, ob ein Arzt jemals bei Ihrem Kind Keuchhusten feststellte. Interessanterweise ergab sich in der Auswertung ein signifikanter inverser Zusammenhang mit der Auto-IgE-Reaktivität. Abbildung 18 veranschaulicht diese in Form von Boxplots. Insgesamt waren 23 Kinder an Keuchhusten erkrankt. Bei ihnen wurde im Durchschnitt niedrigere Extinktionswerte gemessen als bei den „Nicht-Erkrankten“. Der T-Test ist bei der Messung mit NHBE beschichteten Platten signifikant ($p = 0.018$). Bei HaCaT-Proteinbeschichteten Platten liegt das Testergebnis über dem

Signifikanzniveau ($p = 0.055$). Es wurden noch weitere Kinderkrankheiten (Mumps, Masern, Scharlach und Windpocken) und andere Atemwegserkrankungen (Lungenentzündung, Nasennebenhöhlenentzündung, Bronchitis, Pseudokrapp) erfragt. Die statistische Analyse ergibt jedoch für diese Fragen keine signifikanten Testergebnisse.

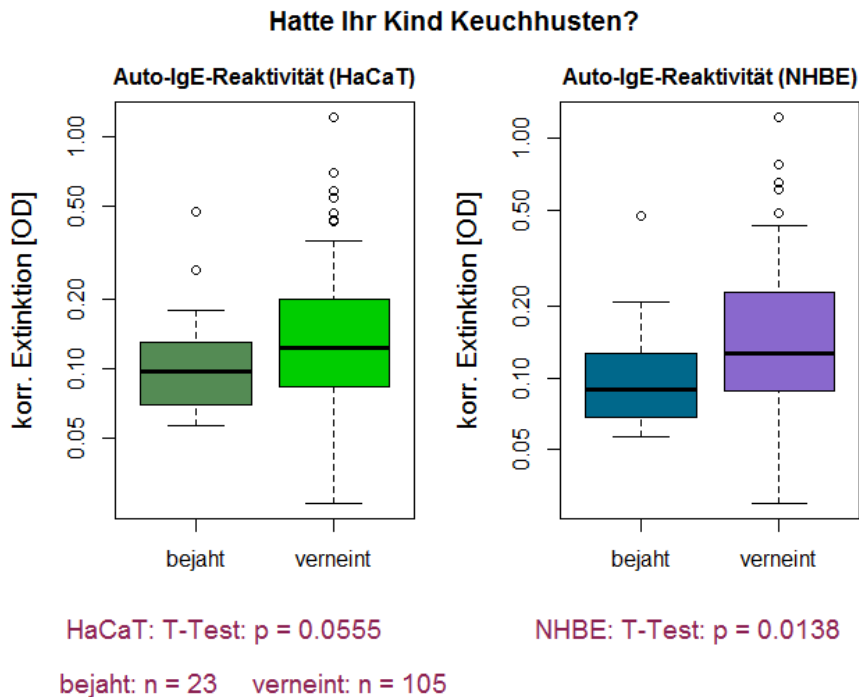


Abbildung 18: Ein inverser Zusammenhang zwischen Auto-IgE-Reaktivität und Keuchhusten erkrankten Kindern ist in den Boxplots dargestellt. Patienten, die an Pertussis erkrankt sind, haben eine signifikant geringe Auto-IgE-Reaktivität als die „Nicht Erkrankten“ bei NHBE-Proteinbeschichteten Platten (Signifikanzniveau 5%). Diese Tendenz ist auch bei HaCaT-Beschichtung zu erkennen.

5.6.7 Eine kurze Periode des Abstillens ist mit erhöhtem Auto-IgE assoziiert

Im MIRIAM-Fragebogen wurde nach der Stilllänge in Wochen, sowie der vollen (ausschließlichen) Stillzeit, gefragt. Unter Abstillen wird die Zeit der Umstellung von Muttermilch auf feste Kost verstanden. In der Zeit erhalten die Kinder sowohl Milch wie auch Beikost. Um die Dauer des Abstillens zu ermitteln wurden von der gesamten Stillzeit die Periode des ausschließlichen Stillens abgezogen. Abbildung 19 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen der Zeit des Abstillens und der Auto-IgE-Reaktivität. In der Regressionsberechnung ist keine statistisch signifikante Abhängigkeit zu erkennen (HaCaT: $R^2 = 0.0284$, $p = 0.223$; NHBE: $R^2 = 0.0325$, $p = 0.192$). In den Punktediagrammen ist jedoch zu erkennen, dass Kinder, die sehr kurz von Muttermilch auf Normalkost

umgestellt wurden (< 10 Wochen), eine höhere Auto-IgE-Reaktivität aufweisen. Wird zwischen über 10 und unter 10 Wochen abgestellten Kindern unterschieden, ergeben sich im χ^2 -Test signifikante Ergebnisse ($p = 0.018$; Odds Ratio 4.2 [1.23 - 14.29] für HaCaT und NHBE; $n = 54$). Antworten, die unrealistisch für eine suffiziente Nahrungsumstellung waren, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. So wurden Angaben von sehr frühem Stillende (kleiner 6 Wochen) nicht miteinbezogen ($n = 5$). Ebenso wurde unberücksichtigt, wenn sowohl das Feld „Vollgestillt“ als auch „gestillt“ mit der gleichen Zeitangabe ausgefüllt war ($n = 32$). Da nur 8 von 159 Eltern null Wochen als gestillt eintrugen und 50 Patienten die Frage offenließen, war die Gruppe der „nicht-gestillte Kinder“ schlecht einzugrenzen und nicht eindeutig. Gestillte Kinder wurden deshalb nicht mit ungestillten Kindern verglichen.

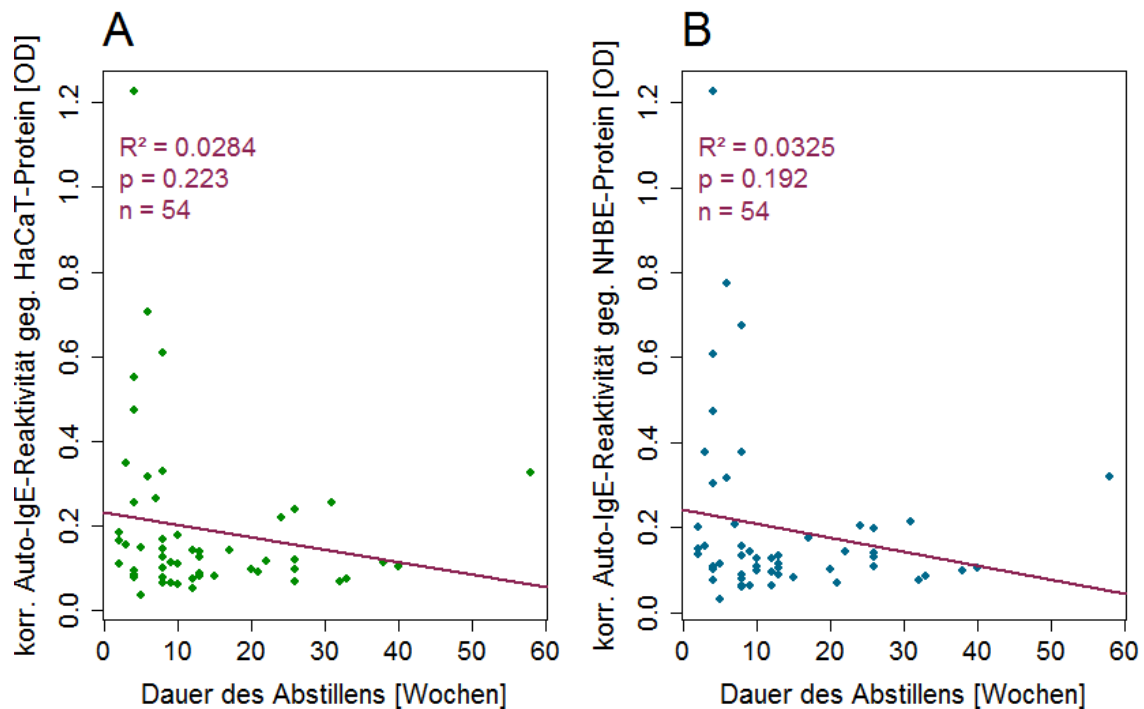


Abbildung 19: Kinder die weniger als 10 Wochen abgestellt wurden, zeigen eine höhere Auto-IgE-Reaktivität. Ein statistischer signifikanter Zusammenhang konnte nicht errechnet werden. In A ist die Reaktivität gegen HaCaT und in B gegen NHBE dargestellt. Kinder die weniger als 10 Wochen parallel Beikost und Muttermilch erhielten, zeigen statistisch höhere Extinktionswerte.

6 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst bei Patienten mit einer atopischen Erkrankung die Auto-IgE-Reaktivität anhand eines Immunoassays gemessen. Hierzu wurden Proteine aus unterschiedlichen Gewebe verwendet um einen potentiellen Unterschied in der Reaktivität zu detektieren. So wurden als Proteinlieferanten humane bronchiale Epithelzellen sowie eine Keratinozytenzelllinie kultiviert. Interessanterweise war in der Auswertung die gemessene Auto-IgE-Reaktivität gegen beide Proteine nahezu identisch. Um Risikofaktoren für erhöhtes IgE zu ermitteln wurde die gemessene Auto-IgE-Reaktivität in Bezug zu Parametern der Fragebögen gesetzt. Zusammenfassend hatten Patienten, die im Kleinkindesalter an AE erkrankt waren, eine Hühnerei-Allergie hatten, regelmäßigem Hundekontakt ausgesetzt waren, nicht an Pertussis erkrankt waren und unter 10 Wochen gleichzeitig Muttermilch und Beikost erhielten, eine signifikant höhere Auto-IgE-Reaktivität.

Für den Immunoassay wurden Patientenproben aus einer Studie verwendet, die neun Jahre bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingefroren waren. Die bisherigen Forschungsergebnisse haben ergeben, dass Immunglobuline über fünf Jahre bei -20°C stabil sind (Michaut et al. 2014), (Tosswill und Ridley 1981). Die Unterklassen der Antikörper unterscheiden sich in ihrer Haltbarkeit. Es sind keine Erkenntnisse über Haltbarkeit bei IgE-Antikörper von über neun Jahre in der Fachliteratur bekannt. Der Nachweis der Reaktivität ist somit kritisch zu betrachten und eventuell falsch niedrig gemessen worden (Martin et al. 1984).

Die verwendeten Blutproben stammen von Patienten, die aufgrund einer atopischen Erkrankung einen Rehabilitationsaufenthalt angetreten haben. Pfronten ist eine Lungenheilanstalt, die auch Patienten mit COPD behandelt. Im Vergleich ist die IgE-Antikörperreaktivität der COPD Patienten signifikant geringer als die Reaktivität der „Atopiker“ (siehe Kapitel 5.5). Dies bestätigt vorangegangene Forschungsarbeiten, dass ausschließlich Patienten mit einer atopischen Diathese eine Autoreaktivität aufweisen (Valenta et al. 1996). In der Auswertung der Risikofaktoren für Auto-IgE enthielt das Patientenkollektiv ausschließlich Probanden mit einer atopischen Erkrankung. Somit bezieht sich die Auswertung auf eine Risikopopulation. Eine Referenzgruppe gesunder Probanden war nicht vorhanden. Die COPD Patienten wurden nicht als Referenzgruppe herangezogen, da sie keinen Fragebogen ausgefüllt hatten. Zudem wurde nachgewiesen, dass Tabakkonsum Autoimmunerkrankungen wie z.B. Colitis ulcerosa beeinflusst. Somit ist nicht ausgeschlossen, dass die Noxe ebenfalls die Auto-IgE-Reaktivität beeinflusst

(Regueiro et al. 2005). Ein Patientenkollektiv mit COPD Patienten scheint folglich als Referenzgruppe nicht sinnvoll. Eine Referenzgruppe mit gesunden Probanden wäre jedoch wichtig um Risikofaktoren für Auto-IgE zu verifizieren.

In der Allergiediagnostik wird als Standardverfahren die Messung des gesamt IgE-Antikörperspiegels im Serum verwendet. In Anlehnung dazu wurde auch in der vorliegenden Arbeit die Antikörperreaktivität im Blut untersucht. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass sich die Immunantwort in den Entzündungsorganen (Haut, Lunge) vom Blut unterscheiden könnte. IgE-Antikörper sind meist von FcεRI-Rezeptoren an der Oberfläche von Zellen (vorzüglich Mastzellen) gebunden und erfüllen ihre Aufgabe nicht zirkulierend im Blut. (Janeway und Murphy 2009, S. 700). Um eine potentielle Reaktivität in den Organen zu spezifizieren wäre eine weitere Untersuchung der IgE-Reaktivität in Haut- bzw. Lungengewebe nötig.

Im Immunoassay wurden als Proteinlieferanten kultivierte Hautzellen der Keratinozytenzelllinie (HaCaT) und Proteine aus primären bronchialen Epithelzellen (NHBE) verwendet. Bisher wurde in der Wissenschaft häufig mit einer epidermalen Karzinomzelllinie namens A431 gearbeitet (Valenta et al. 1996; Natter et al. 1998). *Altrichter et al.* zeigten einen Auto-IgE-Reaktivitätsunterschied zwischen primären Hautzellen und der epithelialen Tumorzelllinie A431 (Altrichter et al. 2008). Immortalisierte Krebszellen exprimieren nach einigen Mutationen andere Proteine als primäre Zellen. Dies könnte unterschiedliche Reaktivitätsmuster erklären. Vor diesem Hintergrund wurde in der Arbeit darauf geachtet keine stark veränderten Karzinomzellen zur Proteinextraktion zu verwenden. Die HaCaT-Zelllinie beschreibt *Boukamp et al.* als eine nicht-tumoröse Zelllinie mit vollständiger epidermaler Differenzierung (Boukamp 1988). Die NHBE-Zellen stammen aus normalem, epithelalem Gewebe oberhalb der Tracheabifurkation. Überraschenderweise gleichen sich die IgE-Reaktivitätsprofile beider Zellarten in der vorliegenden Studie. Die Patienten, die gegen Lungenproteine reagierten, reagierten ebenso gegen Hautproteine. Dies könnte darin begründet sein, dass beide Zellarten die gleichen Autoantigene exprimierten. Die IgE-Antikörper erkennen diese unabhängig aus welchen Zellen sie ursprünglich extrahiert wurden. Allerdings kann mit dem Immunoassay nicht nachvollzogen werden, ob die IgE-Antikörper die gleichen Proteine detektieren. Ein häufig beobachtetes Phänomen in der Immunpathologie der Allergie ist die Epitoperweiterung. Meist reagieren Patienten nicht nur gegen ein einziges Epitop allergisch, sondern gegen zahlreiche. Der „low-affinity“ IgE-Rezeptor CD23 scheint in dem Prozess der Epitoperweiterung eine zentrale Rolle zu spielen (Gould und Sutton 2008).

Geschätzt über 100 Fragmente fungieren bei AE-Patienten als Autoantigene (Zeller et al. 2009). Durch transkribierte cDNA konnten bereits einige Autoantigene (Hom s 1 – 5) entschlüsselt werden (Natter et al. 1998, Valenta et al. 1998). Sie stellen meist intrazelluläre, evolutionär konservierte Proteine dar.

In der statistischen Auswertung korrelierte die Auto-IgE-Reaktivität mit der Manifestation eines atopischen Ekzems. Dieser Zusammenhang bestätigt bereits vorangegangene Forschungsergebnisse (Altrichter et al. 2008; Valenta et al. 1996; Valenta et al. 2000). So wurden 50% an atopischem Ekzem erkrankte Kinder als Auto-IgE-Reagenten eingestuft. In anderen Forschungsarbeiten wurden unterschiedliche Prozentzahlen an Reagenten beschrieben (28% Altrichter et al. 2008, 43% Natter et al. 1998, 60% Valenta et al. 1996). Weiter wird bei schweren Erkrankungsverläufen von höherem Auto-IgE sowie erhöhtem gesamt IgE berichtet (Altrichter et al. 2008). So reagieren Patienten, die sehr schwer am atopischen Ekzem erkrankt sind und gesamt IgE nachweisbar ist, statistisch gesehen am meisten gegen Autoantigene. Je nach Patientengut differiert folglich der Prozentsatz der Auto-IgE-Reaktivität. Zusätzlich zeigte sich in der Auswertung, dass das Manifestationsalter entscheidend die Auto-IgE-Reaktivität beeinflusst. Kinder die bereits vor dem oder im 2. Lebensjahr am atopischen Ekzem erkrankten, haben im Durchschnitt eine höhere Auto-IgE-Reaktivität. Im Gegensatz dazu weist eine spätere Manifestation keinen signifikanten Zusammenhang auf. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits von *Mothes et al.* veröffentlicht, wo ebenfalls in der Kindheit eine kritische Periode für die IgE-Autosensibilisierung beobachtet wurde (Mothes et al. 2005).

Ebenso berichtete die Forschungsgruppe, dass Auto-IgE-positive Patienten signifikant häufiger an einer Nahrungsmittelallergie litten als Auto-IgE negative Patienten (Mothes et al. 2005). Dieser Zusammenhang konnte auch in der vorliegenden Arbeit festgestellt werden. Kinder, die gegen Hühnerei allergisch waren, zeigten eine signifikant höhere Auto-IgE-Reaktivität. Auch bei einer Kuhmilchallergie zeichnete sich diese Tendenz ab. Nahrungsmittelallergien im Säuglingsalter sind eng verknüpft mit einer Manifestation des atopischen Ekzems im frühen Kindesalter (Niggemann et al. 1999; Kjaer et al. 2009). Mehr als 80% der an Neurodermitis erkrankten Kinder haben IgE-Antikörper gegen Nahrungsmittel (Hill et al. 2008). Vor allem eine Hühnereiweiß-Sensibilisierung ist ein prädiktiver Faktor für die Entwicklung eines atopischen Ekzems (Ricci et al. 2006). Eine entscheidende Rolle in der frühkindlichen Nahrungsmittelsensibilisierung scheint die T_{reg} -Zell-Differenzierung einzunehmen (Palomares 2013). Sie ist Dreh- und Angelpunkt der oralen Toleranz (Brandtzaeg 2002). T_{reg} -Zellen sind durch ihre Freisetzung

immunsuppressiver Zytokine wichtig für die Toleranzentwicklung gegen potentielle Allergene von Nahrungsbestandteilen. Sie tragen ebenso zur Akzeptanz körpereigener Antigene bei und verhindern somit die Entstehung von Autoimmunerkrankungen. So entwickeln Mäuse, denen T_{reg} -Zellen fehlen, häufiger eine chronische entzündliche Darmerkrankung (Kühn et al. 1993). Im Mausmodell konnte festgestellt werden, dass gegen Nahrungsmittel sensibilisierte Mäuse nicht nur erhöhte IgE-Antikörper bilden, sondern auch verringerte IgA-Antikörper in das Darmlumen sezernieren (Frossard et al. 2004). Interessanterweise führen T_{reg} -Zellen zu einem IgA-Antikörperwechsel, indem sie TGF- β sezernieren (Sonoda 1989; Miller et al. 1992). In einem weiteren Mausmodell wurde ein inverser Zusammenhang von T_{reg} -Zellen in der Lunge und IgE im Serum beobachtet (Matsumoto et al. 2009). Eine fehlerhafte Toleranzinduktion peripherer regulativer Zellen könnte mit der Induktion von Auto-IgE assoziiert sein.

Bestimmte Würmer bedienen sich dem Mechanismus der oralen Toleranz. Sie sezernieren Zytokine, die wirtseigene, humane T_{reg} -Zellen stimulieren (Wilson et al. 2005; Belkaid et al. 2006). Wurminfektionen sind protektiv für allergische Erkrankungen (Cooper 2009). In dem hier untersuchten Patientengut waren nur zwei Kinder mit Würmern besiedelt. Eine statistische Analyse wäre nicht repräsentativ. Allerdings wäre eine interessante Fragestellung, ob parasitär besiedelte Kinder eine geringere Auto-IgE-Antikörperreaktivität aufweisen.

