

Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie
der Technischen Universität München,
Klinikum rechts der Isar (Direktor: Univ.-Prof. Dr. K. Kuhn)
Institut für Epidemiologie des GSF-Forschungszentrums
für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg

**Familiäre Assoziationen klinischer Charakteristika
des Asthma bronchiale und
Einflussfaktoren auf den Asthmaschweregrad**

Corinna Seidel

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

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. M. Wjst
2. Univ.-Prof. Dr. D. Nowak,
Ludwig-Maximilians-Universität, München

Die Dissertation wurde am 15.12.2005 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 19.07.2006 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. DEFINITION	1
1.2. INZIDENZ, PRÄVALENZ, MORTALITÄT	1
1.3. DIAGNOSE / SYMPTOME	3
1.4. BESONDERHEITEN IM KINDESALTER	3
1.5. AUSLÖSER VON ASTHMAANFÄLLEN	4
1.6. KLASSIFIKATION	5
1.6.1. Extrinsisches Asthma	5
1.6.2. Intrinsisches Asthma	6
1.7. PATHOPHYSIOLOGIE	7
1.8. RISIKOFAKTOREN	9
1.8.1. Geschlechtsunterschiede	9
1.8.2. Familiäre Prädisposition	9
1.8.3. Relevante Allergene	11
1.8.4. Umweltfaktoren	13
1.9. ASTHMASCHWEREGRAD	14
1.10. MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	17
1.11. PRÄVENTION / NICHT-MEDIKAMENTÖSE THERAPIE	19
1.12. GENETIK	19
1.12.1. Genetische Modelle	19
1.12.2. Genetische Methoden	20
1.13. FRAGESTELLUNG, ZIELE DER ARBEIT	22
1.13.1. Deskriptive und analytische Auswertung der klinischen Daten	22
1.13.2. Familiäre Assoziationen	22
1.13.3. Verbindung zwischen Klinik und Genetik	23
2. PROBANDEN, MATERIAL, METHODEN	24
2.1. KURZE STUDIENBESCHREIBUNG	24
2.2. PROBANDEN, KLINIKEN, UNTERSUCHER, ABLAUF	24
2.2.1. Einschlusskriterien	24
2.2.2. Rekrutierung	24
2.3. INTERVIEWS	25
2.4. KLINISCHE UND SEROLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN	26
2.4.1. Blutentnahme	26
2.4.2. Pricktest	27
2.4.3. Gesamt- und spezifisches IgE	28

2.5. STATISTISCHE AUSWERTUNG DER KLINISCHEN DATEN	30
2.5.1. Datenbereinigung	30
2.5.2. Einteilung des Asthmaschweregrades	30
2.5.3. Einflüsse auf den Asthmaschweregrad	32
2.5.4. Assoziationen zwischen Eltern und Kindern	32
2.5.5. Konkordanz zwischen Geschwistern	33
2.5.5.1. <i>Kontrollgruppe</i>	34
2.6. EIGENLEISTUNG DER VERFASSERIN	34
3. ERGEBNISSE	35
3.1. ALLGEMEINE CHARAKTERISTIKA DER UNTERSUCHTEN FAMILIEN	35
3.2. KLINISCHE CHARAKTERISTIKA DES ASTHMA BRONCHIALE	36
3.2.1. Häufigkeiten von Asthmaanfällen	36
3.2.2. Auslöser von Asthmaanfällen	36
3.2.3. Medikation, Krankenhausaufenthalt	37
3.2.4. Erstmanifestation der Asthmasymptomatik	38
3.2.5. Monate mit Symptomen	38
3.2.6. Asthmaform	39
3.2.7. Asthmaschweregrad	40
3.2.8. Allergische Sensibilisierung	41
3.2.8.1. <i>Kinder mit Asthma</i>	41
3.2.8.2. <i>Eltern</i>	44
3.3. EINFLUSSFAKTOREN AUF DEN ASTHMASCHWEREGRAD	46
3.3.1. Auslöser von Asthmaanfällen	46
3.3.2. Erstmanifestation der Asthmasymptomatik	51
3.3.3. Symptomenzeiträume	53
3.3.4. Allergische Sensibilisierung	54
3.3.4.1. <i>Pricktest</i>	54
3.3.4.2. <i>Spezifische IgE-Antikörper</i>	58
3.3.5. Asthmaform	62
3.4. ASSOZIATIONEN ZWISCHEN KINDERN UND ELTERN HINSICHTLICH DER SPEZIFISCHEN ALLERGISCHEN SENSIBILISIERUNG	63
3.4.1. Pricktest	63
3.4.2. Spezifische IgE-Antikörper	65
3.4.3. Vergleich der elterlichen Einflüsse zwischen Pricktest und spezifischen IgE-Antikörpern	67
3.5. KONKORDANZ ZWISCHEN GESCHWISTERPAAREN	68
3.5.1. Asthma	68
3.5.1.1. <i>Schweregrad</i>	68
3.5.1.2. <i>Erstmanifestation der Asthmasymptomatik</i>	69
3.5.1.3. <i>Auslöser von Asthmaanfällen</i>	70
3.5.1.4. <i>Asthmaform</i>	73
3.5.2. Allergische Sensibilisierung	74
3.5.2.1. <i>Pricktests</i>	74
3.5.2.2. <i>Spezifisches IgE</i>	76
3.5.2.3. <i>Vergleich von Pricktest und spezifischen IgE-Antikörpern</i>	78