Ein weiterer modulierender Faktor in der oralen Toleranzentwicklung ist Muttermilch. Muttermilch schützt das Kind vor einer Allergiesensibilisierung (Friedman und Zeiger 2005). Immunologisch wird dieses Phänomen damit begründet, dass in der Muttermilch IgA-Antikörper und TGF- β enthalten ist. Das TGF- β der Mutter unterstützt eine T_{reg} -Zell-Differenzierung des kindlichen Immunsystems im Darm. Maternale IgA-Antikörper dienen als Schutz des kindlichen Immunsystems. Gestillte Kinder erkranken statistisch seltener an allergischem Asthma (Brandtzaeg 2002; Verhasselt et al. 2008). Interessanterweise scheint zusätzlich die Zeit der parallelen Fütterung von fester Nahrung und Muttermilch entscheidend für die Allergiesensibilisierung zu sein. Werden Mäuse parallel mit Ovalbumin (Hühnerei antigen) und Muttermilch ernährt, entwickeln diese weniger Hühnerei allergien als die Kontrollgruppe mit gefütterter Formula Milch (El-Merhibi et al. 2012). Das Immunsystem des Kindes wird bei Kontakt mit Nahrungsmitteln und gleichzeitigem Stillen angeregt, Antigene der Nahrungsmittel zu tolerieren (Prescott et al. 2008). Bei der vorliegenden Studie bildeten Kinder, die weniger als 10 Wochen parallel Beikost und Muttermilch erhielten, tendenziell mehr Auto-IgE-Antikörper. Eine verminderte

T_{reg}-Zell-Differenzierung aufgrund einer kurzen Abstillzeit könnte diese vermehrte Auto-Antikörperbildung begünstigen. Im MIRIAM-Fragebogen wurde nach der Stilllänge und vollen Stillzeit in Wochen gefragt. Viele Eltern beantworteten die Fragen nicht oder gaben identische Antworten, was eine suffiziente Nahrungsumstellung unwahrscheinlich macht. Sie wurden nicht berücksichtigt, so dass nur 54 Kinder in die Analyse eingeschlossen werden konnten. Zudem wurde in der Frage nach Wochen und nicht nach Monaten gefragt. Einige Eltern antworteten mit einer sehr niedrigen Zahl (eins oder zwei) oder einem „M“ hinter der Zahl, was die Interpretation der Antworten erschwerte. Weitere Untersuchungen zur Frage der Atopie im Zusammenhang mit Stillzeit und Zeitpunkt und Art der Beikostfütterung scheinen sinnvoll zu sein.

Zweierlei Aspekte kristallisierten sich bisher zu dem Thema Tierkontakt (im speziellen Hunde- und Katzenkontakt) und Atopiemanifestation heraus:

1. Ist das Immunsystem bereits gegen Tierallergene sensibilisiert, hält eine Exposition die Entzündungsreaktion aufrecht. Spezifische IgE-Antikörper lösen bei Kontakt zu einem Haustierallergen eine Allergiereaktion aus. Bei regelmäßigem Kontakt kann die atopische Erkrankung (z.B. Asthma) nicht abheilen (Almqvist et al. 2001; Ingram et al. 1995). Regelmäßiger Katzenkontakt fördert eine Sensibilisierung gegen dessen Allergene (Almqvist et al. 2003). In dieser Arbeit wurde ein positiver Zusammenhang zwischen regelmäßigem Katzen- und Hundekontakt und Auto-IgE-Antikörperbildung ersichtlich. Patienten, die regelmäßigen Kontakt zu den Haustieren hatten, zeigten eine erhöhte Auto-IgE-Reaktivität. Interessant wäre, ob Patienten mit erhöhten Auto-IgE-Antikörpern auch gegen Tierallergene sensibilisiert waren.

2. Der Kontakt zu Hunden in der frühen Kindheit ist ein protektiver Faktor hinsichtlich einer Atopie Manifestation. Kinder, die in den ersten zwei Lebensjahren regelmäßigen Kontakt zu Hunden haben, entwickeln seltener Asthma und Neurodermitis (Nafstad et al. 2001). Für eine aussagekräftige Auswertung der Studie wäre wichtig zu wissen, wann die Patienten erstmals Kontakt zu den Haustieren hatten. Es ist zu überprüfen, ob frühkindlicher Kontakt zu den Haustieren die Auto-IgE-Antikörperbildung invers beeinflusst.

Interessanterweise zeigen in der vorliegenden Studie Kinder, die an Pertussis (Keuchhusten) erkrankt waren, eine niedrigere Auto-IgE-Reaktivität als Kinder, die nicht erkrankt waren. Pertussis ist eine Atemwegsinfektion, die von gramnegativen Bakterien der Spezies *Bordetella pertussis* ausgelöst wird und sich in chronischem Husten niederschlägt. Der Husten zieht sich über mehrere Wochen und kann bis zu drei Monate

dauern (Herold 2015, S. 852). Das Bakterium bildet unter anderem den Virulenzfaktor Filamentous Haemagglutinin Adhesin (FHA), das eine T_{reg} -Zell-Differenzierung induziert. Vermehrt IL-10 wird von dendritischen Zellen produziert und eine suffiziente Immunreaktion verhindert. Das Bakterium kann sich in das Atemwegsepithel ungestört einnisten (Mittrücker und Kaufmann 2004; McGuirk und Mills 2002). Der inverse Zusammenhang zwischen Auto-IgE-Reaktivität und Pertussisinfektion verstärkt den Verdacht, dass T_{reg} -Zellen an der Auto-IgE-Bildung beteiligt sind. In der vorliegenden Studie ist kritisch zu hinterfragen, ob die Fragen richtig beantwortet wurden. Denn relativ viele Eltern (18%) bejahten die Frage „Hatte ihr Kind jemals Keuchhusten“. Vergleichend dazu lag die Inzidenzrate in den alten Bundesländern in den 1970/-80iger Jahre bei 160 – 180 Erkrankungen/ 100.000 Einwohner/ pro Jahr. Wegen Nebenwirkungen wurde von 1974 – 1991 keine Empfehlung für eine Pertussis-Impfung vom Robert Koch Institut ausgesprochen (Bundesgesundheitsblatt 2013). Eine Verwechslung der Pertussis Symptome mit einer schwer verlaufenden viralen Erkältung kann in der vorliegenden Arbeit nicht ausgeschlossen werden. Weitere Forschung ist notwendig um den Zusammenhang zwischen den Virulenzfaktoren von *Bordetella pertussis* und autoreaktivem IgE zu klären.

Es gibt Anhaltspunkte, dass auch bei Asthmapatienten eine erhöhte Auto-IgE-Reaktivität besteht. Etwa 40% der „Asthmatiker“ wurden in dem Immunoassay als Auto-IgE-Reagenten eingestuft, während es bei den „Nicht-Asthmatiker“ nur 20% waren. Bisher betrachteten die meisten Forschungsarbeiten im Rahmen der Autoallergie ausschließlich Neurodermitis Patienten (Aichberger et al. 2005; Altrichter et al. 2008; Mossabeb et al. 2002; Mothes et al. 2005; Natter et al. 1998; Zeller et al. 2009). Ein Zusammenhang zwischen Asthma und Auto-IgE-Reaktivität wurde in einer der ersten Arbeiten über Autoallergie von Storm van Leeuwen veröffentlicht. Er erkannte, dass Asthmatiker im Gegensatz zu anderen Erkrankungen eine Reaktion gegen humane Proteine zeigen und schlug vor, Asthmapatienten anhand eines Atopie-Patch-Test mit menschlichen Kopfschuppen zu diagnostizieren (Storm van Leeuwen, W. et al. 1926). Interessanterweise scheint Rhinokonjunktivitis keinen Einfluss auf die Auto-IgE-Antikörperbildung zu haben. Nach der „one airway hypothese“ gibt es jedoch große Gemeinsamkeiten in der pathoimmunologischen Genese. So werden in beiden Krankheiten meist IgE-Antikörper gegen aerogene Allergene nachgewiesen (Takhar et al. 2005; Lambrecht und Hammad 2014). Auch weisen beide Krankheiten eine hohe Komorbidität auf, denn etwa 60 – 80% der Asthma Patienten leiden ebenfalls an RCA und umgekehrt 40 – 50% der RCA Patienten an Asthma bronchiale. Wobei Minderjährigkeit

ein Risikofaktor für eine Komorbidität darstellt (Antonicelli et al. 2007, Hae Sim et al. 2009, Bousquet et al. 2008). Interessanterweise zeigen RCA Patienten, die nicht an Asthma erkrankt sind, während der Pollenflugsaison eine bronchiale Hyperreagibilität (Bousquet et al. 2008; Chakir et al. 2000). Bei chronischer Asthmaerkrankung wandelt sich die Immunreaktion von einer T_H2-dominierten in eine T_H1-dominierte Immunantwort um (Hansen et al. 1999). Diese Konversion ist bisher bei Rhinokonjunktivitis nicht beschrieben worden (Bousquet et al. 2008). Falls Auto-IgE-Antikörper eine Induktion zur T_H1-dominierten Immunantwort begünstigen würde, würde das den Unterschied in der Reaktivität zwischen Asthma und Rhinokonjunktivitis erklären. In vorangegangenen Arbeiten wurde gezeigt, dass Autoantikörper zu einem erhöhten INF- γ und einer Proliferation von Mononukleären Zellen führt (Mittermann et al. 2008, Aichberger et al. 2005). IFN- γ ist ein Botenstoff, der in der T_H1-regulierten Immunantwort eine Schlüsselfunktion einnimmt (Cramer 1996). Mossabeb et al. vermutet, dass Auto-IgE-Antikörper zu einer chronischen Manifestation der Atopie beitragen (Mossabeb et al. 2002). Weitere Messungen sind nötig um diese Hypothese untermauern zu können. Da in der Kohorte ausschließlich Atopiker eingeschlossen waren, ist lediglich festzustellen, dass RCA Patienten im Vergleich zu anderen atopischen Krankheiten eine verminderte Auto-IgE-Reaktivität aufweisen. Ein Vergleich mit gesunden Probanden erscheint sinnvoll. Zudem ist ein Zusammenhang zwischen Neurodermitiserkrankung und Asthma bronchiale bekannt (Kjaer et al. 2009; Zheng et al. 2011). 43% der Patienten litten sowohl an Asthma wie auch an Neurodermitis. So ist nicht sicher, ob die gemessene Auto-IgE-Reaktivität der Asthmapatienten einer Neurodermitiserkrankung zuzuschreiben ist oder umgekehrt. Es könnte sein, dass nur eine der beiden Krankheiten sich auf die Autoantikörperproduktion auswirkt.

In der vorliegenden Studie nimmt das Alter der Atopiemannifestation eine entscheidende Bedeutung in der Auto-IgE-Antikörperbildung ein. So hatten Kinder, die bereits vor oder im zweiten Lebensjahr an Neurodermitis erkrankt sind, statistisch höhere Auto-IgE-Antikörper als bei späterer Manifestation. Gleiches zeichnete sich in der Asthmaerkrankung ab. In der Auswertung der erwachsenen Patienten konnte keine Signifikanz zwischen atopischen Ekzem und Auto-IgE-Reaktivität errechnet werden, was jedoch auch an der geringen Teilnehmerzahl liegen kann (n=43). *Mothes et al.* veröffentlichte ähnliche Ergebnisse. Sie prognostizierte eine Auto-IgE-Antikörperproduktion in der frühen Kindheit mit einem Maximum an Auto-IgE-Antikörpern im zweiten bis sechsten Lebensjahr (Mothes et al. 2005). Überraschenderweise zeigt sich in der Altersregressionsanalyse kein Zusammenhang zwischen Alter und Auto-IgE-Reaktivität. In vorangegangenen Untersuchungen der Arbeitsgruppe wurde ein

Zusammenhang gefunden. In der Regressionsanalyse der vorliegenden Arbeit wurden nur Patienten eingeschlossen, die an einer Atopiemanifestation erkrankt waren und deshalb einen Rehabilitationsaufenthalt angetreten sind. Ein Teil der an Neurodermitis und Asthma bronchiale erkrankten Kinder verliert die Krankheiten im Laufe des Lebens (Hill et al. 2008). Diese Patienten waren nicht im ausgewerteten Patientenkollektiv enthalten. Interessant wäre, ob AE Kinder, die nicht in den atopischen Marsch gehen, eine geringere Auto-IgE-Reaktivität aufweisen als gleichaltrige Atopiker. Genauso wäre es interessant zu untersuchen, ob bei Kindern, die vermehrt Auto-IgE-Antikörper bilden, das atopische Ekzem eher einen chronischen Verlauf nimmt. Im Rahmen einer prospektiven, longitudinalen Studie könnte der Verlauf der Auto-IgE-Reaktivität bei Kindern beobachtet werden.

7 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit wurden bei Patienten mit einer atopischen Neigung Risikofaktoren für ein erhöhtes Auto-IgE retrospektiv ermittelt. Hierfür wurde das Auto-IgE von Patientenseren photospektrometrisch in einem Immunoassay bestimmt. Als Antigene wurden extrahierte Proteine aus der Keratinozytenzelllinie (HaCaT) und aus primären bronchialen Epithelzellen (NHBE) verwendet. Interessanterweise unterschied sich die Auto-IgE-Reaktivität nur unwesentlich und war nahezu identisch für beide Zellarten. Insgesamt zeigten die Extinktionswerte eine logarithmische Normalverteilung, wobei die Werte der Patienten signifikant höher waren als die der Negativkontrollen. Um nun Risikofaktoren im Lebensstil oder in der Krankheitsmanifestation für erhöhtes Auto-IgE zu ermitteln, wurden die gewonnenen Extinktionswerte in Bezug zu Parametern aus Fragebögen gesetzt und statistisch mittels T-Test und χ^2 -Test ausgewertet. Da nur Patienten analysiert wurden, die aufgrund einer atopischen Erkrankung eine Rehabilitationsklinik besuchten, stellt die vorliegende Arbeit eine Gegenüberstellung innerhalb einer Risikopopulation dar. Als Risikofaktor für erhöhtes Auto-IgE zeigte sich ein frühes Erkrankungsalter (bis zwei Jahre) eines Asthmas oder eines atopischen Ekzems. Ebenso hatten Kinder mit einer Hühnereiallergie signifikant höheres Auto-IgE. Hühnereiallergie ist ein prädiktiver Faktor für eine atopische Diathese und manifestiert sich meist im Säuglingsalter. Ebenso scheint eine kurze Zeit des Abstillens (von unter 10 Wochen) mit erhöhtem Auto-IgE einherzugehen. Das Immunsystem prägt sich im frühen Kindesalter, wenn es erstmals Umweltantigenen ausgesetzt wird. Die Tolerierung von Antigenen ist ein komplexes Zusammenspiel von regulativen Mechanismen und wird unter anderem von peripheren regulativen Zellen im Darm gesteuert. Eine fehlerhafte orale Toleranz könnte mit der Induktion von Auto-IgE assoziiert sein. Weiter wurde ein regelmäßiger Hundekontakt als Risikofaktor für erhöhtes Auto-IgE gefunden. Da keine Informationen der Patienten über eine Sensibilisierung gegen Hundeantigen vorlag, bleibt eine Interpretation schwierig. Interessanterweise war das aktuelle Alter der Patienten unabhängig von der gemessenen Auto-IgE-Reaktivität. Dies kann eventuell auf die Zusammensetzung der Kohorte zurückgeführt werden, da es sich um eine Risikopopulation handelt. Patienten, die im Alter ihre atopische Manifestation verlieren, waren nicht miteinbezogen. Innerhalb der Kohorte hatten RCA Patienten geringere Auto-IgE Spiegel als Patienten mit atopischem Ekzem oder Asthma bronchiale. Insgesamt hatten die Patienten mit einer atopischen Manifestation signifikant höheres Auto-IgE als COPD Patienten. Dies bestätigt andere Forschungsergebnisse.

Abkürzungsverzeichnis

AA	Allergisches Asthma
AE	Atopisches Ekzem
AURA	Allergien und Umwelterkrankungen in der Rehabilitation im Alpenraum
BCA	Bicinchoninic Acid
BCL-7B	B-Zell-Lymphoma -7B
BEBM	Bronchial Epithelial Basal Medium
BPE	Bovine Pituitary Extract
BSA	bovines Serum Albumin
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
d H ₂ O	destilliertes Wasser
DPBS (-/-)	Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline, ohne Magnesium, ohne Calcium
DPBS (+/+)	Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline, mit Magnesium, mit Calcium
DMSO	Dimethylsulfoxide
DTT	Dithiothreitol
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
EGF	Epidermal growth factor
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FcεRI	high-affinity IgE Rezeptor
FKS	fetales Kälberserum
HaCaT	low calcium temperature keratinocytes, epithelial, adherent
IFN-γ	Interferon gamma
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IP-10	IFN-γ induced protein 10 kD, CXCL10
KC-SFM	keratinocyte growth serum-free medium
KORA	kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
korr	korrigiert
LJ	Lebensjahr
MIRIAM	Multizentrische Internationale Studie zur Risikoabschätzung von Innenraum- und Außenluftverunreinigung für Allergie- und Ekzem- (Neurodermitis) Morbidität
Mo	Monat
MONICA	monitoring trends and determinants in cardiovascular disease

NHBE	Normal human bronchial/tracheal epithelial cells, adherent
OD	optische Dichte
OR	Odds Ratio
PBS	Phosphate Buffered Saline
RCA	Rhinoconjunktivitis Allergica
RIPA	radio immunoprecipitation assay
SART-1	squamous cell carcinoma antigen recognized by T cells -1
SDS	Sodium dodecyl sulphate
TBS	Tris buffered Saline
TBS-T	Tris buffered Saline- TWEEN 20
TGF- β	Transforming growth factor - beta
T _H 2	T-Helferzelle 2
TMB	3,3',5, 5'-Tetramethylbenzidine
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
T _{reg}	T-Zell regulierende Zellen
TRIS	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan
UpM	Umdrehungen pro Minute
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
ZAUM	Zentrum für Allergie und Umwelt

Literaturverzeichnis

Aichberger, K. J.; Mittermann, I.; Reininger, R.; Seiberler, S.; Swoboda, I.; Spitzauer, S.; Kopp, T.; Stingl, G.; Sperr, W.; Valent, P.; Repa, A.; Bohle, B.; Kraft, D.; Valenta, R. (2005): Hom s 4, an IgE-Reactive Autoantigen Belonging to a New Subfamily of Calcium-Binding Proteins, Can Induce Th Cell Type 1-Mediated Autoreactivity. In: *The Journal of Immunology* 175 (2), S. 1286–1294. DOI: 10.4049/jimmunol.175.2.1286.

Almqvist, C.; Egmar, A.-C.; Hedlin, G.; Lundqvist, M.; Nordvall, S. L.; Pershagen, G.; Svartengren, M.; van Hage-Hamsten, M.; Wickman, M. (2003): Direct and indirect exposure to pets - risk of sensitization and asthma at 4 years in a birth cohort. In: *Clin Exp Allergy* 33 (9), S. 1190–1197. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01764.x.

Almqvist, C.; Wickman, M.; Perfetti, L.; Berglind, N.; Renström, A.; Hedrén, M.; Larsson, K.; Hedlin, G.; Malmberg, P.; (2001): Worsening of asthma in children allergic to cats, after indirect exposure to cat at school. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 163 (3 Pt 1), S. 694–698. DOI: 10.1164/ajrccm.163.3.2006114.

Altrichter, Sabine; Kriehuber, Ernst; Moser, Julia; Valenta, Rudolf; Kopp, Tamara; Stingl, Georg (2008): Serum IgE autoantibodies target keratinocytes in patients with atopic dermatitis. In: *J. Invest. Dermatol.* 128 (9), S. 2232–2239. DOI: 10.1038/jid.2008.80.

Aly, Raza (1977): Microbial Flora of Atopic Dermatitis. In: *Arch Dermatol* 113 (6), S. 780. DOI: 10.1001/archderm.1977.01640060076008.

Antonicelli, L.; Micucci, C.; Voltolini, S.; Feliziani, V.; Senna, G. E.; Di Blasi, P.; Visona, G.; Marco, R. de; Bonifazi, F. (2007): Allergic rhinitis and asthma comorbidity: ARIA classification of rhinitis does not correlate with the prevalence of asthma. In: *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society.* 37 (6). DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02729.

Barnes, P. J. (2001): IL-10: a key regulator of allergic disease. In: *Clin Exp Allergy* 31 (5), S. 667–669. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2001.01118.x.

Belkaid, Yasmine; Blank, Rebecca B.; Suffia, Isabelle (2006): Natural regulatory T cells and parasites: a common quest for host homeostasis. In: *Immunol. Rev.* 212, S. 287–300. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2006.00409.x.

Bhandari, Vineet; Choo-Wing, Rayman; Chapoval, Svetlana P.; Lee, Chun G.; Tang, C.; Kim, Y. K.; Ma, Bing; Baluk, Peter; Lin, Michelle; McDonald, D.; Homer R.; Sessa, W.; Elias, J.; (2006): Essential role of nitric oxide in VEGF-induced, asthma-like angiogenic, inflammatory, mucus, and physiologic responses in the lung. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103 (29), S. 11021–11026. DOI: 10.1073/pnas.0601057103.

Bischoff, S.C. and Sellge, G.: Immune mechanisms in food-induced disease. In *Food Allergy: Adverse Reactions to Foods and Food Additives* (3rd edn). In: *Blackwell Science* 2003, S. 14–38.

Bohle, B. (2007): The impact of pollen-related food allergens on pollen allergy. In: *Allergy* 62 (1), S. 3–10. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01258.x.

Borish, Larry; Aarons, Alan; Rumblyrt, Jeffrey; Cvietusa, Peter; Negri, Julie; Wenzel, Sally (1996): Interleukin-10 regulation in normal subjects and patients with asthma. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 97 (6), S. 1288–1296. DOI: 10.1016/S0091-6749(96)70197-5.

Boukamp, P. (1988): Normal keratinization in a spontaneously immortalized aneuploid human keratinocyte cell line. In: *The Journal of Cell Biology* 106 (3), S. 761–771. DOI: 10.1083/jcb.106.3.761.

Bousquet, J.; Annesi-Maesano, I.; Carat, F.; Léger, D.; Rugina, M.; Pribil, C.; El Hasnaoui, A.; Chanal, I.; (2005): Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. In: *Clin. Exp. Allergy* 35 (6), S. 728–732. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02274.x.

Bousquet, J.; Khaltaev, N.; Cruz, A. A.; Denburg, J.; Fokkens, W. J.; Togias, A.; Zuberbier, T.; Baena-Cagnani, C. E.; Canonica, G. W.; Van Weel, C.; Agache, I.; Aït-Khaled, N.; Bachert, C.; Blaiss, M. S.; Bonini, S.; Boulet, L.-P.; Bousquet, P.-J.; Camargos, P.; Carlsen, K.-H.; Chen, Y.; Custovic, A.; Dahl, R.; Demoly, P.; Douagui, H.; Durham, S. R.; Gerth Van Wijk, R.; Kalayci, O.; Kaliner, M. A.; Kim, Y.-Y.; Kowalski, M. L.; Kuna, P.; Le, L. T. T.; Lemiere, C.; Li, J.; Lockey, R. F.; Mavale-Manuel, S.; Meltzer, E. O.; Mohammad, Y.; Mullol, J.; Naclerio, R.; O’Hehir, R. E.; Ohta, K.; Ouedraogo, S.; Palkonen, S.; Papadopoulos, N.; Passalacqua, G.; Pawankar, R.; Popov, T.A.; Rabe, K.F.; Rosado-Pinto, J.; Scadding, G. K.; Simons, F. E. R.; Toskala, E.; Valovirta, E.; Van Cauwenberge, P.; Wang, D.-Y.; Wickman, M.; Yawn, B. P.; Yorgancioglu, A.; Yusuf, O. M.; Zar, H.; Annesi-Maesano, I.; Bateman, E. D.; Ben Kheder, A.; Boakye, D. A.; Bouchard, J.; Burney, P.; Busse, W. W.; Chan-Yeung, M.; Chavannes, N. H.; Chuchalin, A.; Dolen, W. K.; Emuzyte, R.; Grouse, L.; Humbert, M.; Jackson, C.; Johnston, S. L.; Keith, P. K.; Kemp, J.P.; Klossek, J.-M.; Larenas-Linnemann, D.; Lipworth, B.; Malo, J.-L.; Marshall, G. D.; Naspitz, C.; Nekam, K.; Niggemann, B.; Nizankowska-Mogilnicka, E.; Okamoto, Y.; Orru, M. P.; Potter, P.; Price, D.; Stoloff, S. W.; Vandenplas, O.; Viegli, G.; Williams, D. (2008): Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). In: *Allergy* 63 Suppl 86, S. 8–160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.

Brandtzaeg, P. (2002): Current Understanding of Gastrointestinal Immunoregulation and Its Relation to Food Allergy. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 964 (1), S. 13–45. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04131.x.

Breuer, K.; Wulf, A.; Constien, A.; Tetau, D.; Kapp, A.; Werfel, T. (2004): Birch pollen-related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. In: *Allergy* 59 (9), S. 988–994. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00493.x.

ANONYMOS 2013 *Bundesgesundheitsbl. (Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz)*. 56 (7). Falldefinitionen zur Übermittlung von Erkrankungs- und Todesfällen sowie von Erregernachweisen von Mumps, Pertussis, Röteln und Varizellen. S. 1003–1016. DOI: 10.1007/s00103-013-1696-3

Bunikowski, Rita; Mielke, Martin; Skarabis, Horst; Herz, Udo; Bergmann, Renate L.; Wahn, Ulrich; Renz, Harald (1999): Prevalence and role of serum IgE antibodies to the Staphylococcus aureus-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 103 (1), S. 119–124. DOI: 10.1016/S0091-6749(99)70535-X.

Bussmann, Caroline; Weidinger, Stephan; Novak, Natalija (2011): Genetics of atopic dermatitis. In: *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 9 (9), S. 670–676. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2011.07656.x.

Castro-Rodríguez, J. A.; Holberg, C. J.; Wright, A. L.; Martinez, F. D. (2000): A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 162 (4 Pt 1), S. 1403–1406. DOI: 10.1164/ajrccm.162.4.9912111.

Chakir, J.; Laviolette, M.; Turcotte, H.; Boutet, M.; Boulet, L. P. (2000): Cytokine expression in the lower airways of nonasthmatic subjects with allergic rhinitis: influence of

natural allergen exposure. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 106 (5), S. 904–910. DOI: 10.1067/mai.2000.110100.

Chang, Ying; Al-Alwan, Laila; Risse, Paul-André; Halayko, Andrew J.; Martin, James G.; Baglolle, Carolyn J.; Eidelman, David H.; Qutayba, Hamid (2012): Th17-associated cytokines promote human airway smooth muscle cell proliferation. In: *FASEB J.* 26 (12), S. 5152–5160. DOI: 10.1096/fj.12-208033.

Coombes, Janine L.; Siddiqui, Karima R R; Arancibia-Cárcamo, Carolina V.; Hall, Jason; Sun, Cheng-Ming; Belkaid, Yasmine; Powrie, Fiona (2007): A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces Foxp3+ regulatory T cells via a TGF-beta and retinoic acid-dependent mechanism. In: *J. Exp. Med.* 204 (8), S. 1757–1764. DOI: 10.1084/jem.20070590.

Cooper, Philip J. (2009): Interactions between helminth parasites and allergy. In: *Current opinion in allergy and clinical immunology* 9 (1), S. 29–37. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32831f44a6.

Cramer, R. (1996): Humoral and cell-mediated autoimmunity in allergy to *Aspergillus fumigatus*. In: *Journal of Experimental Medicine* 184 (1), S. 265–270. DOI: 10.1084/jem.184.1.265.

Dakhama, A.; Park, J.-W.; Taube, C.; Joetham, A.; Balhorn, A.; Miyahara, N.; Takeda, K.; Gelfand, E. W.; (2005): The Enhancement or Prevention of Airway Hyperresponsiveness during Reinfection with Respiratory Syncytial Virus Is Critically Dependent on the Age at First Infection and IL-13 Production. In: *The Journal of Immunology* 175 (3), S. 1876–1883. DOI: 10.4049/jimmunol.175.3.1876.

El-Merhibi, Adaweyah; Lymn, Kerry; Kanter, Irene; Penttila, Irmeli A. (2012): Early oral ovalbumin exposure during maternal milk feeding prevents spontaneous allergic sensitization in allergy-prone rat pups. In: *Clinical & developmental immunology* 2012, S. 396232. DOI: 10.1155/2012/396232.

Friedman, Noah J.; Zeiger, Robert S. (2005): The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 115 (6), S. 1238–1248. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.01.069.

Frossard, Christophe P.; Hauser, Conrad; Eigenmann, Philippe A. (2004): Antigen-specific secretory IgA antibodies in the gut are decreased in a mouse model of food allergy. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 114 (2), S. 377–382. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.03.040.

Galli, Stephen J.; Tsai, Mindy (2012): IgE and mast cells in allergic disease. In: *Nat. Med.* 18 (5), S. 693–704. DOI: 10.1038/nm.2755.

Garn, Holger; Mittermann, Irene; Valenta, Rudi; Renz, Harald (2007): Autosensitization as a pathomechanism in asthma. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1107, S. 417–425. DOI: 10.1196/annals.1381.044.

Gould, Hannah J.; Sutton, Brian J. (2008): IgE in allergy and asthma today. In: *Nat. Rev. Immunol.* 8 (3), S. 205–217. DOI: 10.1038/nri2273.

Grewe, M.; Gyufko, K.; Schöpf, E.; Krutmann, J. (1994): Lesional expression of interferon- γ in atopic eczema. In: *The Lancet* 343 (8888), S. 25–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)90879-6.

Grewe, Markus; Bruijnzeel-Koomen, Carla A.F.M.; Schöpf, Erwin; Thepen, Theo; Langeveld-Wildschut, Alice G.; Ruzicka, Thomas; Krutmann, Jean (1998): A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. In: *Immunology Today* 19 (8), S. 359–361. DOI: 10.1016/S0167-5699(98)01285-7.

Hae Sim P., Gil Soon C., Joong Sang C. and You-Young K. (2009): Epidemiology and Current Status of Allergic Rhinitis, Asthma, and Associated Allergic Diseases in Korea:

- ARIA Asia-Pacific Workshop Report. In: *ASIAN PACIFIC JOURNAL OF ALLERGY AND IMMUNOLOGYS*. 167–171 (27).
- Hanifin, J.M., & Rajka, G. (1980): Diagnostic features of atopic dermatitis. In: *Acta Derm Venereol (Stockholm)* 92, S. 44–47.
- Hansen, G.; Berry, G.; DeKruyff, R. H.; Umetsu, D. T. (1999): Allergen-specific Th1 cells fail to counterbalance Th2 cell-induced airway hyperreactivity but cause severe airway inflammation. In: *J. Clin. Invest.* 103 (2), S. 175–183. DOI: 10.1172/JCI5155.
- Herold, Gerd (2012): Innere Medizin 2012. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Selbstverl.
- Hill, D. J.; Hosking, C. S.; de Benedictis, F M; Oranje, A. P.; Diepgen, T. L.; Bauchau, V. (2008): Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. In: *Clin. Exp. Allergy* 38 (1), S. 161–168. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02861.x.
- Holle, R.; Happich, M.; Löwel, H.; Wichmann, H. E. (2005): KORA--a research platform for population based health research. In: *Gesundheitswesen* 67 Suppl 1, S. S19-25. DOI: 10.1055/s-2005-858235.
- Illi, Sabina; Mutius, Erika von; Lau, Susanne; Nickel, Renate; Grüber, Christoph; Niggemann, Bodo; Wahn, Ulrich (2004): The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 113 (5), S. 925–931. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.01.778.
- Ingram, Jim M.; Sporik, Richard; Rose, Gail; Honsinger, Richard; Chapman, Martin D.; Platts-Mills, Thomas A. E. (1995): Quantitative assessment of exposure to dog (Can f 1) and cat (Fel d 1) allergens: Relation to sensitization and asthma among children living in Los Alamos, New Mexico. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 96 (4), S. 449–456. DOI: 10.1016/S0091-6749(95)70286-5.
- International Rhinitis Management Working Group (1994): Mechanisms of rhinitis. In: *Allergy* 49 (s19), S. 7–9. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1994.tb04243.x.
- Jackson, Daniel J.; Gangnon, Ronald E.; Evans, Michael D.; Roberg, Kathy A.; Anderson, Elizabeth L.; Pappas, Tressa E.; Printz, Magnolia C.; Lee, Wai-Ming; Shult, Peter A.; Reisdorf, Erik; Carlson-Dakes, Kirsten T.; Salazar, Lisa P.; DaSilva, Douglas F.; Tisler, Christopher J.; Gern, James E.; Lemanske Jr, Robert F. (2008): Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 178 (7), S. 667–672. DOI: 10.1164/rccm.200802-309OC.
- Janeway, Charles; Murphy, Kenneth P. (2009): Janeway Immunologie. 7. Aufl. Heidelberg: Spektrum, Akad. Verl.
- Keller, Walter (1991): Lehrbuch der Kinderheilkunde. 6., neubearbeitete und erw. Aufl. herausgegeben von Klaus Betke, Wilhelm Künzer und Jürgen Schaub. Stuttgart, New York: Thieme.
- Kissling S, Wüthrich B. (1993) Verlauf der atopischen Dermatitis nach dem Kleinkindesalter. In: *Hautarzt* S.569–773. (44)
- Kjaer, Henrik Fomsgaard; Eller, Esben; Andersen, Klaus Ejner; Høst, Arne; Bindsvlev-Jensen, Carsten (2009): The association between early sensitization patterns and subsequent allergic disease. The DARC birth cohort study. In: *Pediatr Allergy Immunol* 20 (8), S. 726–734. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2009.00862.x.
- Koga, Chizuko; Kabashima, Kenji; Shiraiishi, Noriko; Kobayashi, Miwa; Tokura, Yoshiki (2008): Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. In: *J. Invest. Dermatol.* 128 (11), S. 2625–2630. DOI: 10.1038/jid.2008.111.

- Krämer, U.; Heinrich, J.; Wjst, M.; Wichmann, H-E (1999): Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. In: *The Lancet* 353 (9151), S. 450–454. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)06329-6.
- Kühn, Ralf; Löhler, Jürgen; Rennick, Donna; Rajewsky, Klaus; Müller, Werner (1993): Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. In: *Cell* 75 (2), S. 263–274. DOI: 10.1016/0092-8674(93)80068-P.
- Kulig, Michael; Bergmann, Renate; Tacke, Uta; Wahn, Ulrich; Guggenmoos-Holzmann, Irene (1998): Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. In: *Pediatr Allergy Immunol* 9 (2), S. 61–67. DOI: 10.1111/j.1399-3038.1998.tb00305.x.
- Lambrecht, Bart N.; Hammad, Hamida (2014): Allergens and the airway epithelium response: Gateway to allergic sensitization. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 134 (3), S. 499–507. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.06.036.
- Larché, Mark; Robinson, Douglas S.; Kay, A.Barry (2003): The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 111 (3), S. 450–463. DOI: 10.1067/mai.2003.169.
- Leung, Donald Y. M.; Bieber, Thomas (2003): Atopic dermatitis. In: *The Lancet* 361 (9352), S. 151–160. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12193-9.
- Levi-Schaffer, F.; Garbuzenko, E.; Rubin, A.; Reich, R.; Pickholz, D.; Gillery, P.; Emonard, H.; Nagler, A.; Maquart, F. A. X. (1999): Human eosinophils regulate human lung- and skin-derived fibroblast properties in vitro: A role for transforming growth factor beta (TGF-beta). In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96 (17), S. 9660–9665. DOI: 10.1073/pnas.96.17.9660.
- Limpert, Eckhard; Stahel, Werner; Abbt, Markus (2001): Log-normal Distributions across the Sciences: Keys and Clues. In: *BioScience* (51), S. 341–352..
- Martin, T. L.; Mufson, E. J.; Mesulam, M. M. (1984): The light side of horseradish peroxidase histochemistry. In: *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 32 (7), S. 793. DOI: 10.1177/32.7.6736628.
- Matricardi, P. M.; Bonini, S. (2000): High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the Hygiene hypothesis? In: *Clin Exp Allergy* 30 (11), S. 1506–1510. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00994.x.
- Matsumoto, Koichiro; Inoue, Hiromasa; Fukuyama, Satoru; Kan-O, Keiko; Eguchi-Tsuda, Miyuki; Matsumoto, Takafumi; Moriwaki, Atsushi; Nakano, Takako; Nakanishi, Yoichi (2009): Frequency of Foxp3+CD4CD25+ T cells is associated with the phenotypes of allergic asthma. In: *Respirology (Carlton, Vic.)* 14 (2), S. 187–194. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2008.01472.x.
- Mayer, C.; Appenzeller, U.; Seelbach, H.; Achatz, G.; Oberkofler, H.; Breitenbach, M.; Blaser, K.; Cramer, R. (1999): Humoral and Cell-mediated Autoimmune Reactions to Human Acidic Ribosomal P2 Protein in Individuals Sensitized to *Aspergillus fumigatus* P2 Protein. In: *Journal of Experimental Medicine* 189 (9), S. 1507–1512. DOI: 10.1084/jem.189.9.1507.
- McGrath, John A.; Uitto, Jouni (2008): The filaggrin story: novel insights into skin-barrier function and disease. In: *Trends Mol Med* 14 (1), S. 20–27. DOI: 10.1016/j.molmed.2007.10.006.
- McGuirk, Peter; Mills, Kingston H.G (2002): Pathogen-specific regulatory T cells provoke a shift in the Th1/Th2 paradigm in immunity to infectious diseases. In: *Trends in Immunology* 23 (9), S. 450–455. DOI: 10.1016/S1471-4906(02)02288-3.

- Michaut, Lydia; Laurent, Nathalie; Kentsch, Kerstin; Spindeldreher, Sebastian; Deckert-Salva, Fabienne (2014): Stability of anti-immunotherapeutic antibodies in frozen human serum samples. In: *Bioanalysis* 6 (10), S. 1395–1407. DOI: 10.4155/bio.14.97.
- Miller, A.; Lider, O.; Roberts, A. B.; Sporn, M. B.; Weiner, H. L. (1992): Suppressor T cells generated by oral tolerization to myelin basic protein suppress both in vitro and in vivo immune responses by the release of transforming growth factor beta after antigen-specific triggering. In: *Immunology* (89), S. 421–425.
- Mittermann, Irene; Reininger, Renate; Zimmermann, Maya; Gangl, Katharina; Reisinger, Jürgen; Aichberger, Karl J.; Greisenegger, Elli K.; Niederberger, Verena; Seipelt, Joachim; Bohle, Barbara; Kopp, Tamara; Akdis, Cezmi A.; Spitzauer, Susanne; Valent, Peter; Valenta, Rudolf (2008): The IgE-reactive autoantigen Hom s 2 induces damage of respiratory epithelial cells and keratinocytes via induction of IFN-gamma. In: *J. Invest. Dermatol.* 128 (6), S. 1451–1459. DOI: 10.1038/sj.jid.5701195.
- Mittrücker, Hans-Willi; Kaufmann, Stefan H E (2004): Mini-review: regulatory T cells and infection: suppression revisited. In: *Eur. J. Immunol.* 34 (2), S. 306–312. DOI: 10.1002/eji.200324578.
- Miyamoto, K.; Kingsley, C. I.; Zhang, X.; Jabs, C.; Izikson, L.; Sobel, R. A.; Weiner, H. L.; Kuchroo, V. K.; Sharpe, A. H. (2005): The ICOS Molecule Plays a Crucial Role in the Development of Mucosal Tolerance. In: *The Journal of Immunology* 175 (11), S. 7341–7347. DOI: 10.4049/jimmunol.175.11.7341.
- Molet, S.; Hamid, Q.; Davoine, F.; Nutku, E.; Taha, R.; Pagé, N.; Olivenstein, R.; Elias, J.; Chakir, J. (2001): IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 108 (3), S. 430–438. DOI: 10.1067/mai.2001.117929.
- Moll, Ingrid; Jung, Ernst G.; Augustin, Matthias (2005): Dermatologie. 119 Tabellen : [mit Blickdiagnosen und Quizfragen auf CD-ROM]. 6., komplett überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).
- Mossabeb, Roschanak; Seiberler, Susanne; Mittermann, Irene; Reininger, Renate; Spitzauer, Susanne; Natter, Susanne; Kraft, Dietrich; Keller, Walter; Valenta, Rudolf; Verdino, Petra. (2002): Characterization of a novel isoform of alpha-nascent polypeptide-associated complex as IgE-defined autoantigen. In: *J. Invest. Dermatol.* 119 (4), S. 820–829. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2002.00518.x.
- Mothes, Nadine; Niggemann, Bodo; Jenneck, Claudia; Hagemann, Tobias; Weidinger, Stephan; Bieber, Thomas; Valenta, Rudolf; Novak, Natalija (2005): The cradle of IgE autoreactivity in atopic eczema lies in early infancy. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 116 (3), S. 706–709. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.06.025.
- Mrabet-Dahbi, Salima; Dalpke, Alexander H.; Niebuhr, Margarete; Frey, Markus; Draing, Christian; Brand, Stephanie; Heeg, Klaus; Werfel, Thomas; Renz, Harald (2008): The Toll-like receptor 2 R753Q mutation modifies cytokine production and Toll-like receptor expression in atopic dermatitis. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 121 (4), S. 1013–1019. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.11.029.
- Mudde, Geert C.; Bheekha, Roy; Bruijnzeel-Koomen, Carla A. F. M. (1995): Consequences of IgE/CD23-mediated antigen presentation in allergy. In: *Immunology Today* 16 (8), S. 380–383. DOI: 10.1016/0167-5699(95)80005-0.
- Nafstad, P.; Magnus, P.; Gaarder, P. I.; Jaakkola, J. J. K. (2001): Exposure to pets and atopy-related diseases in the first 4 years of life. In: *Allergy* 56 (4), S. 307–312. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2001.00881.x.