3.6. KLASSEKATION VON FAMILIEN MIT SPEZIFISCHEN SUBPHÄNOTYPEN DER ERKRANKUNG	79
3.6.1. Asthmaschweregrad	79
3.6.2. Früher Symptomenbeginn	79
3.6.3. Geschwisterpaare mit vielen konkordanten Aspekten	80
4. DISKUSSION	81
4.1. METHODEN	81
4.2. ALLGEMEIN-DESKRIPTIVE ERGEBNISSE	82
4.2.1. Geschlechtsunterschiede	82
4.2.2. Allergische Sensibilisierung	83
4.2.3. Elterliche Prävalenzraten	83
4.3. ASTHMASCHWEREGRAD	83
4.3.1. Methoden / Einteilung	84
4.3.2. Einflussfaktoren	85
4.3.2.1. <i>Frühe Manifestation der Asthmasymptomatik</i>	87
4.3.2.2. <i>Auslöser von Asthmaanfällen</i>	89
4.3.2.3. <i>Asthmaform</i>	92
4.3.2.4. <i>Spezifische allergische Sensibilisierung</i>	93
4.4. ASSOZIATIONEN ZWISCHEN KINDERN UND ELTERN	97
4.5. KONKORDANZ ZWISCHEN GESCHWISTERN	104
4.5.1. Asthmaschweregrad und Beginn der Asthmasymptomatik	105
4.5.2. Auslöser von Asthmaanfällen	107
4.5.3. Asthmaform und Allergische Sensibilisierung	108
4.6. VERBINDUNG ZWISCHEN KLINIK UND GENETIK / AUSBLICK	110
4.6.1. Klassifikation von Familien nach Subphänotypen	110
4.6.2. Erste Ergebnisse	112
5. ZUSAMMENFASSUNG	114
6. LITERATURVERZEICHNIS	117
7. ANHANG	129

Abkürzungen

Altern. alt.:	Alternaria alternata
Asperg. fum.:	Aspergillus fumigatus
D. pter.:	Dermatophagoides pteronyssinus
D. far.:	Dermatophagoides farinae
FEV ₁ :	Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
GMCSF:	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
HLA:	Humanes Leukozyten Antigen
ICS:	Inhalative Kortikosteroide
IFN:	Interferon
IgE:	Immunglobulin E
IL:	Interleukin
KI:	Konfidenzintervall
LuFu:	Lungenfunktion
MCP:	Monocyte Chemoattractant Protein
MEF:	Maximaler expiratorischer Fluss
OR:	Odd's Ratio
Paar-KR:	Paarbezogene Konkordanzrate
Proband-KR:	Probandenbezogene Konkordanzrate
PAF:	Plateled Aggregating Factor
RAST:	Radio-Allergo-Sorbent-Test
SD:	Standardabweichung
TGF:	Transforming Growth Factor
TH:	T-Helfer-Zellen
TNF:	Tumornekrosefaktor
VK:	Vitalkapazität

1. EINLEITUNG

Asthma bronchiale ist in den Industrienationen mittlerweile die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter. In naher Zukunft wird es wahrscheinlich lediglich durch die nicht weniger Besorgnis erregende Zunahme der Adipositas bei Kindern an zweiter Stelle zu finden sein.

Gerade in den letzten zwei Jahrzehnten wurden zahlreiche epidemiologische und genetische Untersuchungen hinsichtlich des Asthma bronchiale durchgeführt. Hunderte neuer Veröffentlichungen kommen jährlich hinzu. Viele ätiologische, pathogenetische und epidemiologische Faktoren konnten bereits aufgedeckt werden, für andere ergeben sich immer wieder konträre und noch nicht zufriedenstellende Ergebnisse. Erschwert wird die vollständige Aufklärung der Pathogenese des Asthma bronchiale durch ein komplexes Zusammenspiel von Genetik und Umwelt, weshalb weitere detaillierte Untersuchungen spezieller Einzelaspekte der Erkrankung erforderlich sind.

1.1. DEFINITION

Da Asthma bronchiale bezüglich seiner Ätiologie, des Schweregrades und der Prognose ein sehr heterogenes Bild bietet, existiert bisher keine international einheitliche Definition.

Entsprechend den Richtlinien des amerikanischen National Heart Blood and Lung Institute wird die Erkrankung jedoch wie folgt definiert:

Asthma ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, bei der zahlreiche Zellen und Zellelemente eine Rolle spielen, insbesondere Mastzellen, Eosinophile, T-Lymphozyten, Makrophagen, Neutrophile und Epithelzellen.

Bei entsprechend reaktionsbereiten Individuen verursacht diese Entzündung in rezidivierenden Episoden pfeifende Atmung, Atemnot, Engegefühl in der Brust und Husten, insbesondere nachts und in den frühen Morgenstunden.

Diese Episoden sind in der Regel mit einer ausgedehnten, variablen Atemwegsobstruktion assoziiert, die aber meist spontan oder als Folge einer medikamentösen Therapie reversibel ist. Die Entzündung bewirkt außerdem eine erhöhte bronchiale Reagibilität auf eine Reihe verschiedenster Stimuli (National Heart LaBI 1997).

1.2. INZIDENZ, PRÄVALENZ, MORTALITÄT

Die kindliche Asthmaprävalenz variiert weltweit zwischen 1,4 und 30%. Die höchsten Prävalenzraten sind in Australien zu finden, in Europa weist Großbritannien mit 20,7% den größten Prozentsatz asthmakrankter Kinder auf. Für Deutschland werden Prävalenz-

raten zwischen 4,2 und 10% angegeben (von Mutius et al. 1994a; ISAAC 1998, S. 318-20 & 323-4; Weiland et al. 1999; Lau et al. 2000).

Die Asthmaprävalenz bei Erwachsenen liegt in Europa zwischen 2,0 und 11,9%, in Deutschland zwischen 2,1 und 4,4% (Janson et al. 2001, S.601-3; Heinrich et al. 2002).

Generell liegt die Asthmaprävalenz in den hochentwickelten Industriestaaten deutlich über der ärmerer Länder (ISAAC 1998, S. 318-20 & 323-24). Dem entsprechen im europäischen Vergleich die niedrigen Prävalenzraten in Osteuropa (Heinrich et al. 2002) sowie eine höhere Asthmaprävalenz in den alten Bundesländern, welche in Vergleichsstudien zwischen Ost- und Westdeutschland Anfang der neunziger Jahre nachgewiesen werden konnte (von Mutius et al. 1994a).

Neben den regionalen Unterschieden ist in den letzten 30 Jahren ein deutlicher Anstieg der Asthmaprävalenz – insbesondere bei Kindern – zu verzeichnen. Dies kann nicht allein auf ein gesteigertes öffentliches Bewusstsein für Asthma und allergische Erkrankungen zurückgeführt werden. Auch eine Veränderung des genetischen Pools und eine damit verbundene erhöhte genetische Prädisposition ist über einen derart kurzen Zeitraum unmöglich (Burr et al. 1989; Burney et al. 1990). Zahlreiche Studien untersuchen daher den Einfluss von Umweltfaktoren, welche den „westlichen Lebensstil“ charakterisieren, auf die Entwicklung des Asthma bronchiale (siehe Kapitel 1.8.4).