- Natter, Susanne; Seiberler, Susanne; Hufnagl, Peter; Binder, Bernd R.; Hirschl, Alexander M.; Ring, Johannes; Abeck, Dietrich; Schmidt, Tanja; Valent, Peter; Valenta, Rudolf (1998): Isolation of cDNA clones coding for IgE autoantigens with serum IgE from atopic dermatitis patients. In: *The FASEB Journal* (12), S. 1559–1569.
- Niggemann, B.; Sielaff, B.; Beyer, K.; Binder, C.; Wahn, U. (1999): Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. In: *Clinical & Experimental Allergy* 29 (1), S. 91–96. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1999.00454.x.
- Nogralas, Kristine E.; Zaba, Lisa C.; Shemer, Avner; Fuentes-Duculan, Judilyn; Cardinale, Irma; Kikuchi, Toyoko; Ramon, Michal; Bergman, Reuven; Krueger, James G.; Guttman-Yassky, Emma (2009): IL-22-producing "T22" T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 123 (6), S. 1244-52.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.03.041.
- Novak, N. (2009): New insights into the mechanism and management of allergic diseases: atopic dermatitis. In: *Allergy* 64 (2), S. 265–275. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01922.x.
- Ober, C.; Hoffjan, S. (2006): Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. In: *Genes Immun.* 7 (2), S. 95–100. DOI: 10.1038/sj.gene.6364284.
- Ostro, B. D.; Lipsett, M. J.; Wiener, M. B.; Selner, J. C. (1991): Asthmatic responses to airborne acid aerosols. In: *American Journal of Public Health* 81 (6), S. 694–702.
- Palmer, Colin N. A.; Irvine, Alan D.; Terron-Kwiatkowski, Ana; Zhao, Yiwei; Liao, Haihui; Lee, Simon P.; Goudie, David R.; Sandilands, Aileen; Campbell, Linda E.; Smith, Frances J. D.; O'Regan, Gráinne M.; Watson, Rosemarie M.; Cecil, Jo E.; Bale, Sherri J.; Compton, John G.; DiGiovanna, John J.; Fleckman, Philip; Lewis-Jones, Sue; Arseculeratne, Gehan; Sergeant, Ann; Munro, Colin S.; El Houate, Brahim; McElreavey, Ken; Halkjaer, Liselotte B.; Bisgaard, Hans; Mukhopadhyay, Somnath; McLean, W. H. Irwin (2006): Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. In: *Nat. Genet.* 38 (4), S. 441–446. DOI: 10.1038/ng1767.
- Palomares, O. (2013): The Role of Regulatory T Cells in IgE-Mediated Food Allergy. In: *J Investig Allergol Clin Immunol* 23 (6), S. 371–382.
- Pollard, T. D.; Cooper, J. A. (1986): Actin and actin-binding proteins. A critical evaluation of mechanisms and functions. In: *Annu. Rev. Biochem.* 55, S. 987–1035. DOI: 10.1146/annurev.bi.55.070186.005011.
- Prescott, Susan L.; Smith, Peter; Tang, Mimi; Palmer, Debra J.; Sinn, John; Huntley, Sophie J.; Cormack, Barbara; Heine, Ralf G.; Gibson, Robert A.; Makrides, Maria (2008): The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies. In: *Pediatr Allergy Immunol* 19 (5), S. 375–380. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2008.00718.x.
- ANONYMOS, R Development Core Team, 2009. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing Vienna, Austria
- Regueiro, Miguel; Kip, Kevin E.; Cheung, Onki; Hegazi, Refaat A.; Plevy, Scott (2005): Cigarette Smoking and Age at Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. In: *Inflammatory Bowel Diseases* 11 (1), S. 42–47. DOI: 10.1097/00054725-200501000-00006.
- Ricci, Giampaolo; Patrizi, Annalisa; Baldi, Elena; Menna, Giuseppe; Tabanelli, Michela; Masi, Massimo (2006): Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. In: *Journal of the American Academy of Dermatology* 55 (5), S. 765–771. DOI:10.1016/j.jaad.2006.04.064.
- Riedler, Josef; Braun-Fahrlander, Charlotte; Eder, Waltraud; Schreuer, Mynda; Waser, Marco; Maisch, Soyoun; Carr, David; Schierl, Rudi; Nowak, Dennis; Mutius, Erikavon

(2001): Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. In: *The Lancet* 358 (9288), S. 1129–1133. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06252-3.

Rinne, Horst (2003): Taschenbuch der Statistik. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Frankfurt am Main: Deutsch.

Roncarolo, Maria Grazia; Gregori, Silvia; Battaglia, Manuela; Bacchetta, Rosa; Fleischhauer, Katharina; Levings, Megan K. (2006): Interleukin-10-secreting type 1 regulatory T cells in rodents and humans. In: *Immunol. Rev.* 212, S. 28–50. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2006.00420.x.

Sampson, Hugh A.; Scanlon, Sheila M. (1989): Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. In: *The Journal of Pediatrics* 115 (1), S. 23–27. DOI: 10.1016/S0022-3476(89)80323-3.

Schlaud, M.; Atzpodien, K.; Thierfelder, W. (2007): Allergische Erkrankungen. Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). In: *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50 (5-6), S. 701–710. DOI: 10.1007/s00103-007-0231-9.

Schmid-Grendelmeier, Peter; Simon, D.; Simon, H.-U.; Akdis, C. A.; Wüthrich, B. (2001): Epidemiology, clinical features, and immunology of the “intrinsic” (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis) In: *Allergy (European journal of Allergy and Immunology)* 56 (9), S. 841–849

Schmid-Grendelmeier, Peter; Flückiger, Sabine; Disch, Rainer; Trautmann, Axel; Wüthrich, Brunello; Blaser, Kurt; Scheynius, Annika, Cramer, Reto (2005): IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 115 (5), S. 1068–1075. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.01.065.

Schmid-Ott, G.; Jaeger, B.; Adamek, C.; Koch, H.; Lamprecht, F.; Kapp, A.; Werfel, T. (2001): Levels of circulating CD8(+) T lymphocytes, natural killer cells, and eosinophils increase upon acute psychosocial stress in patients with atopic dermatitis. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 107 (1), S. 171–177. DOI: 10.1067/mai.2001.111850.

Schmitt, J.; Romanos, M.; Pfennig, A.; Leopold, K.; Meurer, M. (2009): Psychiatric comorbidity in adult eczema. In: *Br. J. Dermatol.* 161 (4), S. 878–883. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09309.x.

Schmitz, R.; Thamm, M.; Ellert, U.; Klacklösch, M.; Schlaud, M. (2014): Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. In: *Bundesgesundheitsblatt* 57, S. 771–778.

SEARS, M. R.; HERBISON, G. P.; Holdaway M. D.; Hewitt C. J.; FLANNERY, ERIN M.; SILVA, P. A. (1989): The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. In: *Clin Exp Allergy* 19 (4), S. 419–424. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1989.tb02408.x.

Smith, P. K.; Krohn, R. I.; Hermanson, G. T.; Mallia, A. K.; Gartner, F. H.; Provenzano, M. D.; Fujimoto, E.K.; Goeke N. M.; Olsen, B. J.; Klenk, D. C. (1985): Measurement of protein using bicinchoninic acid. In: *Analytical Biochemistry* 150 (1), S. 76–85. DOI: 10.1016/0003-2697(85)90442-7.

Sonoda, E. (1989): Transforming growth factor beta induces IgA production and acts additively with interleukin 5 for IgA production. In: *Journal of Experimental Medicine* 170 (4), S. 1415–1420. DOI: 10.1084/jem.170.4.1415.

Spergel, Jonathan M.; Paller, Amy S. (2003): Atopic dermatitis and the atopic march. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 112 (6 Suppl), S. S118-27. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.09.033.

- Storm van Leeuwen, W.; Bien, Z.; Varekamp, H. (1926): Über die Hautreaktion mit Extrakten menschlicher Kopfhautschuppen bei allergischen Krankheiten. In: *Klin.Wochenschr.* 5, S. 1023–1025.
- Strachnan, David (1989): Hay fever, hygiene, and household size. In: *BMJ* 299, S. 1259–1260.
- Takhar, P.; Smurthwaite, L.; Coker, H. A.; Fear, D. J.; Banfield, G. K.; Carr, V.A.; Durham, S. R., Gould, H. J. (2005): Allergen Drives Class Switching to IgE in the Nasal Mucosa in Allergic Rhinitis. In: *The Journal of Immunology* 174 (8), S. 5024–5032. DOI: 10.4049/jimmunol.174.8.5024.
- Taylor, Matthew D.; van der Werf, Nienke; Harris, Anjanette; Graham, Andrea L.; Bain, Odile; Allen, Judith E.; Maizels, Rick M. (2009): Early recruitment of natural CD4+ Foxp3+ Treg cells by infective larvae determines the outcome of filarial infection. In: *Eur. J. Immunol.* 39 (1), S. 192–206. DOI: 10.1002/eji.200838727.
- Tosswill, J. H.; Ridley, D. S. (1981): The cryopreservation of standard sera. In: *Journal of Clinical Pathology* 34 (1), S. 76–77. DOI: 10.1136/jcp.34.1.76.
- Trautmann, A.; Akdis, M.; Kleemann, D.; Altnauer, F.; Simon, H. U.; Graeve, T.; Noll, M.; Bröcker, E.-B.; Blaser, K.; Akdis, C. A. (2000): T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. In: *J. Clin. Invest.* 106 (1), S. 25–35. DOI: 10.1172/JCI9199.
- Valenta, R.; Duchene, M.; Pettenburger, K.; Sillaber, C.; Valent, P.; Bettelheim, P.; Breitenbach, M.; Rumpold, H.; Kraft, D.; Scheiner, O. (1991): Identification of profilin as a novel pollen allergen; IgE autoreactivity in sensitized individuals. In: *Science* 253 (5019), S. 557–560. DOI: 10.1126/science.1857985.
- Valenta, R.; Natter, S.; Seiberler, S.; Wichlas, S.; Maurer, D.; Hess, M.; Pavelka, M.; Grote, M.; Ferreira, F.; Szepfalusi, Z.; Valent, P.; Stingl, G. (1998): Molecular characterization of an autoallergen, Hom s 1, identified by serum IgE from atopic dermatitis patients. In: *J. Invest. Dermatol.* 111 (6), S. 1178–1183. DOI: 10.1046/j.1523-1747.1998.00413.x.
- Valenta, Rudolf; Maurer, Dieter; Steiner, Renate; Seiberler, Susanne; Sperr, Wolfgang R.; Valent, Peter; Spitzauer, Susanne; Kapiotis, Stelio; Smolen, Josef; Stingl, Georg (1996): Immunoglobulin E Response to Human Proteins in Atopic Patients. In: *J Invest Dermatol* 107 (2), S. 203–208. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12329617.
- Valenta, Rudolf; Mittermann, Irene; Werfel, Thomas; Garn, Holger; Renz, Harald (2009): Linking allergy to autoimmune disease. In: *Trends Immunol.* 30 (3), S. 109–116. DOI: 10.1016/j.it.2008.12.004.
- Valenta, Rudolf; Seiberler, Susanne; Natter, Susanne; Mahler, Vera; Mossabeh, Roschanak; Ring, Johannes; Stingl, Georg (2000): Autoallergy: A pathogenetic factor in atopic dermatitis? In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 105 (3), S. 432–437. DOI: 10.1067/mai.2000.104783.
- Verhasselt, Valérie; Milcent, Valérie; Cazareth, Julie; Kanda, Akira; Fleury, Sébastien; Dombrowicz, David; Glaichenhaus, Nicolas; Julia, Valérie (2008): Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. In: *Nat. Med.* 14 (2), S. 170–175. DOI: 10.1038/nm1718.
- Vieths, S.; Scheuerer, S.; Ballmer-Weber, B. (2002): Current Understanding of Cross-Reactivity of Food Allergens and Pollen. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 964 (1), S. 47–68. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04132.x.
- Viney, Joanne L.; Mowat, Allan M.; O'Malley, Jamie M.; Williamson, Eilidh; Fanger, Neil A. (1998): Expanding Dendritic Cells In Vivo Enhances the Induction of Oral Tolerance. In: *The Journal of Immunology* (160), S. 5815–5825.

Werfel, Thomas; Morita, Akimichi; Grewe, Markus; Renz, Harald; Wahn, Ulrich; Krutmann, Jean; Kapp, Alexander (1996): Allergen Specificity of Skin-Infiltrating T Cells Is Not Restricted to a Type-2 Cytokine Pattern in Chronic Skin Lesions of Atopic Dermatitis. In: *J Invest Dermatol* 107 (6), S. 871–876. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12331164.

Werfel, Thomas; Heratizadeh, Annice; Niebuhr, Margarete; Kapp, Alexander; Roesner, Lennart Matthias; Karch, Annika; Erpenbeck, Veit J.; Losche, Christian; Jung, Thomas; Krug, Norbert; Badorrek, Philipp; Hohlfeld, Jens M. (2015): Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* (136) S. 96–103. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.015

Wiedmann, B.; Sakai, H.; Davis, T. A.; Wiedmann, M. (1994): A protein complex required for signal-sequence-specific sorting and translocation. In: *Nature* 370 (6489), S. 434–440. DOI: 10.1038/370434a0.

Wilson, Mark S.; Taylor, Matthew D.; Balic, Adam; Finney, Constance A M; Lamb, Jonathan R.; Maizels, Rick M. (2005): Suppression of allergic airway inflammation by helminth-induced regulatory T cells. In: *J. Exp. Med.* 202 (9), S. 1199–1212. DOI: 10.1084/jem.20042572.

Xie, Shaoping; Sukkar, Maria B.; Issa, Razao; Khorasani, Nadia M.; Chung, Kian Fan (2007): Mechanisms of induction of airway smooth muscle hyperplasia by transforming growth factor-beta. In: *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 293 (1), S. L245-53. DOI: 10.1152/ajplung.00068.2007.

Zani, V. J.; Asou, N.; Jadayel, D.; Heward, J. M.; Shipley, J.; Nacheva, E.; Takasuki, K.; Catovsky, D.; Dyer, M. J. (1996): Molecular cloning of complex chromosomal translocation t(8;14;12)(q24.1;q32.3;q24.1) in a Burkitt lymphoma cell line defines a new gene (BCL7A) with homology to caldesmon. In: *Blood* 86 (8), S. 3124–3135.

Zeller, Sabine; Rhyner, Claudio; Meyer, Norbert; Schmid-Grendelmeier, Peter; Akdis, Cezmi A.; Cramer, Reto (2009): Exploring the repertoire of IgE-binding self-antigens associated with atopic eczema. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 124 (2), S. 278-85, 285.e1-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.015.

Zheng, Tao; Yu, Jinho; Oh, Min Hee; Zhu, Zhou (2011): The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. In: *Allergy Asthma Immunol Res* 3 (2), S. 67–73. DOI: 10.4168/aair.2011.3.2.67.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Einzelne Reaktionsschritte des Immunoassays.....	27
Abbildung 2:	Schwellenwertfestlegung.....	30
Abbildung 3:	Auto-IgE Mittelwerte der Negativkontrollen.....	31
Abbildung 4:	Wiederholbarkeit der Auto-IgE Reaktivität bei erneuter Blutentnahme ...	33
Abbildung 5:	Wiederholbarkeit des Versuchsaufbaus	33
Abbildung 6:	Histogramme der Extinktionswerte.....	34
Abbildung 7:	Vergleich der Auto-IgE Reaktivität gegen Lungen- bzw. Hautproteine.....	35
Abbildung 8:	Auto-IgE Reaktivität in Abhängigkeit des Patientenalters	36
Abbildung 9:	Auto-IgE Reaktivität im Vergleich von „Atopikern“ zu COPD Patienten...	38
Abbildung 10:	Forest Plot: Auto-IgE Reaktivität bei atopischem Ekzem	41
Abbildung 11:	Darstellung der Auto-IgE Reaktivität zur Frage: Hatte Ihr Kind irgendwann einmal Neurodermitis	41
Abbildung 12:	Forest Plot: Auto-IgE Reaktivität bei Asthma bronchiale	43
Abbildung 13:	Darstellung der Auto-IgE Reaktivität zur Frage: Hatte Ihr Kind irgendwann einmal Asthma.....	43
Abbildung 14:	Forest Plot: Auto-IgE Reaktivität bei Rhinokonjunktivitis allergica	45
Abbildung 15:	Darstellung der Auto-IgE Reaktivität zur Frage: Hat ein Arzt bei Ihrem Kinde jemals Heuschnupfen festgestellt	45
Abbildung 16:	Auto-IgE Reaktivität in Bezug zu einer Nahrungsmittelallergie gegen Hühnereiweiß bzw. Kuhmilchprotein	47
Abbildung 17:	Auto-IgE Reaktivität in Bezug zu Hunde- bzw. Katzenkontakt	48
Abbildung 18:	Auto-IgE Reaktivität in Bezug zu einer durchgemachten Pertussis	49
Abbildung 19:	Auto-IgE Reaktivität in Bezug zur Dauer des Abstillens.....	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Instrumente und Laborgeräte.....	18
Tabelle 2:	Verbrauchsmaterial.....	19
Tabelle 3:	Chemikalien und Medien.....	20
Tabelle 4:	Zusammensetzung der Zellkulturmedien.....	22
Tabelle 5:	Zellkultivierung in unterschiedlichen Gefäßen.....	23
Tabelle 6:	Bestandteile des RIPA-Puffers zur Proteinextraktion.....	24
Tabelle 7:	Chemikalien und Lösungen des Immunoassays.....	28
Tabelle 8:	Auswertung des MIRIAM-Fragebogens.....	97
Tabelle 9:	Auswertung des KORA-Fragebogens.....	100

Anhang

Vollständiger Abdruck des MIRIAM-Fragebogens

Vorname: _____ Geburtsdatum: _____ Datum: _____ Männlich 0 weiblich 0

Anamnesebogen (Kinder) aus der MIRIAM Studie

Fragebogen Teil A

Bitte beantworten Sie die Frage dieses Teils möglichst genau und vollständig, indem Sie das Zutreffende ankreuzen bzw. eintragen.

- | | | | |
|-----|--|--|-----------------------------------|
| 1. | Geschlecht des Kindes | Männlich <input type="checkbox"/> | Weiblich <input type="checkbox"/> |
| 2.1 | Wann ist Ihr Kind geboren? | Tag . Monat . Jahr | [] . [] . [] |
| 2.2 | Wo wurde Ihr Kind geboren? | Ort _____ | Land _____ |
| 3.1 | Wie schwer war das Kind bei Geburt? | _____ g | |
| 3.2 | Wie groß war das Kind bei Geburt? | _____ cm | |
| 3.3 | Handelte es sich um eine Frühgeburt? | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| 3.4 | In welcher Schwangerschaftswoche kam das Kind zur Welt? (siehe U-Heft) | _____ Wochen | |
| 4.1 | Wie viele Wochen wurde Ihr Kind gestillt? | _____ Wochen | |
| 4.2 | Wie viele Wochen davon wurde es voll gestillt? | _____ Wochen | |
| 5. | Hatte Ihr Kind in den ersten zwei Lebensjahren eine Operation mit Vollnarkose? | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| 6.1 | Ab welchem Alter besuchte Ihr Kind eine Krippe? (oder wurde wenigstens 10 Stunde /Woche regelmäßig mit mehr als zwei nichtverwandten Kindern betreut?) | Mit einem halben Jahr <input type="checkbox"/> | |
| | | Mit einem Jahr <input type="checkbox"/> | |
| | | Mit zwei Jahren <input type="checkbox"/> | |
| | | Gar nicht <input type="checkbox"/> | |
| 6.2 | Ab welchem Alter besuchte Ihr Kind einen Kindergarten? | Mit drei Jahren <input type="checkbox"/> | |
| | | Mit vier Jahren <input type="checkbox"/> | |
| | | Mit vier Jahren <input type="checkbox"/> | |
| | | Gar nicht <input type="checkbox"/> | |
| 7.1 | Welche Impfungen erhielt Ihr Kind (bitte die Angaben aus dem Impfpass entnehmen): | | |
| | BCG (Tuberkulose)? | Ja <input type="checkbox"/> , erstmals _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| | DPT (Dipht.-Keuchhust.-Wundst.)? | Ja <input type="checkbox"/> , erstmals _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| | DT (Diphtherie-Wundstarrkrampf)? | Ja <input type="checkbox"/> , erstmals _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| | Polio (Kinderlähmung)? | Ja <input type="checkbox"/> , erstmals _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| | Hib (Haemophilus influenzae Typ b) | Ja <input type="checkbox"/> , erstmals _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| | Mumps? | Ja <input type="checkbox"/> , erstmals _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| | Röteln? | Ja <input type="checkbox"/> , erstmals _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| | Masern? | Ja <input type="checkbox"/> , erstmals _____ | Nein <input type="checkbox"/> |

-
- 7.2** Ist oder war Ihr Kind ständig oder zeitweilig von Impfungen befreit? Ja [] Nein []
Wenn **ja**, von welchen? _____
- 7.3** Wurde Ihr Kind in den letzten 4 Wochen geimpft? Ja [] Nein []
- 8.1** Hat ein Arzt bei Ihrem Kind jemals eine der folgenden Krankheiten festgestellt?
- | | | |
|---|-----------------------|----------|
| Herzleiden | Ja [], im Jahr _____ | Nein [] |
| Lungenentzündung? | Ja [], im Jahr _____ | Nein [] |
| Bronchitis? | Ja [], im Jahr _____ | Nein [] |
| Bronchialasthma? | Ja [], im Jahr _____ | Nein [] |
| Pseudokrupp? | Ja [], im Jahr _____ | Nein [] |
| Keuchhusten? | Ja [], im Jahr _____ | Nein [] |
| Windpocken? | Ja [], im Jahr _____ | Nein [] |
| Masern? | Ja [], im Jahr _____ | Nein [] |
| Mumps? | Ja [], im Jahr _____ | Nein [] |
| Scharlach? | Ja [], im Jahr _____ | Nein [] |
| Heuschnupfen? | Ja [], im Jahr _____ | Nein [] |
| Ganzjähriger allergischer Dauerschnupfen? | Ja [], im Jahr _____ | Nein [] |
| Nasennebenhöhlenentzündung? | Ja [], im Jahr _____ | Nein [] |
| Milchschorf? | Ja [], im Jahr _____ | Nein [] |
| Ekzem? | Ja [], im Jahr _____ | Nein [] |
- 8.2** Wenn Ekzem festgestellt wurde: War es eine
Neurodermitis (Atopisches Ekzem, Endogenes Ekzem)? Ja [] Nein []
Kontaktdermatitis (Exogenes Ekzem)? Ja [] Nein []
- 9.** Hat ein Arzt bei Ihrem Kind jemals eine Allergie festgestellt? Ja [] Nein []
Wenn **ja**, war es eine Kuhmilch-Allergie? Ja [] Nein []
Hühnerei-Allergie? Ja [] Nein []
Insektengift-Allergie mit lebensbedrohlicher
Allgemeinreaktion? Ja [] Nein []
Wann wurde eine Allergie zum ersten Mal festgestellt? erstmals _____
- 10.** Hat ein Arzt bei Ihrem Kind jemals sonstige Erkrankungen festgestellt? Ja [] Nein []
Wenn **ja**, welche? _____
- 11.** Wurde Ihr Kind jemals wegen Bronchitis
im Krankenhaus behandelt? Ja [] Nein []
- 12.** Wurde Ihr Kind jemals wegen Pseudokrupp
im Krankenhaus behandelt? Ja [] Nein []
- 13.** Hatte Ihr Kind irgendwann einmal Asthma? Ja [] Nein []
- 14.** Hatte Ihr Kind irgendwann einmal beim Atmen
pfeifende oder fiepende Geräusche im Brustkorb? Ja [] Nein []
- 15.** Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten beim Atmen
pfeifende oder fiepende Geräusche im Brustkorb? Ja [] Nein []

Wenn Sie Frage 14 und/ oder 15 mit JA beantwortet haben:

- 16.1** Wie viele Anfälle von pfeifender oder fiepender Atmung hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten?
- | | |
|---------------------|-----|
| Keinen Anfall | [] |
| 1 bis 3 Anfälle | [] |
| 4 bis 12 Anfälle | [] |
| Mehr als 12 Anfälle | [] |
- 16.2** Wie oft ist Ihr Kind im Durchschnitt in den letzten 12 Monaten wegen pfeifender oder fiepender Atmung aufgewacht?
- | | |
|--|-----|
| Nie deswegen aufgewacht | [] |
| Weniger als eine Nacht pro Woche | [] |
| Eine Nacht oder mehrere Nächte pro Woche | [] |
- 16.3** War die pfeifende oder fiepende Atmung in den letzten 12 Monaten jemals so stark, dass Ihr Kind beim Sprechen schon nach ein oder zwei Worten wieder Luft holen musste? Ja [] Nein []
- 17.** Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten jemals pfeifende oder fiepende Atemgeräusche im Brustkorb während oder nach körperlicher Anstrengung? Ja [] Nein []
- 18.** Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten nachts einen trockenen Reizhusten, obwohl es keine Erkältung oder Bronchitis hatte? Ja [] Nein []
- 19.** Wie oft war Ihr Kind im Lauf der letzten 12 Monate erkältet? Ungefähr [] mal
Gar nicht []
- 20.** Wie oft hatte es in den letzten 12 Monaten eine fieberhafte Erkältungskrankheit? Ungefähr [] mal
Gar nicht []
- 21.** Wie oft erkrankte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten an einer eitrigen Mandelentzündung? Ungefähr [] mal
Gar nicht []
- 22.1** Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten folgende Beschwerden:
- | | |
|---|--------------------|
| Häufig gerötete oder juckende Augen
(nicht durch gechlortes Schwimmbadwasser)? | Ja [] Nein [] |
| Niesanfänge? | Ja [] Nein [] |
| Reizhusten? | Ja [] Nein [] |
| Asthma-Anfälle? | Ja [] Nein [] |
| Nesselfieber? | Ja [] Nein [] |
| Schwellungen, z.B. der Augenlider, Lippe, Zunge? | Ja [] Nein [] |
| Häufig eine laufende/verstopfte/juckende Nase
(ohne erkältet zu sein)? | Ja [] Nein [] |
- Wenn solche **Nasenbeschwerden** auftraten:
- 22.1** Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten gleichzeitig mit diesen Nasenbeschwerden juckende oder tränende Augen? Ja [] Nein []
- 22.2** Wann in den letzten 12 Monaten traten die Nasenbeschwerden auf? (Mehrere Antw. möglich)
- | | | | |
|-------------|-----------|---------------|--------------|
| Januar [] | April [] | Juli [] | Oktober [] |
| Februar [] | Mai [] | August [] | November [] |
| März [] | Juni [] | September [] | Dezember [] |
- 22.3** Wie stark war Ihr Kind in den letzten 12 Monaten durch die Nasenbeschwerden in seinen Aktivitäten eingeschränkt?
- | | | | |
|---------------|-----------|-----------------|-----------|
| Gar nicht [] | Wenig [] | Mittelstark [] | Stark [] |
|---------------|-----------|-----------------|-----------|

23.	Hustet Ihr Kind häufig beim Aufstehen oder sonst im Laufe des Tages, ohne erkältet zu sein?	Ja []	Nein []
24.	Würden Sie Ihr Kind als anfällig gegenüber Erkältungskrankheiten bezeichnen?	Ja []	Nein []
25.	Kommt Ihr Kind beim Spielen, Laufen oder Treppensteigen eher bzw. stärker außer Atem als andere, gleichaltrige Kinder?	Ja []	Nein []
26.1	Schläft Ihr Kind häufig mit offenem Mund?	Ja []	Nein []
26.2	Schnarcht es häufig?	Ja []	Nein []
27.1	Erhält Ihr Kind zur Zeit Medikamente?	Ja []	Nein []
	Mittel gegen Husten?	Ja []	Nein []
	Mittel gegen Asthma (einschl. Bronchialsprays)?	Ja []	Nein []
	Vitaminpräparate?	Ja []	Nein []
27.2	Erhält Ihr Kind zur Zeit weitere Medikamente?	Ja []	Nein []
	Wenn ja , welche? _____		
27.3	Erhält Ihr Kind ständig Medikamente?	Ja []	Nein []
	Wenn ja , welche? _____		
28.	Hatte Ihr Kind irgendwann einmal einen juckenden Hautausschlag, der stärker oder schwächer über mindestens 6 Monate auftrat?	Ja []	Nein []
	Wenn ja , trat dieser juckende Hautausschlag bei Ihrem Kind Irgendwann einmal an einer der folgenden Körperstellen auf: In der Ellenbeuge oder Kniekehlen an den Hand- oder Fußgelenken, im Gesicht, am Hals?	Ja []	Nein []
	in welchem Alter trat bei Ihrem Kind dieser juckende Hautausschlag zum erstem Mal auf?		
	Vor dem 2. Lebensjahr	Ja []	Nein []
	Im 2. bis 4. Lebensjahr	Ja []	Nein []
	Nach dem 4. Lebensjahr	Ja []	Nein []
29.	Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten einen juckenden Hautausschlag, der stärker oder schwächer über mindestens 6 Monate auftrat?	Ja []	Nein []
	Wenn ja , ist dieser juckende Hautausschlag bei Ihrem Kind in den letzten 12 Monaten jemals vollständig verschwunden?	Ja []	Nein []
	wie oft ist Ihr Kind im Durchschnitt in den letzten 12 Monaten wegen dieses juckende Hautausschlages nachts aufgewacht?		
	Nie deswegen aufgewacht		[]
	Weniger als eine Nacht pro Woche		[]
	Eine Nacht oder mehrere Nächte pro Woche		[]
30.	Hatte Ihr Kind irgendwann einmal Neurodermitis (Atopisches Ekzem, Endogenes Ekzem)?	Ja []	Nein []
31.	Besteht/bestand		
	eine Allergie bei des Kindes		
	Vater?	Ja []	Nein []
	Mutter?	Ja []	Nein []
	Geschwister/n?	Ja []	Nein []
	keine Geschwister		[]
	ein Ekzem/ Neurodermitis		
	Vater?	Ja []	Nein []
	Mutter?	Ja []	Nein []
	Geschwister/n?	Ja []	Nein []

-
- 31.1** Besteht / bestand
- | | | | |
|-----------------------------|-------------------|--------|----------|
| Heuschnupfen bei des Kindes | Vater? | Ja [] | Nein [] |
| | Mutter? | Ja [] | Nein [] |
| | Geschwister/n? | Ja [] | Nein [] |
| | keine Geschwister | | [] |
| Asthma bei des Kindes | Vater? | Ja [] | Nein [] |
| | Mutter? | Ja [] | Nein [] |
| | Geschwister/n? | Ja [] | Nein [] |
| | keine Geschwister | | [] |
- 31.2** Besteht/bestand eine Neigung zu Erkältungskrankheiten
- | | | |
|---|--------|----------|
| bei dem Vater des Kindes? | Ja [] | Nein [] |
| bei der Mutter des Kindes? | Ja [] | Nein [] |
| bei einem / mehrere/n Geschwister/n des Kindes? | Ja [] | Nein [] |
| keine Geschwister | | [] |
- 32.** Wie viele Personen schlafen mit Ihrem Kind zusammen in einem Raum (dieses Kind nicht mitgezählt)? _____ Personen
- 33.1** Wie viele ältere Geschwister hat Ihr Kind? _____ (Anzahl bitte
- 33.2** Wie viele jüngere Geschwister hat Ihr Kind? _____ eintragen)
- 34.** Enthält das Schlafzimmer Ihres Kindes
- | | | |
|------------------------------|--------|----------|
| Teppichboden? | Ja [] | Nein [] |
| Teppich? | Ja [] | Nein [] |
| Tierfell? | Ja [] | Nein [] |
| Federbett? | Ja [] | Nein [] |
| Rosshaar-/Federkernmatratze? | Ja [] | Nein [] |
| Möbel aus Spanplatten? | Ja [] | Nein [] |
- 35.1** Hat Ihr Kind häufig /regelmäßig Kontakt mit folgenden Tieren:
- | | | |
|---------------------------------|--------|----------|
| Hund? | Ja [] | Nein [] |
| Katze? | Ja [] | Nein [] |
| Vogel? | Ja [] | Nein [] |
| Meerschweinchen/ Hamster/ Maus? | Ja [] | Nein [] |
| Pferd? | Ja [] | Nein [] |
| Kaninchen? | Ja [] | Nein [] |
| Fisch/ Wasserschildkröte? | Ja [] | Nein [] |
- 35.2** Hat es Kontakt mit sonstigen Tieren? Ja [] Nein []
Wenn **ja**, mit welchen? _____
- 36.** Haben Sie wegen einer Allergie des Kindes Wohnungsausstattung oder Tierhaltung verändert? Ja [] Nein []
- 36.1** Wenn **ja**, welche Maßnahmen haben Sie durchgeführt und wann?
- | | | |
|---|----------------------|----------|
| Federbett des Kindes durch andere Bettdecke ersetzt | Ja [], im Jahr ____ | Nein [] |
| Teppichboden durch wischbaren Boden ersetzt | Ja [], im Jahr ____ | Nein [] |
| Katze abgeschafft | Ja [], im Jahr ____ | Nein [] |
| andere Maßnahmen durchgeführt | Ja [], im Jahr ____ | Nein [] |
- 37.** Wie viele Stunden hält Ihr Kind durchschnittlich am Tag in Räumen auf, in denen geraucht wird? _____ Stunden/Tag

- 38.** Wir in der Wohnung, in der das Kind jetzt lebt, geraucht? Ja [] Nein []
 Wenn **ja**, wie viele Zigaretten? _____ Zigaretten/ Tag
 Zigarren? _____ Zigarren/ Tag
 Pfeifen durchschnittlich pro Tag? _____ Pfeifen/ Tag
 Wenn **ja**, wer raucht in dieser Wohnung:
 Vater Ja [] Nein []
 Mutter Ja [] Nein []
 wie viele anderen Personen? _____ (Anzahl eintragen)
- 39.** Wurde in der Wohnung geraucht, in der sich Ihr Kind während der ersten drei Lebensjahre überwiegend aufhielt? Ja [] Nein []
- 40.** Hat die Mutter des Kindes während der Schwangerschaft geraucht? Ja [] Nein []
- 41.1** Welchen Schulabschluss haben die Eltern des Kindes? Mutter Vater
 weniger als 9 Schuljahre [] []
 Volksschulabschluss/ Hauptschule mit der 9. Klasse [] []
 Sekundarabschluss I:
 Hauptschulabschluss mit der Klasse 10A [] []
 Fachoberschulreife (Hauptschulabschluss mit der Klasse 10B) [] []
 Sekundarabschluss II:
 Realschulabschluss [] []
 Abitur [] []
 nicht bekannt [] []
- 41.2** Welchen Ausbildungsabschluss haben die Eltern des Kindes Mutter Vater
 keine Lehre / Ausbildung [] []
 Abschluss einer Lehre / Ausbildung [] []
 Fachhochschulabschluss/ Universitätsabschluss [] []
 nicht bekannt [] []
- 42.** Wie sind die Eltern des Kindes berufstätig? Mutter Vater
 vollbeschäftigt [] []
 teilbeschäftigt [] []
 nicht berufstätig [] []
 arbeitslos, in Kurzarbeit, ABM [] []
- 43.** Nationalität der Mutter? des Vaters?
 Deutsch [] Griechisch [] Deutsch [] Griechisch []
 Italienisch [] Polnisch [] Italienisch [] Polnisch []
 Türkisch [] andere _____ Türkisch [] andere _____
- 44.** Ist/Sind Vater und/oder Mutter des Kindes gegenwärtig beruflich belastet durch
 Blei? Ja [] Nein []
 Cadmium? Ja [] Nein []
 Quecksilber? Ja [] Nein []
- 45.** Wohnt Ihr Kind unter seiner jetzigen Anschrift länger als 2 Jahre? Ja [] Nein []
 Wenn **nein**, lag seine vorige Wohnung weiter als ½ Stunde Fußweg von der jetzigen entfernt? Ja [] Nein []
 lag die vorige Wohnung Ihres Kindes in einem Industriegebiet? Ja [] Nein []

- | | | | |
|-------------|---|--------|----------------|
| | einem städtischen Ballungsgebiet? | Ja [] | Nein [] |
| | einer Mittel-/Kleinstadt? | Ja [] | Nein [] |
| | einem Dorf? | Ja [] | Nein [] |
| | Seit wann wohnt Ihr Kind am jetzigen Wohnort? | seit | _____ |
| 46. | Wie lange hält sich Ihr Kind werktags nicht unter seiner Wohnadresse auf? | | |
| | Weniger als 3 Stunden | [] | |
| | 3 bis 6 Stunden | [] | |
| | Mehr als 6 Stunden | [] | |
| 47. | Ist Ihr Kind mehr als 1 Stunde täglich im Freien – zu Fuß oder mit dem Rad – Kraftfahrzeugabgasen ausgesetzt? | Ja [] | Nein [] |
| 48. | Aus welcher Zeit stammt das Wohnhaus, in dem Ihr Kind wohnt? | | |
| | Aus der Vorkriegszeit | [] | |
| | Aus den Jahren des 2. Weltkrieges | [] | |
| | Aus den ersten Nachkriegsjahren | [] | |
| | Aus den 50er Jahren | [] | |
| | Aus den 60er Jahren | [] | |
| | Aus den 70er / 80er Jahren | [] | |
| | Nach 1989 erbaut | [] | |
| 49. | Bestehen die Wasserleitungen dieses Hauses aus Bleirohren? | Ja [] | Nein [] |
| | Nicht bekannt | [] | |
| 50. | In welcher Etage liegt die Wohnung, in der das Kind lebt? | _____ | Etage |
| 51. | Wie viele Quadratmeter misst Ihr Wohnung etwa? | _____ | m ² |
| 52. | Wie viele Personen leben in dieser Wohnung? | _____ | Personen |
| 53.1 | Wie wird die Wohnung, in der Ihr Kind jetzt lebt, überwiegend beheizt? | | |
| | Durch Fernheizung | [] | |
| | Zentralheizung | [] | |
| | Andere Etagen. / Einzelraumheizung | [] | |
| 53.2 | Falls diese Wohnung keiner Fernheizung angeschlossen ist: Womit wird überwiegend geheizt? | | |
| | Mit Koks/Kohle/Briketts | [] | |
| | Gas | [] | |
| | Öl | [] | |
| | Strom | [] | |
| | Sonstigem: _____ | | |
| 53.3 | Ist ein Schornstein dieser Wohnung undicht? | Ja [] | Nein [] |
| | Nicht bekannt | [] | |
| 54.1 | Wird in Ihrer Wohnung Gas zum Kochen benutzt? | Ja [] | Nein [] |
| | Wenn ja, gibt es einen gesonderten Abzug (keine bloße Umluftfilterung!) für den Kochherd? | Ja [] | Nein [] |
| 54.2 | Wird in Ihrer Wohnung Gas zum Warmwasserbereiten (mittels Boiler/Durchlauferhitzer) benutzt? | Ja [] | Nein [] |
| | Wenn ja, gibt es einen gesonderten Abzug (keine bloße Umluftfilterung!) für den Warmwasserbereiter? | Ja [] | Nein [] |

55. Würden Sie diese Wohnung als feucht bezeichnen? Ja Nein
 Wenn ja, bildet sich beständig Kondenswasser an den Fenstern? Ja Nein
 tritt Schimmelpilzbildung an
 Decke /Wand /Boden/ Mobiliar auf? Ja Nein
56. Ist diese Wohnung mit Isolierglasfenstern (z.B. Thermopane) ausgestattet? Ja Nein
57. Wie weit liegt Ihre Wohnung (Luftlinie) von einer verkehrsreichen Straße (Berufs-/ Durchgangsverkehr) entfernt?
 Weniger als 10 Meter
 10 bis 50 Meter
 Mehr als 50 Meter
58. Wie weit liegt der Kindergarten (Luftlinie) von einer verkehrsreichen Straße (Berufs-/ Durchgangsverkehr) entfernt?
 Weniger als 10 Meter
 10 bis 50 Meter
 Mehr als 50 Meter
59. Wer hat den Fragebogen ausgefüllt? Mutter
 Vater
 Eine andere Person

Fragebogen Teil B

Teil B des Bogens wird bei der Untersuchung ausgefüllt!