Ungeachtet der Umweltfaktoren scheint bei einigen ethnischen Gruppen das Risiko an Asthma zu erkranken besonders hoch zu sein, was zur geografischen Variation der Prävalenz beiträgt (Wjst 1998, S. 9).

Trotz der insgesamt relativ hohen Prozentsätze wird die Asthmaprävalenz bei Kindern und Jugendlichen möglicherweise weiterhin unterschätzt, da in Querschnitts- und Longitudinalstudien häufig eine erhebliche Diskrepanz zwischen einer ärztlichen Asthmadiagnose, Asthmasymptomen und den Ergebnissen spezifischer diagnostischer Untersuchungen zu beobachtet ist (Clifford et al. 1989; Siersted et al. 1998).

Bezüglich der Inzidenz des Asthma bronchiale existieren bisher nur wenige Angaben. Die mittlere jährliche Inzidenz, die ähnlich wie die Prävalenzraten in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen hat, schwankt bei Kindern und Jugendlichen zwischen 0,35 und 1,25% und ist stark altersabhängig (de Marco et al. 2002, S. S. 229-31).

Während der 60er und 70er Jahre war in einigen westlichen Industriestaaten in der Altersgruppe der 5 bis 34-jährigen ein deutlicher Anstieg der Mortalitätsraten zu beobachten, der vorrangig auf den während dieser Zeit zunehmenden Gebrauch hochdosierter β -Agonisten (Isoproterenol und Fenoterol) zurückgeführt wird. Erfreulicherweise hat die Asthamortalität in vielen Ländern, so auch in Deutschland, im letzten Jahrzehnt

deutlich abgenommen, was im Wesentlichen der inzwischen weitgehend etablierten Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden zugeschrieben wird (*Nowak et al. 2004*).

1.3. DIAGNOSE / SYMPTOME

Im klassischen Fall äußert sich die Erkrankung in einer anfallsartigen, vorwiegend expiratorischen Atemnot mit Husten, pfeifenden Atemgeräuschen, Kurzatmigkeit und thorakalem Engegefühl. Die Auslöser dieser Anfälle variieren interindividuell sehr stark. Bei einigen Patienten kann ein persistierender, trockener, oft nächtlicher Husten das einzige Symptom sein (*Nowak et al. 2004*).

Zur Basisdiagnostik des Asthma bronchiale zählt neben der ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung die Spirometrie als am meisten verbreitetes Verfahren zur Beurteilung der Lungenfunktion. Mithilfe des Peakflow, der Vitalkapazität (VK), der Einsekundenkapazität (FEV_1) und deren Verhältnis zueinander ist eine orientierende Unterscheidung zwischen restriktiver und obstruktiver Ventilationsstörung möglich. Ergänzend muss immer auch ein Bronchospasmodysetest durchgeführt werden (Peakflow-Anstieg >15%) und eine Beurteilung der Parameter, welche die Funktion der mittleren und kleinen Atemwege widerspiegeln (MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25}), erfolgen.

Die Ganzkörperplethysmografie gibt Auskunft über eine mögliche Vergrößerung von Residualvolumen und funktioneller Residualkapazität als Zeichen der Lungenüberblähung.

Zur Beurteilung der bronchialen Hyperreaktivität hat sich die Provokationstestung mit Kaltluftinhalation, körperlicher Belastung oder die unspezifische inhalative Provokation mit Histamin oder Methacholin in ansteigenden Dosen bewährt. Letztere wird bis zum Auftreten klinischer Symptome durchgeführt oder es wird diejenige Substanzmenge berechnet, die erforderlich ist, um die Einsekundenkapazität um 20% abfallen zu lassen. Zur Abschätzung der Variabilität der Atemwegsobstruktion kann ergänzend ein Peak-Flow-Protokoll über einige Tage geführt werden, diagnostische Hinweise geben hier Peak-Flow-Abfälle von mehr als 10% vom mittleren Niveau.

Weiterführend sollte eine Allergiediagnostik mit Hautpricktestung und / oder Detektierung spezifischer IgE-Antikörper im Serum gegen gängige Inhalationsallergene durchgeführt werden (*Berdel 2004, S. 7; Nowak et al. 2004*).

1.4. BESONDERHEITEN IM KINDESALTER

Die Diagnose eines Asthma bronchiale bereitet vor allem im Säuglings- und Kleinkindalter Schwierigkeiten. Aufgrund der anatomischen Besonderheiten der kindlichen Atemwege

mit einem deutlich geringeren Durchmesser manifestieren sich Atemwegsinfektionen im Säuglings- und Kleinkindalter häufig mit obstruktiven Symptomen – im englischen Sprachgebrauch auch als „wheezing“ bezeichnet. Dementsprechend verbirgt sich das frühkindliche Asthma in dieser Altersstufe in einer Gruppe von Kindern mit dem Leitsymptom pfeifende Atmung (*Berdel 2004, S. 6*).

In einer US-amerikanischen Longitudinalstudie, die den Verlauf kindlicher Atemwegserkrankungen von Geburt bis zum Alter von 6 Jahren untersuchte, traten bei 30% der untersuchten Kinder bis zum dritten Lebensjahr mindestens einmal obstruktive Symptome auf. Bei knapp 60% dieser Kinder folgten bis zum sechsten Lebensjahr jedoch keine weiteren obstruktiven Episoden mehr. Diese Verlaufsform bezeichneten die Autoren als „transient early wheezing“. Desweiteren definierten sie „late onset wheezer“ und „persistent wheezer“ (*Martinez et al. 1995*). Eine frühzeitige Differenzierung dieser verschiedenen „wheezing“-Syndrome ist bisher noch nicht möglich.

Auch eine aussagekräftige Lungenfunktionsdiagnostik ist im Säuglings- und Kleinkindalter häufig noch nicht durchführbar oder mit hohem technischen Aufwand verbunden. Hier kann unter Umständen ein „diagnostischer“ Therapieversuch mit inhalativen β_2 -Mimetika oder Glukokortikoiden weiterführen (*Berdel 2004, S. 7*).