60. Untersuchungsdatum . . 2000
 Tag Monat Jahr
- 61.1 Körpergröße/ -höhe _____ cm
- 61.2 Körpergewicht/ -masse _____ , _____ kg
62. Anzahl Amalgamfüllungen _____
- 63.1 Erkältung mit Husten am Untersuchungstag Ja Nein
- 63.2 Erkältung mit Schnupfen am Untersuchungstag Ja Nein
64. Fieber in den letzten 8 Tagen? Ja Nein
65. Tonsillen entfernt? Ja Nein
66. Polypen entfernt? Ja Nein
67. Wurmbefall des Kindes jemals? Ja Nein
68. Lag der Impfpass vor? Ja Nein

Vollständiger Abdruck des KORA-Fragebogens

Patientenname: _____

Datum: _____

Geburtsdatum: _____

Männlich 0 weiblich 0

Anamnesebogen (Erwachsene) aus der KORA Studie

Medizinische Fragen:

1. Hat jemals ein Arzt eine der folgenden Erkrankungen bei Ihnen festgestellt?

Urtikaria, Nesselfieber	Ja []	Nein []
Psoriasis, Schuppenflechte	Ja []	Nein []
Migräne	Ja []	Nein []
Krebs	Ja []	Nein []
Wenn ja, welche? _____		

2. Hatten Sie irgendwann einmal einen juckenden Hautausschlag, der stärker oder schwächer über mindestens 6 Monaten auftrat?

	Ja []	Nein []
--	--------	----------

Wenn nein, bitte weiter -> Frage 4

Wenn ja,
3. Trat dieser Hautausschlag auch in den letzten 12 Monaten auf?

	Ja []	Nein []
--	--------	----------

Wenn nein, bitte weiter -> Frage 4

Wenn ja,
- 3.1 Trat dieser juckende Hautausschlag irgendwann einmal an einer der folgenden Stellen auf

Kniekehlen oder Ellenbeugen	Ja []	Nein []
Hand- oder Fußgelenke	Ja []	Nein []
Hals oder Gesicht	Ja []	Nein []
- 3.2 Ist dieser juckende Hautausschlag in den letzten 12 Monaten jemals vollständig verschwunden?

	Ja []	Nein []
--	--------	----------
- 3.3. Wie oft sind Sie im Durchschnitt in den letzten 12 Monaten wegen dieses juckenden Hautausschlages nachts aufgewacht?

[] eine Nacht und mehr pro Woche	
[] weniger als eine Nacht pro Woche	
[] nie in den letzten 12 Monaten	
4. Hatten Sie irgendwann einmal Neurodermitis (Atopisches/endogenes Ekzem)?

Wenn nein, bitte weiter -> Frage 5

Wenn ja,
- 4.1 Wurde die Neurodermitis/ das atopische Ekzem von einem Arzt diagnostiziert?

	Ja []	Nein []
--	--------	----------
- 4.2 Ist die Neurodermitis/ das atopische Ekzem abgeheilt?

	Ja []	Nein []
--	--------	----------
- 4.3 Wie viele Jahre besteht/bestand die Neurodermitis/das atopische Ekzem

	[] [] Jahre
--	---------------

4.4 Wie alt waren Sie, als die Neurodermitis/ das atopische Ekzem das erste Mal auftrat?
[] [] Jahre

4.5 Wie oft kommt/kam es durchschnittlich zu Schüben der Neurodermitis/ des atopischen Ekzems pro Jahr?
[] [] Schübe pro Jahr

Haben Sie Veränderung (Verbesserung oder Verschlechterung) der Neurodermitis/des atopischen Ekzems bemerkt:

4.6 – in bestimmten Monaten/ Jahreszeiten? Ja [] Nein []

4.6.1 Wenn ja, in welchen Monaten?

	Verbesserung	Verschlechterung
Januar	[]	[]
Februar	[]	[]
März	[]	[]
April	[]	[]
Mai	[]	[]
Juni	[]	[]
Juli	[]	[]
August	[]	[]
September	[]	[]
Oktober	[]	[]
November	[]	[]
Dezember	[]	[]

4.7 – zu bestimmten Tages- oder Wochenzeiten? Ja [] Nein []

4.7.1 Wenn ja, wann?

	Verbesserung	Verschlechterung
während der Arbeit	[]	[]
tagsüber	[]	[]
abends	[]	[]
am Wochenende	[]	[]
im Urlaub	[]	[]

4.8 – in bestimmten Stimmungslagen? Ja [] Nein []

4.8.1 Wenn ja, wann?

	Verbesserung	Verschlechterung
in Stresssituationen	[]	[]
in Konfliktsituationen	[]	[]
in Entspannungsphasen	[]	[]

4.9 in Zusammenhang mit Nahrungsmitteln? Ja [] Nein []

4.9.1 Wenn ja, durch welche?

	Verbesserung	Verschlechterung
Milch und Milchprodukte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ei und Eiprodukte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mehl und Mehlspeisen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Soja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fisch/ Meeresfrüchte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fleisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tomaten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
anderes Gemüse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zitrusfrüchte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
andere Früchte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nüsse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kräuter/ Gewürze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wein/Sekt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zucker	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Farb- und Konservierungsstoffe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
andere: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4.10 – in Zusammenhang mit Kleidung?**4.10.1** Wenn ja, durch welche?

	Verbesserung	Verschlechterung
Wolle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Baumwolle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leinen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leder	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kunstfasern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
andere: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4.11 Wer hat Sie wegen der Neurodermitis / des atopischen Ekzems behandelt? (Mehrfachnennung möglich)

Hausarzt	<input type="checkbox"/>
Hautarzt	<input type="checkbox"/>
Heilpraktiker	<input type="checkbox"/>
Selbst	<input type="checkbox"/>
andere: _____	<input type="checkbox"/>

4.12 Wie wurden Sie wegen der Neurodermitis/ des atopischen Ekzems behandelt (Mehrfachnennung möglich) und mit welchem Erfolg?

	Behandelt		Erfolg		
	ja	nein	gut	mäßig	kein
Pflegende Cremes/Salben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ölbäder	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teerhaltige Cremes/Salben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kortisonhaltige Cremes/Salben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
juckreizlindernde Tabletten/Spritzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<hr/>					
(UV) Lichtbehandlung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypo-Desensibilisierung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klimatherapie (Meer, Gebirge)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Psychosomatische Behandlung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Homöopathische Behandlung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alternative Verfahren (z.B. Eigenblut, Elektroakupunktur):					
<hr/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Andere: <hr/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gar nicht behandelt worden	<input type="checkbox"/>				

4.13. Sind Sie wegen der Hauterkrankung jemals in stationärer Behandlung gewesen?

Ja Nein

Wenn ja, wie oft?

einmal mehrmals

5. Gibt es Stoffe, die bei Ihnen an der Haut Unverträglichkeiten (Juckreiz, Rötung, Ekzem, Quaddeln etc.) auslösen?

Ja Nein Weiß nicht

5.1. Wenn ja, um welche Stoffe handelt es sich?

Modeschmuck Ja Nein

Berufsstoffe: Ja Nein

Parfum/Duftstoffhaltige Präparate Ja Nein

Latex/ Gummihaltige Produkte Ja Nein

Andere: Ja Nein

bestimmte Kleidung Ja Nein

5.2. Wenn Sie bestimmte Kleidung nicht vertragen, um welche Materialien handelt es sich?

Baumwolle

Wolle

Seide

Leder

Leinen

Felle/ Pelze

Synthetik

Mischfaser

6. Hatten Sie irgendwann einmal Niesanfalle oder eine laufende, verstopfte oder juckende Nase, obwohl Sie nicht erkältet waren? Ja [] Nein []
Wenn nein, bitte weiter -> Frage 8
7. Hatten Sie in den letzten 12 Monaten Niesanfalle oder eine laufende, verstopfte oder juckende Nase, obwohl Sie nicht erkältet waren? Ja [] Nein []
Wenn nein, bitte weiter -> Frage 8
 Wenn ja,
- 7.1. Hatten Sie in den letzten 12 Monaten gleichzeitig mit diesen Nasenbeschwerden auch juckende oder tränende Augen? Ja [] Nein []
- 7.2. Wann in den letzten 12 Monaten traten die Nasenbeschwerden auf? (Mehrere Antworten sind möglich)
- | | |
|-----------|-----|
| Januar | [] |
| Februar | [] |
| März | [] |
| April | [] |
| Mai | [] |
| Juni | [] |
| Juli | [] |
| August | [] |
| September | [] |
| Oktober | [] |
| November | [] |
| Dezember | [] |
- 7.3. Wie stark haben Sie die Nasenbeschwerden in den letzten 12 Monaten bei Ihren Aktivitäten eingeschränkt?
- | | |
|-------------|-----|
| gar nicht | [] |
| wenig | [] |
| mittelstark | [] |
| stark | [] |
8. Hatten Sie irgendwann einmal Heuschnupfen Ja [] Nein []
Wenn nein, bitte weiter -> Frage 9
 Wenn ja
- 8.1. Wurde der Heuschnupfen von einem Arzt diagnostiziert? Ja [] Nein []
- 8.2. Wie alt waren Sie, als der Heuschnupfen das erste Mal auftrat? [] [] Jahre
- 8.3. Wie haben sich die Beschwerden im Laufe der Zeit im Laufe der Zeit verändert?
- | | |
|------------------|-----|
| eher zugenommen | [] |
| eher abgenommen | [] |
| gleich geblieben | [] |

8.4 Wie wurden Sie wegen des Heuschnupfens behandelt (Mehrfachnennungen möglich) und mit welchem Erfolg?

	Behandelt		Erfolg		
	ja	nein	gut	mäßig	kein
Nasentropfen/ Augentropfen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antiallergische Medikamente zum Einnehmen (z.B. Antihistaminika)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypo-Desensibilisierung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
wenn ja, über wie viele Jahre wurde die Behandlung durchgeführt?				<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Jahre	
Homöopathische Behandlung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alternative Verfahren (z.B. Eigenblut, Elektroakupunktur):					
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gar nicht behandelt worden	<input type="checkbox"/>				

9. Hatten Sie irgendwann einmal beim Atmen pfeifende oder keuchende Geräusche im Brustkorb? Ja Nein

Wenn nein, bitte weiter -> Frage 11

10. Hatten Sie in den letzten 12 Monaten beim Atmen pfeifende oder keuchende Geräusche im Brustkorb? Ja Nein

Wenn nein, bitte weiter -> Frage 11

Wenn ja,

10.1 Wie viele Anfälle von pfeifender oder keuchender Atmung hatten Sie in den letzten 12 Monaten?

- keinen Anfall
- 1 – 3 Anfälle
- 4 – 12 Anfälle
- mehr als 12 Anfälle

10.2 Wie oft sind Sie im Durchschnitt in den letzten 12 Monaten wegen pfeifender oder keuchender Atmung aufgewacht?

- nie deswegen aufgewacht
- weniger als eine Nacht pro Woche
- eine oder mehrere Nächte pro Woche

10.3 Haben Sie wegen pfeifender oder keuchender Atmung in den letzten 12 Monaten schon einmal so schlecht Luft gekriegt, dass Sie beim Reden schon nach ein oder zwei Worten wieder Luft holen mussten? Ja Nein

11. Hatten Sie in den letzten 12 Monaten pfeifende oder keuchende Atemgeräusche im Brustkorb während oder nach körperlicher Anstrengung Ja Nein

-
- 12.** Hatten Sie in den letzten 12 Monaten jemals nachts einen trockenen Reizhusten, obwohl Sie keine Erkältung oder Bronchitis hatten? Ja Nein
- 13.** Hatten Sie irgendwann einmal Asthma? Ja Nein
Wenn **nein**, bitte weiter -> Frage 14
 Wenn **ja**,
- 13.1.** Wurde das Asthma von einem Arzt diagnostiziert? Ja Nein
- 13.2.** Wie alt waren Sie, als das Asthma das erste Mal auftrat? [] [] Jahre
- 13.3.** Wie haben sich die Beschwerden im Laufe der Zeit verändert?
 eher zugenommen
 eher abgenommen
 gleich geblieben
- 13.4.** Waren Sie wegen des Asthmas jemals in stationärer Behandlung gewesen?
 Ja Nein
 Wenn ja, wie oft? einmal mehrmals
- 14.** Wurde bei Ihnen bereits ein Allergietest durchgeführt? Ja Nein
Wenn **nein**, bitte weiter -> Frage 15
 Wenn **ja**,
- 14.1** Was für ein Test war dies?
 Pricktest (Tropfen von Allergenlösungen werden auf die Haut getropft und die Haut leicht angeritzt) Ja Nein
 Intrakutantest (Allergenlösung wird in die Haut gespritzt) Ja Nein
 Test im Blut (z.B. RAST) Ja Nein
 Epikutantest (Testpflaster werden auf den Rücken aufgeklebt und nach 2 bzw. 3 Tagen abgelesen) Ja Nein
 Anderer Test (Kinesiologie, Pendeln, Elektroakupunktur, Bioresonanz, etc.)
 _____ Ja Nein
- 14.2.** Wurde durch diese Tests eine Allergie festgestellt? Ja Nein Weiß nicht
 Wenn ja, auf
 Pollen (Bäume, Gräser)
 Tierhaare
 Hausstaub (Milben)
 Nahrungsmittel
 Kontaktallergene
 Insektengifte
 andere: _____

15. Gibt es Nahrungsmittel auf die Sie allergisch reagieren? Ja Nein Weiß nicht

15.1. Wenn ja,

Auf welche Nahrungsmittel und wie reagieren Sie?

1 = Kribbeln, Juckreiz, Schwellung im Lippen-, Gaumen-, oder Rachenbereich

2 = Magen-Darmbeschwerden (Schmerzen, Durchfall)

3 = Hautrötung, Juckreiz, Hautausschlag oder Nesselsucht

4 = Atemnot, Asthmaanfall oder Kreislaufstörung

	1	2	3	4
Milch und Milchprodukte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ei und Eiprodukte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mehl und Mehlspeisen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fisch/ Meeresfrüchte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fleisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tomaten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
anderes Gemüse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zitrusfrüchte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Steinobst (Pfirsich u.a.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kernobst (Apfel u.a.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
andere Früchte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erdnuss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
andere Nüsse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Soja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kräuter/ Gewürze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wein/Sekt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zucker	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Farb- und Konservierungsstoffe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
andere: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Fragen zu Medikamenten

16. Haben Sie schon einmal eines der folgenden Medikamente bekommen?

Lokalanästhetika (örtliche Betäubungsmittel) nein ja, wenn ja, wie oft Mal

Kontrastmittel bei Röntgenuntersuchung nein ja, wenn ja, wie oft Mal

Medikamente im Rahmen einer Vollnarkose nein ja, wenn ja, wie oft Mal

16.1. Wie häufig haben Sie in den letzten 12 Monaten folgende Medikamente genommen?

ca. 1x/Woche ca. 1x/Monate seltener öfter nie

Schmerz- und Grippemittel:

Antibiotika:

Penicillin

andere _____

Kortisonhaltige Medikamente:

17. Reagieren Sie überempfindlich auf Medikamente? Ja [] Nein [] Weiß nicht []
Wenn nein, bitte weiter -> Frage 18
- 17.1. Wenn **ja**, gegenüber welchen?
- | | |
|--|-----|
| Penicillin | [] |
| andere Antibiotika | [] |
| Schmerz-, Grippe- oder Rheumamittel | [] |
| Kontrastmittel (bei entsprechenden Untersuchungen) | [] |
| örtliche Betäubungsmittel | [] |
| Narkosemittel (Vollnarkose) | [] |
| andere: _____ | [] |
- 17.2. Wie wurde das Medikament verabreicht?
- | | |
|--|-----|
| als Tabletten/Kapsel/Dragee/Brausetablette | [] |
| Zäpfchen | [] |
| Spritze in die Vene, Infusion | [] |
| Spritze in den Muskel | [] |
| anders: _____ | [] |
- 17.3. Wie äußert sich die Überempfindlichkeit?
- | | | |
|-------------------------------------|--------|----------|
| Juckreiz, Rötung oder Hautausschlag | Ja [] | Nein [] |
| Nesselsucht, Urtikaria | Ja [] | Nein [] |
| (Gesichts-) Schwellung | Ja [] | Nein [] |
| Magen-Darm-Symptome | Ja [] | Nein [] |
| Atemnot | Ja [] | Nein [] |
| Kreislaufstörung | Ja [] | Nein [] |
| Bewusstlosigkeit | Ja [] | Nein [] |
| anders: _____ | Ja [] | Nein [] |
- 17.4. Wann traten die Symptome auf? (Gerechnet ab Einnahme/Verabreichung des Medikaments; wenn ein Medikament über mehrere Tage genommen, wurde, ab der ersten Einnahme)
- | | |
|---|-----|
| Innerhalb einer halben Stunde | [] |
| Zwischen einer halben Stunde und zwei Tagen | [] |
| Nach zwei Tagen oder später | [] |
| Weiß nicht | [] |
18. Besteht eine Überempfindlichkeit auf Insektenstiche? Ja [] Nein []
- 18.1. Wenn **ja**, gegen welchen Insekten und wie äußert sich die Überempfindlichkeit?
- | | | |
|-----------------------|--|---|
| | starke Reaktion
an der Einstichstelle | Schockzeichen, wie Atemnot
Kreislaufstörung oder Haut-
ausschlag am ganzen Körper |
| gegen Bienen | [] | [] |
| gegen Wespen | [] | [] |
| gegen andere Insekten | [] | [] |

Fragen nur für Frauen

- 19.** Sind Sie zur Zeit schwanger? Ja Nein Weiß nicht
- 19.1** Wenn ja, in welcher Woche oder welchem Monat (bitte nur eine Angabe)?
 Woche
 Monat
- 20.** Wie oft waren Sie schwanger? Schwangerschaften
- 21.** Wie viele Lebendgeburten hatte Sie? Lebendgeburten
- 22.** Nehmen Sie zur Zeit eine Antibabypille ein? Ja Nein
- 22.1.** Wenn ja,
Seit wie vielen Jahren nehmen Sie die Pille ein? Jahre
- 23.** Haben Sie jemals die Pillen eingenommen? Ja Nein
- 23.1.** Wenn ja,
Wie viele Jahre haben Sie die Pille eingenommen? Jahre
- 23.2.** Wann haben Sie aufgehört die Pille zu nehmen?
 Innerhalb der letzten 12 Monate
 Vor Jahren
- 22.** Haben Sie noch Regelblutungen? Ja Nein
- 22.1.** Wenn ja,
Sind jemals Störungen der Regelblutung aufgetreten? Ja Nein
- 22.2.** Wenn ja,
welcher Art waren diese Störungen? (Mehrfachnennungen möglich)
- | | | |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| übermäßig starke Blutung (Hypermenorrhoe) | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| übermäßig schmerzende Blutung (Dysmenorrhoe) | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| übermäßig lange Blutung bzw. Zwischenblutungen | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| anderes: _____ | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
- 22.3.** Wenn nein:
Mit wie viel Jahren hörten die Regelblutungen auf? Jahren
- 24.** Nehmen Sie zur Zeit Hormonpräparate (Pflaster, Tabletten, Spritzen)?
 – außer Antibabypille– Ja Nein
- 24.1.** Wenn ja,
Welche Präparate sind dies? _____
- 24.2.** Seit wie vielen Jahren nehmen Sie diese Präparate? seit Jahren

-
25. Sind Sie bereits am Unterleib operiert/ chirurgisch behandelt worden? Ja Nein
- 25.1. Wenn ja, welcher Art war die Operation? _____
26. Rauchen Sie? Ja Nein
- 26.1. Wenn ja
Seit wann? Jahren
- 26.2. Wie viel? Zigaretten/Tag
- 26.3. Haben Sie früher geraucht? Ja Nein
- 26.4. Wenn ja,
Seit wann rauchen Sie nicht mehr? Jahren
27. Welche Medikamente nehmen Sie zur Zeit ein?