Studien zum weiteren Verlauf des kindlichen Asthmas bis ins Erwachsenenalter liefern noch sehr uneinheitliche Ergebnisse. Die Remissionsraten schwanken je nach Region und Beobachtungszeitraum zwischen 20 und rund 70%. Eine Persistenz der Asthmasymptome scheint besonders stark mit dem Rauchverhalten im jungen Erwachsenenalter assoziiert zu sein (*Jenkins et al. 1994; Sears 1998; de Marco et al. 2002, S. 231-2*).

1.5. AUSLÖSER VON ASTHMAANFÄLLEN

Bei bereits manifester Erkrankung können verschiedene spezifische und unspezifische Stimuli Asthmaanfälle triggern, im ungünstigsten Fall führt dies zum lebensbedrohlichen Status asthmaticus.

Die Relevanz der einzelnen Auslöser von Asthmaanfällen ist bei jedem Asthmatiker unterschiedlich und scheint sich auch intraindividuell im Laufe der Zeit zu verändern (*Lee 1992; Sarafino et al. 1995*). Wichtig ist hier die Klassifizierung zwischen spezifischen und unspezifischen Triggern, da spezifische Trigger, beispielsweise die Exposition gegenüber einem relevanten Allergen, nicht nur den akuten Asthmaanfall auslösen, sondern gleichzeitig die chronische Entzündungsreaktion und folglich die bronchiale Hyperreagibilität und Aufrechterhaltung der Asthmaerkrankung fördern. Dahingegen können unspezifische

Trigger nur auf dem Boden einer bereits vorhandenen bronchialen Hyperreagibilität wirksam werden.

Von besonderer Bedeutung sind im Kindesalter neben einer direkten Allergenexposition (siehe Kapitel 1.8.3) Atemwegsinfektionen insbesondere viraler Genese (*Cypcar et al. 1992; Lindfors et al. 1999; Gern 2003*). In einer schwedischen Studie konnten bei 188 von 189 Kindern Infektionen des Respirationstraktes Asthmaanfälle auslösen (*Lindfors et al. 1999*). Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass virale Atemwegsinfektionen bei Patienten mit Asthma zu einer über mehrere Wochen anhaltenden gesteigerten bronchialen Hyperreagibilität führen können (*Gern 2003*).

Weitere mögliche Auslöser sind:

- kalte Luft (*Regnard 1992*)
- Tabakrauch / Luftverschmutzung (*Lee 1992, S. 169-170*)
- Anstrengung (*Konig 1974; Eggleston 1975*)
- Medikamente (*Lee 1992, S. 176; Lemanske, Jr. et al. 2003, S. 508*)
- Nahrungsmittel (*Rance et al. 2002*)
- psychische Faktoren (*Lee 1992, S. 177; Lemanske, Jr. et al. 2003, S. 508*)

1.6. KLASSIFIKATION

Anhand klinischer Charakteristika differenzierte 1947 Rackemann erstmalig zwischen einer extrinsischen (Synonym: allergisch, exogen) und einer intrinsischen (Synonym: nicht-allergisch, endogen) Form des Asthma bronchiale (*Rackemann F.M. 1947*). Diese Klassifikation findet, wenngleich immer wieder kontrovers diskutiert, auch heute noch Anwendung und ist klinisch besonders wegen der unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten von Bedeutung.

Des Weiteren existieren einige für das Erwachsenenalter relevante, berufsbedingte Asthmaformen, auf die an dieser Stelle jedoch nicht weiter eingegangen werden soll.

Pathophysiologisch ist allen Formen die reversible Obstruktion der Atemwege und die chronische Entzündung mit bronchialer Hyperreagibilität gemeinsam.

1.6.1. Extrinsisches Asthma

Das allergische Asthma manifestiert sich hauptsächlich in der ersten Lebenshälfte, meist vor dem 20. Lebensjahr, und stellt die häufigste Form im Kindesalter dar (*Virchow, Jr. 1996*). Das Verhältnis zwischen erkrankten Jungen und Mädchen beträgt in etwa 2:1. Charakteristisch sind allergenabhängige Symptome, die im Falle einer Sensibilisierung gegen Pollen saisonal beobachtet werden können. Bei kindlichem Asthma, das vielfach

mit einer Allergie gegen Hausstaubmilben assoziiert ist, treten die asthmatischen Beschwerden dagegen häufig perenneal auf.

Da dem extrinsischen Asthma pathophysiologisch eine allergische Reaktion vom Sofort-typ zugrunde liegt (siehe Kapitel 1.7), sind paraklinisch erhöhte Gesamt-IgE-Spiegel sowie allergenspezifische IgE-Antikörper im peripheren Blut und in anderen Körpersekreten nachweisbar. Des Weiteren fallen bei Patienten mit allergischem Asthma Hautpricktests für ein oder mehrere spezifische Allergene positiv aus.

Allergisches Asthma ist mit anderen Erkrankungen des atopischen Formenkreises assoziiert, deren Manifestation dem Beginn der Asthmasymptomatik häufig um Jahre voraus geht.

1.6.2. Intrinsisches Asthma

Die Existenz einer nicht-allergischen Asthmaform wird von vielen Autoren bestritten (*Molina 1990; Humbert 2000*). Jedoch weisen zahlreiche klinische Studien darauf hin, dass nicht bei allen Patienten eine allergische Prädisposition für die asthmatischen Beschwerden verantwortlich ist. Der Anteil dieser Patienten wird mit 10 bis 30% beschrieben (*Ulrik 1996; Romanet-Manent et al. 2002*).

Mittlerweile konnten auch immunologische Unterschiede zwischen intrinsischem und extrinsischem Asthma aufgezeigt werden (*Walker 1993; Kotsimbos et al. 1997; Heinisch et al. 2001*).

Das intrinsische Asthma manifestiert sich meist erst in der zweiten Lebenshälfte mit einem Maximum zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr (*Virchow 1973*). Jedoch werden auch in der pädiatrischen Pneumologie Fälle von intrinsischem Asthma beobachtet. Die Erkrankung ist zwischen Jungen und Mädchen etwa gleich verteilt (*Ostergaard 1985; Ostergaard 1988; Ulrik 1996*).