- 28.1. Sind Sie noch berufstätig? Ja Nein
- 28.2. Gelernter Beruf? _____
- 28.3. Ausgeübter Beruf? _____
- 28.4. Sind Sie zur Zeit „arbeitsunfähig geschrieben“? Ja Nein
- 28.5. Wenn ja,
Seit wann? Wochen
- 28.6. Wie lange waren Sie in den letzten 12 Monaten arbeitsunfähig
geschrieben? Wochen
- 28.7. Nehmen Ihre Beschwerden während der Arbeit zu? Ja Nein
- 28.8. Bei welcher Tätigkeit? _____
29. Anerkannte Berufserkrankungen? Ja Nein
30. Rentenantrag gestellt? Ja Nein
31. Schwerbehindertenausweis? Ja Nein

Umweltmedizinischer Fragebogen (basierend auf KORA C)

Geburtsdatum: _____ männlich weiblich

Um mögliche Risikofaktoren allergischen Erkrankungen weiter erforschen zu können, bitten wir Sie die folgenden Fragen möglichst genau zu beantworten. Wenn Sie Anmerkungen oder Fragen haben, wenden Sie sich bitte an den ärztlichen Mitarbeiter, der Ihnen den Fragebogen vorgelegt hat. Ihre Angaben werden nur in anonymisierter Form ausgewertet und unterliegen selbstverständlich den datenschutzrechtlichen Bestimmungen. Für Ihre Mitarbeit danken wir Ihnen herzlich.

Angaben zur Familien- und Wohnsituation

- 1.** Haben Sie Geschwister? Ja Nein
- 1.1** Wenn ja, wie viele Geschwister haben Sie?
- 1.2** Wie viele Geschwister sind
 ältere Schwester/n ältere Brüder
 jüngere Schwester/n jüngere Brüder
- 2.** In welcher Art von Haus wohnen Sie?
 freistehendes Familienhaus
 Doppelhaushälfte/ Reihenhaus
 Mehrfamilienhaus (bis zur 3 Stockwerken)
 Hochhaus/ Wohnblock (mehr als 3 Stockwerken)
 Anderes: _____
- 2.1** Seit wie vielen Jahren wohnen Sie in diesem Haus? Jahren
- 3.** Aus welcher Zeit stammt das Haus, in dem Sie wohnen?
 Vorkriegszeit
 erste Nachkriegsjahre
 50/60er Jahre
 70/80er Jahre
 90er Jahre /Neubau
- 4.** Wie viele Quadratmeter Wohnfläche hat Ihr/e Wohnung /Haus etwa? m²
- 4.1.** bei Wohnung
 In welcher Etage liegt die Wohnung? Etage
- 5.** Wie viele Personen leben in der Wohnung? Personen
- 6.** Bestehen die Wasserleitungen des Wohnhauses aus Bleirohren?
 Ja Nein Nicht bekannt

-
7. Welche der genannten Dinge befinden sich in dem Zimmer, in dem Sie schlafen?
- | | | |
|-------------------------|--------|----------|
| Teppichboden | Ja [] | Nein [] |
| Teppich | Ja [] | Nein [] |
| Tierfell | Ja [] | Nein [] |
| Federbett | Ja [] | Nein [] |
| Schafwoldecken, -kissen | Ja [] | Nein [] |
| Rosshaarmatratze | Ja [] | Nein [] |
| Möbel aus Spanplatten | Ja [] | Nein [] |
8. Wie wird Ihre Wohnung beheizt?
- | | | |
|---------------------------------|--------|----------|
| Fernwärme | Ja [] | Nein [] |
| Zentralheizung (Öl, Gas, Strom) | Ja [] | Nein [] |
| Etagen-/ Einzelraumheizung | Ja [] | Nein [] |
| Kamin/ Kachelofen | Ja [] | Nein [] |
| anderes: _____ | Ja [] | Nein [] |
- 8.1. Falls die Wohnung durch eine Etagen- /Einzelraumheizung beheizt wird, womit wird überwiegend geheizt?
- | | | |
|----------------------|--------|----------|
| Koks/ Kohle/Briketts | Ja [] | Nein [] |
| Gas | Ja [] | Nein [] |
| Öl | Ja [] | Nein [] |
| Holz | Ja [] | Nein [] |
| Strom | Ja [] | Nein [] |
| anderes: _____ | Ja [] | Nein [] |
9. Benutzen Sie in Ihrer Wohnung Gas zum Kochen oder Warmwasserbereiter?
- | | | |
|--|--------|----------|
| | Ja [] | Nein [] |
|--|--------|----------|
- Wenn nein, bitte weiter _____ -> Frage 10
- 9.1 Wenn ja, welche Art von Gas verwenden Sie überwiegend
- | | | |
|------------------------|--------|----------|
| Propangas | Ja [] | Nein [] |
| herkömmliches Stadtgas | Ja [] | Nein [] |
| Erdgas | Ja [] | Nein [] |
| anderes: _____ | Ja [] | Nein [] |
- 9.2 Benutzen Sie Gas zum Kochen
- | | | |
|--|--------|----------|
| | Ja [] | Nein [] |
|--|--------|----------|
- Wenn ja, gibt es einen gesonderten Abzug (keine bloße Umluft-Filterung) für den Kochherd?
- | | | |
|--|--------|----------|
| | Ja [] | Nein [] |
|--|--------|----------|
- 9.3 Benutzen Sie Gas zum Warmwasserbereiten (Boiler/ Durchlauferhitzer)?
- | | | |
|--|--------|----------|
| | Ja [] | Nein [] |
|--|--------|----------|
- Wenn ja, gibt es einen gesonderten Abzug (keine bloße Umluft-Filterung) für den Warmwasserbereiter?
- | | | |
|--|--------|----------|
| | Ja [] | Nein [] |
|--|--------|----------|

10. Ist die Wohnung überwiegend mit Isoliergalsfenstern (z.B. Thermopane) ausgestattet?
 Ja Nein Weiß nicht

11. Würden Sie Ihre Wohnung als feucht bezeichnen? Ja Nein

11.1. Wenn ja, Bildet sich beständig Kondenswasser an den Fenstern? Ja Nein

11.2. Tritt Schimmelpilzbildung an Decke, Wand, Boden oder Mobiliar auf? Ja Nein

12. Sind in der Wohnung in den letzten drei Monaten Anstreich- Lackierarbeiten durchgeführt worden? Ja Nein

13. Werden in der Wohnung Tiere gehalten oder haben Sie außerhalb der Wohnung regelmäßigen (mindestens 1 mal pro Woche) Kontakt zu Tieren? Ja Nein

Wenn ja, welche?		und seit wann haben Sie das Tier bzw. Kontakt?
Hund	<input type="checkbox"/>	seit <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Katze	<input type="checkbox"/>	seit <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Meerschweinchen	<input type="checkbox"/>	seit <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Kaninchen, Hase	<input type="checkbox"/>	seit <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Hamster, Maus	<input type="checkbox"/>	seit <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Vögel	<input type="checkbox"/>	seit <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Fische, Schildkröte	<input type="checkbox"/>	seit <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Pferd	<input type="checkbox"/>	seit <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
andere: _____	<input type="checkbox"/>	seit <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

14. Wie weit liegt Ihre Wohnung (Luftlinie) von einer verkehrsreichen Straße (Berufs- oder Durchgangsverkehr) entfernt?
 weniger als 10 m
 10 bis 50 m
 51 bis 1000m
 über 1000 m

15. Liegt Ihre Wohnung näher als 50m (Luftlinie) an einer der genannten Betriebe?
 Tankstelle Ja Nein
 chemische Reinigung Ja Nein
 Offset Druckerei Ja Nein
 Lackierwerkstatt Ja Nein
 Schuhwerkstatt Ja Nein

Angaben zur medizinischen Vorgeschichte

16. Wurde bei Ihren Familienmitgliedern/Verwandten jemals einer der folgenden Erkrankungen von einem Arzt festgestellt?

	Mutter	Vater	Schwester	Bruder	Kinder
Neurodermitis/ Atopisches Ekzem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Heuschnupfen/ allergischer Dauerschnupfen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Asthma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schuppenflechte / Psoriasis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
viele Leberflecke /Pigmentmale (> 50)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hautkrebs wie Melanom, Basaliom oder Spinaliom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

0 = nein, 1 = ja, 8 = trifft nicht zu (nicht bekannt oder vorhanden), 9 = weiß nicht

Angaben zur Körperpflege

- | | nie | weniger als 1x wöchentlich | 1 mal wöchentl. | 2-6 mal wöchentl. | täglich |
|--|--------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 17. Wie häufig duschen Sie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. Wie häufig baden Sie? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19. Cremem Sie Ihre Haut nach dem Duschen/ Baden regelmäßig ein? | | | | | |
| Immer | <input type="checkbox"/> | | | | |
| Meistens | <input type="checkbox"/> | | | | |
| Selten | <input type="checkbox"/> | | | | |
| Nie | <input type="checkbox"/> | | | | |
| 20. Verwenden Sie parfümierte Körperpflegemittel? | | | | | |
| Immer | <input type="checkbox"/> | | | | |
| Meistens | <input type="checkbox"/> | | | | |
| Selten | <input type="checkbox"/> | | | | |
| Nie | <input type="checkbox"/> | | | | |
| 21. Vertragen Sie bestimmte Kosmetika nicht? | | | | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| 21.1 Wenn ja, welche? | _____ | | | | |

Detaillierte Auswertung des MIRIAM-Fragebogens

Tabelle 8: Auswertung des MIRIAM-Fragebogens: Aufgelistet sind alle p-Werte der statistischen angewendeten Tests (T-Test nach Satterthwaite (Welch-Test), χ^2 -Test) sowie die Odds Ratios der Fragen

	HaCaT			NHBE		
	p-Wert		Odds Ratio	p-Wert		Odds Ratio
	T Test	χ^2 Test		T Test	χ^2 Test	
Geschwister	0.779		0.7 [0.15 - 3.25]	0.802		0.46 [0.1 - 2.13]
Geschlecht	0.609	0.257	1.49 [0.75 - 2.97]	0.262	0.586	1.2 [0.62 - 2.33]
frühgeboren	0.183	0.547	1.45 [0.43 - 4.84]	0.244	0.346	1.76 [0.54 - 5.77]

Welche Impfungen erhielt Ihr Kind?

DPT (Dipht.-Pertussis- Tetanus)	0.942	0.394	0.59 [0.17 - 2.03]	0.534	0.496	0.65 [0.19 - 2.23]
DT (Diphtherie-Tetanus)	0.427		1.14 [0.27 - 4.82]	0.429		1.3 [0.31 - 5.48]
Polio	0.114			0.001		
Hib (Hämophilus influenza)	0.24		2.13 [0.56 - 8.14]	0.177		1.47 [0.43 - 5]
Mumps	0.837		1.54 [0.3 - 8.02]	0.959		1.68 [0.32 - 8.74]
Röteln	0.913		0.85 [0.23 - 3.11]	0.908		0.97 [0.27 - 3.54]
Masern	0.963		1.23 [0.23 - 6.66]	0.938		1.4 [0.26 - 7.57]

Hat ein Arzt jemals bei Ihrem Kind folgende Krankheiten festgestellt?

Lungenentzündung	0.939	0.811	0.91 [0.44 - 1.9]	0.962	0.949	0.98 [0.48 - 2.02]
Bronchitis	0.573	0.531	1.36 [0.52 - 3.54]	0.754	0.621	1.26 [0.5 - 3.18]
Bronchialasthma	0.843	0.267	1.83 [0.62 - 5.37]	0.742	0.323	1.67 [0.6 - 4.63]
Pseudokrupp	0.349	0.881	1.07 [0.46 - 2.5]	0.313	0.357	0.66 [0.27 - 1.59]
Keuchhusten	0.056		0.37 [0.12 - 1.17]	0.014	0.1	0.42 [0.14 - 1.22]
Windpocken	0.62	0.927	1.05 [0.37 - 3]	0.524	0.492	0.71 [0.26 - 1.93]
Masern	0.201		0.21 [0.03 - 1.72]	0.2		0.77 [0.19 - 3.14]
Mumps	0.849		0.27 [0.03 - 2.27]	0.891		0.57 [0.11 - 2.95]
Scharlach	0.406	0.976	0.99 [0.46 - 2.12]	0.597	0.817	0.92 [0.44 - 1.94]
Heuschnupfen	0.505	0.458	0.76 [0.37 - 1.56]	0.608	0.255	0.66 [0.33 - 1.34]
ganzjährigen allerg. Dauerschnupfen	0.554	0.824	1.09 [0.5 - 2.36]	0.591	0.627	1.21 [0.57 - 2.58]
Nasennebenhöhlenentzündung	0.893	0.955	1.02 [0.46 - 2.26]	0.889	0.99	1 [0.46 - 2.19]
Milchschorf	0.003	0.001	3.49 [1.61 - 7.56]	0.004	0.002	3.27 [1.55 - 6.91]
Ekzem	0.001	0.005	3.16 [1.4 - 7.13]	0.001	0.009	2.76 [1.27 - 5.99]
Neurodermitis (AE, Endogenes Ekzem)	0.008	0.002	3.14 [1.48 - 6.65]	0.005	0.003	2.96 [1.43 - 6.13]
Kontakt ekzem	0.544		0.94 [0.27 - 3.3]	0.71		0.51 [0.13 - 1.98]

Wurde bei Ihrem Kind eine Allergie festgestellt?

Allergie	0.99	0.443	1.42 [0.57 - 3.51]	0.976	0.753	1.15 [0.49 - 2.72]
Kuhmilch-Allergie	0.101	0.018	2.92 [1.17 - 7.26]	0.054	0.052	2.41 [0.97 - 5.96]
Hühnerei-Allergie	0.011	0.024	3 [1.12 - 8.05]	0.014	0.018	3.23 [1.18 - 8.81]
nicht Ei-od Milch-Allergie	0.109	0.295	0.69 [0.34 - 1.4]	0.072	0.162	0.61 [0.3 - 1.22]
Insektenallergie	0.838		0.31 [0.04 - 2.66]	0.702		0.64 [0.12 - 3.43]

Hatte Ihr Kind?

jemals Asthma	0.047	0.072	2.56 [0.9 - 7.3]	0.053	0.087	2.33 [0.87 - 6.26]
---------------	--------------	-------	------------------	-------	-------	--------------------

Pfeifen beim Atmen im Brustkorb	0.214	0.487	1.4 [0.54 - 3.63]	0.251	0.55	1.32 [0.52 - 3.32]
jemals Wurmbefall	0.167		2.38 [0.61 - 9.34]	0.418		1.99 [0.51 - 7.79]
jemals Neurodermitis (AE, Endogenes Ekzem)	0.002	0.001	3.52 [1.67 - 7.42]	0.003	0.006	2.67 [1.32 - 5.42]
wurde Polypen entfernt	0.327	0.291	1.5 [0.7 - 3.2]	0.387	0.635	1.2 [0.57 - 2.54]
kommt bei körp. Anstrengung außer Atem	0.354	0.251	0.67 [0.33 - 1.35]	0.368	0.434	0.76 [0.38 - 1.51]
schläft mit offenem Mund	0.08	0.024	0.44 [0.22 - 0.9]	0.068	0.053	0.5 [0.25 - 1.01]
schnarcht ihr Kind	0.47	0.332	0.7 [0.34 - 1.43]	0.629	0.342	0.71 [0.35 - 1.42]

Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten?

Pfeifen im Brustkorb	0.063	0.224	1.6 [0.75 - 3.42]	0.124	0.301	1.47 [0.7 - 3.07]
Pfeifen im Brustkorb bei körp. Anstrengung	0.041	0.345	1.4 [0.7 - 2.8]	0.109	0.315	1.41 [0.72 - 2.78]
nachts Reizhusten ohne Erkältung	0.004	0.005	0.36 [0.18 - 0.73]	0.001	0.005	0.38 [0.19 - 0.76]
häufig gerötete juckende Augen	0.065	0.026	0.45 [0.22 - 0.91]	0.036	0.012	0.41 [0.2 - 0.82]
Niesanfälle	0.397	0.645	1.18 [0.59 - 2.36]	0.383	0.63	1.18 [0.6 - 2.33]
Reizhusten	0.153	0.088	0.54 [0.26 - 1.1]	0.074	0.035	0.47 [0.23 - 0.95]
Asthma-Anfälle	0.204	0.968	0.99 [0.5 - 1.98]	0.347	0.952	1.02 [0.52 - 2.01]
Nesselfieber	0.015			0.108		
Schwellungen, z.B. Augenlider, Lippe	0.295	0.797	1.1 [0.55 - 2.21]	0.338	0.914	0.96 [0.48 - 1.91]
laufende, juckende Nase	0.076	0.537	0.79 [0.38 - 1.64]	0.077	0.431	0.75 [0.36 - 1.54]
juckende Nase und Augenbeschwerden	0.263	0.254	0.63 [0.31 - 1.27]	0.256	0.198	0.61 [0.31 - 1.22]

In welchen Monaten traten die Nasenbeschwerden auf?

Januar bis April	0.521	0.651	1.17 [0.59 - 2.32]	0.623	0.714	1.13 [0.58 - 2.21]
Juli bis Oktober	0.42	0.252	0.65 [0.31 - 1.37]	0.4	0.314	0.69 [0.34 - 1.42]
März bis August	0.244	0.651	0.85 [0.43 - 1.68]	0.213	0.479	0.78 [0.4 - 1.53]
ganzjährig	0.975		0.72 [0.21 - 2.42]	0.952		1.23 [0.4 - 3.75]

Erhält Ihr Kind zur Zeit Medikamente?