Klinisch ist das intrinsische Asthma durch eine allergenunabhängige Symptomatik charakterisiert sowie durch fehlende paraklinische Zeichen einer allergischen Diathese. Der Erstmanifestation geht häufig eine akute Pneumonie voraus (*Ostergaard 1988*). Ebenso scheinen weitere Asthmaepisoden vielfach mit respiratorischen Infekten assoziiert zu sein (*Virchow 1973*).

Häufige schwere Asthmaanfälle, vermehrte Krankenhausaufenthalte sowie eine höhere Persistenzwahrscheinlichkeit mit Zeichen der Lungenfibrose und Lungenüberblähung weisen in einigen Studien auf einen insgesamt ernsteren Verlauf des intrinsischen Asthmas hin. Des Weiteren scheint die Symptomatik nur schlecht auf inhalative β_2 -Mimetika

anzusprechen, was einen frühen Gebrauch von inhalativen oder systemischen Kortikoiden notwendig macht (*Ostergaard 1985 & 1988*).

Patienten mit intrinsischem Asthma zeigen ebenso wie allergische Asthmatiker eine bronchiale Hyperreaktivität bei Provokation mit Histamin oder Methacholin, scheinen jedoch auf Anstrengung mit einer geringeren Obstruktion zu reagieren (*Eggleston 1975*).

Das intrinsische Asthma entwickelt sich wahrscheinlich ebenso wie die allergische Form auf dem Boden einer eosinophilen Entzündung der Bronchialschleimhaut, da es gleichfalls durch Sputumeosinophilie sowie eine Eosinophilie im peripheren Blut gekennzeichnet ist (*Ostergaard 1985 & 1988; Virchow, Jr. 1996; Ulrik 1996*). Ostergaard et al. stellten die Hypothese auf, dass der intrinsischen Entzündungsreaktion eine Interaktion zwischen von Mikroorganismen stammenden Antigenen und reaktiv gebildeten Antikörpern im Bronchialepithel zugrunde liegen könnte (*Ostergaard 1985*). Der genaue Pathomechanismus des intrinsischen Asthmas muss jedoch weiter aufgeklärt werden.

1.7. PATHOPHYSIOLOGIE

Wesentlicher pathophysiologischer Prozess des Asthma bronchiale ist eine chronische Entzündungsreaktion, bei der eine Vielzahl an Zellen und Mediatoren interagieren. Einige dieser inflammatorischen Vorgänge sollen für das allergische Asthma im Folgenden kurz dargestellt werden:

Die Allergie vom Typ I nach Coombs & Gell wird definiert als Neigung auf primär nicht pathogene Fremdartigene – so genannte Allergene – mit einer IgE-vermittelten Entzündung zu reagieren. Diese kann sich in unterschiedlichen Krankheiten manifestieren, welche zusammenfassend auch als atopische Erkrankungen bezeichnet werden. Zu ihnen zählen das Asthma bronchiale, die allergische Rhinitis, die allergische Konjunktivitis, das endogene Ekzem und die Urtikaria.

Für die Entwicklung einer allergischen Reaktion wird den Lymphozyten, insbesondere den T-Helfer-Zellen, eine besondere Rolle zugeschrieben. Bisher konnten zwei Arten von T-Helfer-Zellen charakterisiert werden: TH1-Zellen sind mit ihren Zytokinen (u.a. IL-2, IFN- γ) besonders in die Infektabwehr involviert und werden bei viralen und bakteriellen Infektionen vermehrt produziert. Im Gegensatz dazu vermitteln die von TH2-Zellen synthetisierten Zytokine (u.a. IL-4, -5, -6, -9, -13) allergische Reaktionen. So werden beispielsweise B-Zellen durch IL-4 zur Produktion von IgE-Antikörpern stimuliert (*Parronchi et al. 1992; Romagnani 1992*). Gleichzeitig sind beide T-Zellklone dazu in der Lage, sich mithilfe ihrer Zytokine gegenseitig zu supprimieren.

Man geht nun davon aus, dass bei Atopikern ein Ungleichgewicht zwischen TH1- und TH2- Zellen zugunsten der TH2-Zellen vorliegt. Dieses Ungleichgewicht scheint sowohl genetische als auch umweltbedingte Ursachen zu haben.

Der akuten allergischen Reaktion muss bereits eine Sensibilisierung vorangegangen sein, welche in prädisponierten Individuen bei Erstkontakt mit dem jeweiligen Allergen stattfindet und zur Besetzung von Mastzellen mit spezifischen, von Lymphozyten produzierten IgE-Antikörpern via high-affinity-IgE-Rezeptor führt (*Brostoff J et al. 1995; NAEPP Report 2002, S. 145-6; Lemanske, Jr. et al. 2003, S. 503-5*).

Bei den verantwortlichen Allergenen handelt es sich um kleine Peptide oder Haptene, die auf inhalativem Wege die Bronchialschleimhaut erreichen. Dort sind sie in der Lage die tight junctions des Epithels zu durchdringen, wodurch ein Kontakt mit den immunkompetenten Zellen möglich wird. Dies gelingt umso leichter bei noch unreifem oder geschädigtem Epithel. Einige Allergene scheinen zudem die Fähigkeit zu besitzen mit dem respiratorischen Epithel biochemisch zu interagieren: Beispielsweise entspricht dem Hauptallergen der Hausstaubmilbe *Dermatophagoides pteronyssinus* eine Zysteinprotease, für die eine biochemische Zerstörung interzellulärer Adhäsions-Rezeptoren nachgewiesen werden konnte (*Thompson 1998*).

Die Bindung des Allergens an die bei sensibilisierten Individuen auf den Mastzellen sitzenden spezifischen IgE-Antikörper führt zur Vernetzung der IgE-Moleküle, was eine Mastzelldegranulation mit Freisetzung von Entzündungsmediatoren zur Folge hat (*Brostoff J et al. 1995; NAEPP Report 2002, S. 145-6; Lemanske, Jr. et al. 2003, S. 503-5*).

Die zahlreichen Entzündungsmediatoren der Mastzellen werden in chemotaktische und direkt wirkende, spasmogene Faktoren unterteilt.

Die spasmogenen Faktoren – wie Histamin, Leukotriene, Prostaglandine und PAF – vermitteln die sofortige Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur sowie eine erhöhte Permeabilität der kleinen Blutgefäße, verbunden mit Ödembildung und Zellauswanderung (*Brostoff J et al. 1995*). Dieser initiale Entzündungsmechanismus entspricht klinisch der asthmatischen Sofortreaktion und dauert etwa eine Stunde.

Dagegen lösen die chemotaktischen Mediatoren die nach etwa vier Stunden folgende und mehrere Stunden anhaltende Spätreaktion aus. Zu ihnen zählen die Interleukine 1 bis 5, GM-CSF, IFN- γ und TNF- α , welche eine Ansammlung von Eosinophilen, Neutrophilen, Basophilen, Makrophagen und Thrombozyten sowie die Synthese weiterer Entzündungsmoleküle durch diese Zellen bewirken (*Brostoff J et al. 1995; NAEPP Report 2002, S. 145-6; Lemanske, Jr. et al. 2003, S. 503-5*).

Für die Aufrechterhaltung der Entzündungsreaktion werden nach heutigem Kenntnisstand vor allem die Eosinophilen und ihre Mediatoren (u.a. MCP) verantwortlich gemacht. Diese können unter anderem das Atemwegsepithel durch Zerstörung der tight junctions verletzen und somit die bronchiale Hyperreagibilität verstärken sowie die Regulation der bronchokonstriktorisch wirksamen Acetylcholinfreisetzung beeinflussen (*NAEPP Report 2002, S. 145-6*).

1.8. RISIKOFAKTOREN

Die noch nicht vollständig aufgeklärte Ätiologie des Asthma bronchiale beruht auf einem komplexen Zusammenspiel zwischen Genetik und Umwelt.

Nach dem heutigen Kenntnisstand geht man davon aus, dass die Neigung an Asthma zu erkranken genetisch determiniert ist. Bestimmte, vor allem im frühen Kindesalter einwirkende Umweltfaktoren können diese Prädisposition verstärken – wahrscheinlich durch Modulation des noch in Entwicklung befindlichen Immunsystems. Weitere Stimuli führen zur Exazerbation der bereits manifesten Erkrankung in Form von Asthmaanfällen. Schließlich sind einige Faktoren in der Lage, die Aufrechterhaltung und damit Chronizität der Erkrankung zu fördern.

1.8.1. Geschlechtsunterschiede

Aus noch ungeklärten biologischen Gründen treten Asthma und Asthmasymptome im Kindesalter bei Jungen häufiger auf als bei Mädchen. Das Verhältnis von betroffenen Knaben zu betroffenen Mädchen schwankt in der Literatur zwischen 1,5 : 1 und 4 : 1 (*Zimmerman et al. 1988a; Sears et al. 1993*).

Dieser geschlechtsabhängige Prävalenzunterschied scheint jedoch mit zunehmendem Alter abzunehmen (*Clifford et al. 1989, S. 1123*) und sich in und nach der Pubertät sogar umzudrehen (*Kuehr et al. 1995; de Marco et al. 2002, S. 230-1*).

Mögliche Erklärungen für diese Geschlechtsunterschiede sind: Eine höhere Rate viraler Atemwegsinfekte bei Jungen, eine unterschiedliche Atemwegsreagibilität, ein geringerer Durchmesser der Atemwege im Verhältnis zur Lunge bei Jungen, höhere Sensibilisierungsraten und hormonelle Veränderungen (*Sears et al. 1993*).

1.8.2. Familiäre Prädisposition

Die familiäre Prädisposition ist ein gesicherter Risikofaktor für die Entwicklung eines Asthma bronchiale und anderer Erkrankungen des atopischen Formenkreises (*Arshad et al. 1993; Kuehr et al. 1995*).

Zahlreiche Familienstudien zeigen die erhöhte Prävalenz allergischer Erkrankungen bei Kindern mit einem atopischen Elternteil, noch höhere Prävalenzraten sind zu verzeichnen, wenn beide Eltern betroffen sind (*Kaufman et al. 1976; Lebowitz et al. 1984*) oder Kinder und Eltern die gleiche allergische Erkrankung aufweisen (*Dold et al. 1992; Litonjua et al. 1998; Matsuoka et al. 1999*).

In einer US-amerikanischen longitudinalen Kohortenstudie war in Familien mit einem asthmatischen Elternteil das kindliche Risiko an Asthma zu erkranken etwa dreifach erhöht, waren beide Eltern betroffen erhöhte sich das Risiko verglichen mit Familien ohne betroffene Eltern um den Faktor 6 (*Litonjua et al. 1998*). Querschnittsstudien aus Deutschland und Japan liefern vergleichbare Ergebnisse (*Dold et al. 1992; Matsuoka et al. 1999*).

Häufig wird besonders mütterliche Atopie als prädisponierender Faktor für die Entwicklung einer allergischen Erkrankung bewertet (*Arshad et al. 1993; von Mutius 2002*), zum Teil erklärt mit den Modellen des Genomic Imprinting und des Carter Effekts (*Hall 1990*). Hier zeigen sich mittlerweile jedoch widersprüchliche Ergebnisse:

Litonjua et al. fanden eine stärkere Assoziation zwischen einem Asthma der Mutter und kindlichem Asthma, insbesondere bei Kindern unter 5 Jahren (*Litonjua et al. 1998*). Ebenso konnten mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen mütterlicher Atopie und einem erhöhten IgE-Spiegel im Nabelschnurblut Neugeborener aufzeigen, welcher wiederum als Risikofaktor für die spätere Entwicklung einer allergischen Erkrankung gilt (*Magnusson 1988; Johnson et al. 1996*).

Im Gegensatz dazu ist in der großen Querschnittsstudie bayerischer Schulkinder im Alter von 9 bis 11 Jahren von Dold et al. ein deutlicher Zusammenhang zwischen väterlichem und kindlichem Asthma zu erkennen, ein mütterliches Asthma ergibt hier keinen signifikanten Einfluss auf die Erkrankung der Kinder (*Dold et al. 1992*). Auch Lebowitz et al. fanden stärkere Assoziationen zwischen Vätern und Kindern: hier wurde insbesondere ein Index aus dem Durchmesser positiver Pricktestreaktionen verglichen (*Lebowitz et al. 1984*).