Allgemein	0.326	0.408	1.49 [0.57 - 3.86]	0.421	0.173	1.92 [0.74 - 4.95]
Mittel gegen Husten	0.932		0.85 [0.16 - 4.58]	0.563		2.44 [0.52 - 11.42]
Mittel gegen Asthma	0.335	0.22	1.7 [0.72 - 3.99]	0.38	0.197	1.72 [0.75 - 3.94]

Hatte Ihr Kind juckender Hautausschlag stärker oder schwächer über 6 Monate?

juckender Hautausschlag	0.017	0.072	1.9 [0.94 - 3.83]	0.017	0.119	1.72 [0.87 - 3.41]
typ. Morphologie von AE	0.006	0.091	1.82 [0.91 - 3.66]	0.014	0.068	1.88 [0.95 - 3.73]
zum 1. Mal vor dem 2. LJ	0.004	0.007	2.65 [1.29 - 5.46]	0.004	0.006	2.69 [1.31 - 5.51]
zum 1. Mal zwischen 2.-4. LJ	0.739	0.889	0.92 [0.3 - 2.86]	0.964	0.897	1.07 [0.36 - 3.19]
zum 1. Mal nach 4. LJ	0.796		0.48 [0.13 - 1.81]	0.436		0.4 [0.11 - 1.5]
im letzten Jahr	0.14	0.592	1.22 [0.59 - 2.52]	0.085	0.258	1.51 [0.74 - 3.08]

Besteht oder bestand eine Allergie, Neurodermitis, Heuschnupfen, Asthma bei...

einem Familienmitglied	0.41	0.263	0.62 [0.26 - 1.45]	0.301	0.26	0.62 [0.27 - 1.44]
der Mutter	0.126	0.845	0.93 [0.47 - 1.84]	0.147	0.279	0.69 [0.35 - 1.35]

dem Vater?	0.124	0.214	1.55 [0.78 - 3.09]	0.256	0.647	1.17 [0.6 - 2.3]
------------	-------	-------	--------------------	-------	-------	------------------

Hat Ihr Kind häufig Kontakt mit folgenden Tieren:

Hund	0.042	0.019	2.32 [1.14 - 4.72]	0.025	0.033	2.13 [1.06 - 4.29]
Katze	0.086	0.322	1.49 [0.67 - 3.31]	0.043	0.011	2.75 [1.24 - 6.1]
Vogel	0.146	0.196	1.98 [0.7 - 5.64]	0.279	0.303	1.72 [0.61 - 4.88]
Schwein	0.963	0.978	1.01 [0.38 - 2.72]	0.844	0.858	1.09 [0.42 - 2.86]
Pferd	0.612	0.295	1.77 [0.6 - 5.21]	0.159	0.429	1.54 [0.52 - 4.52]
Hase	0.545	0.483	1.42 [0.53 - 3.8]	0.161	0.354	1.58 [0.6 - 4.18]
Fisch	0.562	0.127	2.02 [0.81 - 5.06]	0.484	0.464	1.41 [0.56 - 3.53]

Rauchexposition in der Wohnung:

Gegenwärtig	0.793	0.923	1.04 [0.44 - 2.46]	0.973	0.586	1.26 [0.55 - 2.91]
in den ersten drei Lebensjahren	0.988	0.889	0.94 [0.41 - 2.15]	0.663	0.855	0.93 [0.41 - 2.09]
während der Schwangerschaft	0.136	0.818	1.12 [0.41 - 3.06]	0.268	0.368	1.56 [0.59 - 4.13]

Hatte das Kind während der Untersuchung

Schnupfen, Husten	0.936	0.634	0.81 [0.34 - 1.95]	0.714	0.625	0.81 [0.34 - 1.91]
Fieber	0.701		0.31 [0.04 - 2.66]	0.893		1.24 [0.27 - 5.78]

Ist das Kind durch verkehrsreiche Straßen durch Feinstaub belastet?

sehr belastet	0.773	0.815	1.11 [0.45 - 2.75]	0.931	0.879	0.93 [0.38 - 2.3]
gering belastet	0.494	0.974	1.01 [0.49 - 2.06]	0.694	0.996	1 [0.5 - 2.02]
mehr als 1 h ausgesetzt	0.494	0.053	0.5 [0.25 - 1.02]	0.368	0.102	0.56 [0.28 - 1.13]

Detaillierte Auswertung des KORA-Fragebogens

Tabelle 9: Auswertung des KORA-Fragebogens: Aufgelistet sind alle p-Werte der statistischen angewendeten Tests (T-Test nach Satterthwaite (Welch-Test), χ^2 -Test) und Odds Ratios zu den entsprechenden Fragen des KORA-Fragebogens der Erwachsenen Patienten

	HaCaT			NHBE		
	p-Wert		Odds Ratio	p-Wert		Odds Ratio
	T Test	χ^2 Test		T Test	χ^2 Test	
Geschwister	0.834		1.01 [0.22 - 4.72]	0.316		1.61 [0.17 -15.66]
ältere Geschwister	0.353	0.665	1.33 [0.36 - 4.91]	0.234		2.35 [0.38 -14.45]
jüngere Geschwister	0.784	0.975	0.98 [0.27 - 3.61]	0.042		2.62 [0.43 -16.13]
jemals schwanger gewesen	0.143		0.82 [0.16 - 4.24]	0.046		0.39 [0.03 - 4.88]
haben Sie noch Ihre Regelblutung	0.17		1.5 [0.29 - 7.81]	0.029		3 [0.24 - 37.67]
Rauchen Sie	0.073		0.37 [0.04 - 3.49]	0.471		
Haben Sie früher geraucht	0.277		0.57 [0.1 - 3.4]	0.771		1.17 [0.09 - 14.6]
Haben Sie regelmäßigen Kontakt zu Tieren?						
Allgemein	0.117		0.32 [0.07 - 1.43]	0.678		1 [0.15 - 6.77]
Hund	0.066		0.27 [0.03 - 2.46]	0.215		0.86 [0.09 - 8.57]
Katze	0.02			0.212		
Hase						
Vogel	0.303		0.42 [0.04 - 4]	0.711		1.28 [0.12 -13.35]
Fisch	0.272			0.008		
Pferd	0.845		2.42 [0.14 -41.93]	0.752		
Wie sehr sind Sie belastet durch Feinstaub (Angaben Entfernung zu verkehrsreichen Straße)?						
sehr belastet	0.567	0.911	1.08 [0.28 - 4.13]	0.745		0.29 [0.03 - 2.74]
gering belastet	0.719		1.95 [0.37 -10.31]	0.62		1.03 [0.1 - 10.46]
Ist irgendein Familienmitglied belastet durch						
Neurodermitis	0.811		0.52 [0.12 - 2.3]	0.631		2.36 [0.41 -13.56]
Heuschnupfen	0.181	0.766	0.82 [0.22 - 3.1]	0.709		1.47 [0.26 - 8.29]
Asthma	0.081		0.52 [0.12 - 2.3]	0.4		0.37 [0.04 - 3.51]
Psoriasis	0.85		0.42 [0.04 - 4]	0.579		
Besteht Allergie, Neurodermitis, Heuschnupfen, Asthma bei						
Kind	0.006		0.17 [0.02 - 1.5]	0.005		
Geschwister	0.737		1.21 [0.23 - 6.25]	0.646		0.62 [0.06 - 6.43]
Vater	0.562		1.2 [0.25 - 5.77]	0.304		2.14 [0.32 -14.11]
Mutter	0.109		0.23 [0.03 - 2.06]	0.384		0.72 [0.07 - 7.08]
Angaben zur Körperpflege:						
häufiges duschen/baden	0.555		2.55 [0.32 -20.42]	0.517		2.27 [0.2 - 26.31]
Eincremen nach duschen/baden	0.049			0.365		
Verwendung parfümierter Kosmetika	0.471	0.691	1.32 [0.34 - 5.2]	0.938		0.44 [0.04 - 4.36]
Verträgt bestimmte Kosmetika nicht	0.598		0.57 [0.1 - 3.32]	0.704		3.57 [0.42 -30.09]

Wurden folgende Krankheiten festgestellt:

Urtikaria, Nesselfieber	0.503		1.58 [0.23 -10.81]	0.432		1.6 [0.15 - 17.38]
Psoriasis	0.544		0.52 [0.05 - 5.17]	0.126		
Migräne	0.822		0.64 [0.11 - 3.72]	0.533		1 [0.1 - 10.41]

Hatten Sie jemals einen juckenden Hautausschlag der stärker oder schwächer über 6 Monate auftrat?

Ja	0.438	0.453	0.61 [0.16 - 2.28]	0.757		0.51 [0.08 - 3.42]
in den letzten 12 Mo	0.3	0.79	0.83 [0.22 - 3.19]	0.53		0.93 [0.14 - 6.27]
an Kniekehlen und Ellenbeugen	0.408	0.575	0.68 [0.17 - 2.66]	0.642		0.8 [0.12 - 5.43]
an Hand- oder Fußgelenke	0.951		0.38 [0.09 - 1.55]	0.881		0.75 [0.11 - 5.07]
an Hals oder Gesicht	0.092		1.2 [0.31 - 4.67]	0.395		0.86 [0.13 - 5.87]

Hatten Sie irgendwann einmal Neurodermitis? Wenn ja, weitere Fragen:

Ja	0.464	0.401	0.57 [0.15 - 2.12]	0.593		0.76 [0.14 - 4.28]
mit 0 -2. LJ bekommen	0.757		1.28 [0.26 - 6.25]	0.477		2 [0.3 - 13.22]
ab dem 17. LJ bekommen	0.375		0.77 [0.13 - 4.49]	0.741		0.8 [0.08 - 7.99]
Veränderung in bestimmten Monaten	0.444	0.72	0.78 [0.2 - 3.01]	0.588		0.89 [0.13 - 6.01]
Veränderung am Wochenzeiten	0.418		0.22 [0.02 - 1.98]	0.146		
Veränderung in der Arbeit	0.146		0.28 [0.03 - 2.62]	0.073		
Veränderung am Tag	0.727		0.3 [0.03 - 2.82]	0.636		1.12 [0.11 - 11.9]
Veränderung am Abend	0.125		0.24 [0.03 - 2.2]	0.252		0.77 [0.08 - 7.7]
Veränderung am WE	0.707		0.91 [0.14 - 5.79]	0.97		1.35 [0.12 -14.73]
Veränderung durch Stimmungslage	0.289			0.555		
Veränderung durch Kleidung	0.39	0.931	1.06 [0.27 - 4.14]	0.728		1.13 [0.17 - 7.68]
insbesondere Wolle	0.252	0.813	1.18 [0.3 - 4.69]	0.618		1.22 [0.18 - 8.34]
insbesondere Baumwolle	0.408		1.06 [0.24 - 4.59]	0.771		1.47 [0.21 -10.22]
insbesondere Leinen	0.179		1.7 [0.36 - 8.09]	0.418		2.1 [0.29 - 15.23]
insbesondere Leder	0.182		2.12 [0.35 -12.92]	0.395		3.67 [0.46 -29.45]
insbesondere Kunstfaser	0.215		1.25 [0.27 - 5.77]	0.413		1.67 [0.23 -11.95]
Therapie durch pflegende Cremes	0.349	0.658	0.74 [0.2 - 2.77]	0.622		0.6 [0.09 - 4.03]
Therapie durch Ölbäder	0.502		0.67 [0.16 - 2.76]	0.386		1.62 [0.28 - 9.26]
Therapie durch Teer	0.447		0.45 [0.08 - 2.54]	0.341		
Therapie durch Cortison	0.321	0.736	0.8 [0.21 - 3.01]	0.501		0.63 [0.09 - 4.25]
Therapie „Antihistaminika“	0.139	0.564	1.52 [0.37 - 6.3]	0.258		1.27 [0.18 - 8.77]
Therapie durch Licht	0.404		1.31 [0.26 - 6.54]	0.417		2.48 [0.34 -17.86]
Therapie Hyposensibilisierung	0.586		1.58 [0.35 - 7.16]	0.933		0.64 [0.06 - 6.53]
Therapie durch Klima	0.325		1.21 [0.28 - 5.22]	0.441		1.85 [0.26 -12.93]
Therapie durch Psychosomatik	0.612		0.7 [0.07 - 7.52]	0.179		1.93 [0.17 -22.46]
Therapie durch Homöopathie	0.987		1 [0.16 - 6.42]	0.632		1.3 [0.12 - 14.21]

Gibt es Stoffe, die bei Ihnen an der Haut Unverträglichkeitsreaktionen auslösen?

Ja	0.148		2.38 [0.42 -13.45]	0.004		
Modeschmuck	0.145		2.25 [0.45 -11.33]	0.073		

Parfüm	0.236		1.7 [0.37 - 7.83]	0.09		4.15 [0.39 - 44.53]
Latex	0.097		2.06 [0.43 - 9.98]	0.299		1.05 [0.08 - 13]
Kleidung	0.223		1.5 [0.35 - 6.5]	0.201		1.41 [0.21 - 9.57]
bei Wolle	0.236	0.763	1.25 [0.29 - 5.35]	0.347		1.93 [0.28 - 13.17]
bei Seide	0.255	0.525		0.491		
bei Leder	0.22		1.85 [0.26 - 12.93]	0.477		1.88 [0.17 - 21.29]
bei Felle	0.14		0.98 [0.21 - 4.65]	0.132		1.39 [0.22 - 8.93]
bei Synthetik	0.242	0.281	2.19 [0.52 - 9.24]	0.284		2.4 [0.41 - 13.98]
bei Mischfaser	0.196		6 [0.48 - 74.29]	0.242		4 [0.29 - 54.72]

Hatten Sie irgendwann Niesanfalle / verstopfte, juckende Nase ohne Erkältung? Wenn ja, weitere Fragen:

Ja	0.214		0.18 [0.04 - 0.92]	0.397		0.16 [0.02 - 1.02]
in den letzten 12 Mo	0.71	0.013	0.17 [0.04 - 0.73]	0.714		0.32 [0.05 - 1.87]
gleichzeitig tränende Augen	0.538		0.2 [0.05 - 0.88]	0.25		0.47 [0.08 - 2.89]
im Februar	0.332		0.51 [0.13 - 2.03]	0.295		1.47 [0.26 - 8.29]
im März	0.173		0.3 [0.08 - 1.2]	0.21		0.95 [0.17 - 5.33]
im April	0.203		0.2 [0.05 - 0.88]	0.149		0.47 [0.08 - 2.89]
im Mai	0.826		0.39 [0.09 - 1.71]	0.659		0.82 [0.13 - 5.08]
im Juni	0.833		0.6 [0.13 - 2.68]	0.693		1.18 [0.19 - 7.41]
im Juli	0.962		0.42 [0.08 - 2.29]	0.893		1.56 [0.24 - 9.98]
im August	0.757		0.42 [0.08 - 2.29]	0.739		1.56 [0.24 - 9.98]
im September	0.993		0.5 [0.09 - 2.77]	0.918		1.81 [0.28 - 11.73]
im Oktober	0.891		0.42 [0.08 - 2.29]	0.739		1.56 [0.24 - 9.98]
im November	0.894		0.91 [0.15 - 5.43]	0.743		3.2 [0.46 - 22.3]
im Dezember	0.938		0.73 [0.13 - 4.21]	0.491		2.58 [0.38 - 17.41]

Hatte Sie irgendwann Heuschnupfen? Wenn ja, weitere Fragen:

Ja	0.456	0.379	0.55 [0.14 - 2.13]	0.048		5.59 [0.59 - 52.75]
therapiert mit Nasentropfen	0.693		0.2 [0.02 - 1.89]	0.629		2 [0.11 - 35.41]
therapiert mit „Antihistaminika“	0.594		0.29 [0.03 - 2.78]	0.958		
therapiert mit Hyposensibilisierung	0.697		0.93 [0.15 - 5.72]	0.429		1.5 [0.13 - 17.04]
therapiert mit Homöopathie	0.589		1.33 [0.11 - 16.53]	0.548		5 [0.34 - 72.77]

Hatten Sie irgendwann beim Atmen pfeifende oder keuchende Geräusche? Wenn ja, weitere Fragen:

Ja	0.118		0.56 [0.13 - 2.5]	0.109		0.33 [0.04 - 2.7]
letzten 12 Monate Symptome	0.376		1.24 [0.3 - 5.2]	0.301		0.64 [0.08 - 5.08]
nach 1-2 Worte Luft holen müssen	0.422		0.85 [0.14 - 5.02]	0.48		1.38 [0.12 - 15.35]
Symptome bei körperliche Anstrengung	0.303		0.81 [0.19 - 3.42]	0.465		0.53 [0.08 - 3.59]
Nachts trockener Reizhusten	0.365		0.92 [0.23 - 3.69]	0.809		1.2 [0.18 - 8.07]

Hatten Sie irgendwann einmal Asthma? Wenn ja, weitere Fragen:

ja	0.084		0.3 [0.07 - 1.23]	0.084		0.77 [0.12 - 4.88]
----	-------	--	-------------------	-------	--	--------------------

Wurde eine Allergie in einem Allergietest festgestellt?

Allergietest positiv	0.965		0.29 [0.05 - 1.56]	0.278		
gegen Pollen	0.974	0.23	0.43 [0.11 - 1.73]	0.223		

gegen Tierhaar	0.564		0.28 [0.07 - 1.13]	0.972		1.47 [0.24 - 9.19]
gegen Hausstaub	0.852		0.28 [0.07 - 1.16]	0.993		2.12 [0.34 - 13.21]
gegen Nahrung	0.925		0.61 [0.15 - 2.5]	0.454		1.75 [0.3 - 10.08]
gegen Kontaktallergene	0.374		0.23 [0.03 - 2.11]	0.297		
gegen Insekten	0.076			0.668		

Gibt es Nahrungsmittel auf die Sie allergisch reagieren? Wenn ja, welche?

Ja	0.943		0.9 [0.2 - 4.08]	0.973		2 [0.19 - 21.57]
bei Milch	0.4		2.75 [0.33 - 22.92]	0.331		3 [0.23 - 38.74]
bei Ei	0.572		1.22 [0.1 - 15.2]	0.585		4.67 [0.32 - 68.08]
bei Fleisch	0.65		0.5 [0.09 - 2.93]	0.589		0.78 [0.07 - 8.55]
bei Tomaten	0.761			0.811		
bei Gemüse	0.508		1.62 [0.35 - 7.57]	0.738		0.67 [0.06 - 7.29]
bei Zitrusfrucht	0.595		0.5 [0.09 - 2.93]	0.582		0.78 [0.07 - 8.55]
bei Steinobst	0.383		0.5 [0.09 - 2.93]	0.417		
bei Kernobst	0.735		1.63 [0.31 - 8.69]	0.899		1.1 [0.1 - 12.32]
bei Früchte	0.396		2.53 [0.51 - 12.57]	0.248		3.29 [0.39 - 27.82]
bei Erdnuss	0.17		0.35 [0.06 - 2.01]	0.204		
bei andere Nüsse	0.216		4.71 [0.65 - 34.15]	0.201		9 [0.91 - 89.27]
bei Soja	0.09			0.026		
bei Kräuter	0.311		1.25 [0.19 - 8.23]	0.45		
bei Wein	0.859		1.75 [0.25 - 12.5]	0.657		2.17 [0.18 - 26.33]
bei Zucker	0.069		0.33 [0.03 - 3.17]	0.096		

Haben Sie folgende Medikamente genommen?

Paracetamol	0.697		1.46 [0.34 - 6.23]	0.996		1.56 [0.24 - 9.98]
COX-Hemmer	0.573		2.5 [0.6 - 10.46]	0.833		1.56 [0.24 - 9.98]
Kortison systemisch	0.174		0.5 [0.09 - 2.77]	0.104		0.62 [0.06 - 6.03]
Kortison topisch	0.144		8.7 [0.81 - 93.5]	0.184		2.27 [0.2 - 26.31]
Kortison inhalativ	0.918		1.18 [0.19 - 7.41]	0.65		1.28 [0.12 - 13.35]

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel: Nachweis von autoreaktivem IgE bei Atopikern und retrospektive Analyse von Einflussfaktoren in den Fachbereichen Allergologie unter der Anleitung und Betreuung durch Prof. Dr. rer. nat. Carsten Schmidt-Weber ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 6 und 7 Satz 2 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

- Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.
- Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.
- Die vollständige Dissertation wurde in veröffentlicht. Die promotionsführende Einrichtung hat der Vorveröffentlichung zugestimmt.
- Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.
- Ich habe bereits am bei der Fakultät für der Hochschule unter Vorlage einer Dissertation mit dem Thema die Zulassung zur Promotion beantragt mit dem Ergebnis:

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst. Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni Datei bei der TUM bin ich

- einverstanden
- nicht einverstanden

München, den

.....
Unterschrift

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Sophie Katharina WOLF
geboren am: 25.12.1988
E-Mail: sophie-wolf@web.de

Ausbildung:

seit 2016	Weiterbildung als Assistenzärztin in der Kinder- und Jugendheilkunde, Romed Klinikum Rosenheim
2008 – 2016	Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München am Klinikum rechts der Isar
2007 – 2008	Freiwilliges Soziales Jahr im Kindergarten „Sieben Zwerge e.V.“
1999 – 2007	Mathematisch-naturwissenschaftliches/sprachliches Gisela-Gymnasium

Danksagung

Zunächst danke ich Prof. Dr. rer. nat. Carsten Schmidt-Weber für die Übernahme meiner Doktorvaterschaft und die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit an seinem Institut.

Besonders gilt mein Dank Prof. Dr. med. Jan Guterath für die Überlassung der Arbeit und Ph.D. Tanja Seher für die fachliche Betreuung.

Weiterhin bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. B. Eberlein für die Bereitstellung der Patientendaten und Seren, sowie Ina Rondak für die Überprüfung meiner Statistik.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Helmholtzzentrums für die Hilfestellungen im Labor bedanken und David Schopf für die Einführung in die Programmiersprache R. Last but not least sage ich Danke für das Korrekturlesen bei Ph.D. Daniel Weinbuch und meinen Eltern.