Schließlich ist in anderen Studien der Einfluss väterlicher und mütterlicher Atopie auf die Entwicklung einer allergischen Erkrankung der Kinder etwa gleich groß (*Matsuoka et al. 1999*).

Ein zufriedenstellender Vergleich der genannten Arbeiten wird durch unterschiedliche Probandenzahlen und Studiendesigns erschwert (*Doull 1996*). In den meisten Familienstudien wird vor allem der Begriff „Atopie“ sehr uneinheitlich und häufig nur anamnestisch

definiert, genaue Untersuchungen hinsichtlich der familiären Zusammenhänge objektiv nachgewiesener *spezifischer* allergischer Sensibilisierungen existieren bisher kaum.

Neben den erwähnten Familienstudien lassen auch klassische Zwillingsstudien die beträchtliche genetische Komponente des Asthma bronchiale und anderer Erkrankungen des atopischen Formenkreises erkennen. Da monozygote Zwillinge genetisch identisch sind, dizygote hingegen nur etwa die Hälfte ihrer Gene teilen, sprechen im Vergleich der beiden Gruppen höhere Korrelationskoeffizienten bei Monozygoten für einen deutlichen genetischen Einfluss hinsichtlich des untersuchten phänotypischen Merkmals (*Koppelman et al. 1999*).

Weltweit werden bei monozygoten Zwillingen signifikant höhere Konkordanzraten bezüglich eines Asthma bronchiale und anderer allergischer Erkrankungen gefunden als bei dizygoten Paaren (*Edfors-Lubs 1971, S. 258; Sarafino et al. 1995; Skadhauge et al. 1999*).

In speziell auf Zwillingsstudien ausgerichteten statistischen Modellen kann schließlich auch der ungefähre Anteil der genetischen Komponente an der Krankheitsentstehung kalkuliert werden. Bezüglich des Gesamt-IgE-Spiegels berechneten Strachan und Kollegen beispielsweise einen Einfluss genetischer Faktoren von etwa 60%, zu 40% scheinen individuelle Umweltfaktoren beteiligt zu sein (*Strachan et al. 2001*). Die dennoch relativ hohen Diskordanzraten bei Monozygoten sind hinweisend für noch unbekannte komplexe Interaktionen zwischen genetischen und umweltbedingten Risikofaktoren.

Ein detaillierter Vergleich einzelner klinischer Aspekte bei erkrankten Verwandten ersten Grades könnte zur weiteren Aufklärung dieser Gen-Umwelt-Interaktionen beitragen. Hierzu sind in der Literatur bisher nur wenige Untersuchungen zu finden (*Sarafino et al. 1995; Pin et al. 2002*).

1.8.3. Relevante Allergene

Die Sensibilisierung gegen spezifische Allergene zählt mittlerweile zu den Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung des Asthma bronchiale. Diese kann vielfach weit vor Beginn der Asthmasymptomatik nachgewiesen werden (*Kuehr et al. 1995*). Zahlreiche Allergene – insbesondere Inhalationsallergene – konnten bisher als Auslöser von Asthmaanfällen identifiziert und für die Entstehung und Aufrechterhaltung der chronischen Entzündungsreaktion verantwortlich gemacht werden. Dabei wird den einzelnen Allergenen eine unterschiedliche Potenz und klinische Relevanz zugeschrieben.

Von besonderer Bedeutung für die Genese des Asthma bronchiale ist die Sensibilisierung gegen Innenraumallergene wie Hausstaubmilben, Haustiere, Pilzsporen und Kakerlaken (*Pollart et al. 1989; Sears et al. 1989; Gelber et al. 1993; Boner et al. 1998*).

Im Kindesalter spielen weltweit die Hausstaubmilben die größte Rolle (*Sporik et al. 1992; Sears et al. 1993; Kuehr et al. 1995; Peat et al. 1996; Lau et al. 2000*). In Fall-Kontroll-Studien ist die Sensibilisierungsrate bei asthmatischen Kindern bis zu siebenfach erhöht (*Silvestri et al. 1997*).

Die häufigsten ubiquitär im Hausstaub vorkommenden Milben gehören zu den Spezies *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides microceras* und *Erogllyphus maynei*. Man unterscheidet die Gruppenallergene I-IV, die vor allem in den Fäzes der Milben zu finden sind (*Platts-Mills et al. 1992, S. 1047-8; Sporik et al. 1992; Thompson 1998*).

In der westlichen Welt ist die Exposition gegenüber Hausstaubmilben sehr hoch: In einer australischen Studie konnten Hausstaubmilben in 94% der untersuchten Haushalte nachgewiesen werden (*Sears et al. 1989*). Sie befinden sich vor allem in Teppichen, Matratzen und Polstermöbeln und bevorzugen eine hohe Luftfeuchtigkeit (*Gelber et al. 1993; Sporik et al. 1995; Peat et al. 1996; Lau 2002, S. 13-4*). Die permanente Exposition führt bei vielen sensibilisierten Asthmatikern zu perennealen Symptomen.

Die Relevanz anderer Innenraumallergene wird besonders in Regionen deutlich, wo die Hausstaubmilbenbelastung aufgrund von klimatischen Bedingungen (v.a. niedrige Luftfeuchtigkeit) sehr gering ist. So konnten Sporik und Mitarbeiter feststellen, dass sich die kindliche Asthmaprävalenz in Los Alamos, New Mexico trotz fehlender Milbenbelastung nicht von der belasteter Regionen unterschied und stattdessen mit anderen Sensibilisierungen - insbesondere gegen Katzen- und Hundeallergene - assoziiert war (*Ingram et al. 1995; Sporik et al. 1995*).

Katzen und Hunde sind die häufigsten tierischen Allergenquellen. Die Allergene stammen dabei von Epithel, Hautschuppen, Speichel oder Urin (*Thompson 1998*). Katzenallergene scheinen potenter als von Hunden stammende Allergene zu sein (*Murray et al. 1983*;) und konnten in epidemiologischen Studien aus Neuseeland, Australien, Europa und den USA in Zusammenhang mit der Entwicklung des Asthma bronchiale gebracht werden (*Peat et al. 1991; Sears et al. 1993; Ingram et al. 1995; Lau et al. 2000; Braback et al. 2001*). Sie gelten mittlerweile als ubiquitär vorkommend, da auch Personen ohne direkte Katzenexposition eine Sensibilisierung aufweisen können und zudem hohe Allergenkonzentrationen in öffentlichen Gebäuden wie z.B. Kindertagesstätten und Schulen nachweisbar sind (*Chan-Yeung et al. 1999; Braback et al. 2001*).

Von den Pilzsporen sind vor allem *Alternaria*- und *Aspergillus*arten für das allergische Asthma von Bedeutung (*Sears et al. 1989; Peat et al. 1991; O'Driscoll et al. 2005*).

Eine Sensibilisierung gegen Kakerlakenallergene ist besonders in den USA für die Genese der Erkrankung relevant, wo die Sensibilisierungsrate teilweise bei über 58% liegt. In Deutschland besteht diesbezüglich bisher kein Zusammenhang (*Rosenstreich et al. 1997; Liccardi et al. 2000, S. 112-4*).

Außenallergene wie Gräser-, Getreide- Kräuter- und Baumpollen sind vor allem mit der allergischen Rhinokonjunktivitis assoziiert, können jedoch auch saisonales Asthma verursachen (*Thompson 1998*).

1.8.4. Umweltfaktoren

Aufgrund der massiven Prävalenzzunahme von Asthma und anderen atopischen Erkrankungen in den letzten drei Jahrzehnten steht die Identifizierung spezifischer exogener Risikofaktoren, die den „westlichen Lebensstil“ charakterisieren, im Mittelpunkt zahlreicher Untersuchungen.

Hier wird beispielsweise eine erhöhte Exposition gegenüber Innenraumallergenen durch verlängerte Aufenthalte in geschlossenen Räumen, eine geringere Ventilation in Innenräumen durch bessere Isolation, mehr Teppiche und Polstermöbel sowie eine Zunahme der Katzen- und Hundehaltung (*Wichmann 1996; Platts-Mills et al. 1997; von Mutius 1998*) als Risikofaktor diskutiert.

Desweiteren hat sich die 1989 erstmals von Strachan aufgestellte „Hygienetheorie“ etabliert, die davon ausgeht, dass häufige Infektionen im frühen Kindesalter vor späteren allergischen Erkrankungen schützen (*Strachan 1989; Illi et al. 2001; Platts-Mills 2005*): Vermehrte bakterielle und virale Infektionen fördern zum Zeitpunkt der Reifung des Immunsystems die Konversion der T-Zellen in TH1-Zellen, diese setzen IFN- γ frei, wodurch die Proliferation von TH2-Zellen und IgE-produzierenden B-Zellen inhibiert wird (siehe Kapitel 1.7). Gestützt wird diese Theorie durch verschiedene epidemiologische Studien: Kinder, die unter Umweltbedingungen aufwuchsen, die im Allgemeinen mit dem vermehrten Auftreten von Infektionskrankheiten assoziiert sind, zeigten im Verlauf deutlich geringere Atopieraten als die jeweiligen Vergleichsgruppen. Zu diesen „schützenden“ Faktoren gehören:

- das Aufwachsen in ländlichen Umgebungen, insbesondere mit Viehhaltung (*Kilpelainen et al. 2000; von Ehrenstein et al. 2000*),
- große Familien, vor allem mit mehreren älteren Geschwistern (*Strachan 1989; von Mutius et al. 1994b; Matricardi et al. 1998*) sowie
- der regelmäßige Besuch einer Kinderkrippe (*Kramer et al. 1999; Ball et al. 2000*).

Dennoch werden einige Infektionen des Respirationstrakts im frühen Kindesalter, beispielsweise die RSV-Bronchiolitis, weiterhin als Risikofaktor für die Entwicklung eines Asthma bronchiale angesehen (*Openshaw et al. 2003*).

Als weitere umweltbedingte Risikofaktoren werden diskutiert:

- Impfungen (*Shaheen 1995; Shirakawa et al. 1997*)
- Tabakrauch (mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft, Passivrauchen im frühen Kindesalter sowie Aktivrauchen im Jugend- und Erwachsenenalter) (*Martinez et al. 1992; Duhme et al. 1998; von Mutius 2002, S. 527-528*)
- Luftverschmutzung, insbesondere hohe Konzentrationen an NO₂ und Diesel-Partikeln (*Wichmann 1996; Duhme et al. 1998*)
- kürzere Stilldauer (*Oddy et al. 1999; Wright et al. 1999*)
- gesteigerter Salzkonsum und Konsum mehrfach ungesättigter Fettsäuren (*Demissie et al. 1996; Black et al. 1997*)
- hoher sozioökonomischer Status (*Matricardi et al. 1998; von Mutius 2000, S. 12*)

Psychische Faktoren sind heutzutage nicht mehr als Ursache der Erkrankung anerkannt, können jedoch akute Asthmaanfälle auslösen und scheinen den Verlauf der Erkrankung zu beeinflussen (*Gustafsson et al. 2002*).

1.9. ASTHMASCHWEREGRAD

Das klinische Erscheinungsbild des Asthma bronchiale reicht von sehr milden und nur zeitweilig auftretenden Symptomen bis hin zu körperlich schwächenden und lebensbedrohlichen Zuständen. Daher wird im Klinik- und Praxisalltag durch eine Differenzierung der Erkrankung in einzelne Schweregrade ein gestaffelter, den Beschwerden angepasster therapeutischer Zugang möglich (*Lemanske, Jr. et al. 2003, S. 505*).

In der aktuellen „Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma bronchiale“ wird für das Kindesalter in Anlehnung an jüngste internationale Richtlinien eine Einteilung des Asthma bronchiale in vier Schweregrade empfohlen (siehe Tabelle 1.9-1) (*Berdel 2004, S. 7*).

Diese Schweregradeinteilung bildet die Grundlage der medikamentösen Stufentherapie bei Kindern und Jugendlichen (siehe Kapitel 1.10), dementsprechend erfolgt sie vor Therapiebeginn, um dann im weiteren Verlauf zur Therapieoptimierung kontrolliert zu werden. Dazu sollte – zumindest zeitweilig – ein strukturiertes „Asthmatagebuch“ geführt werden, welches täglich die Häufigkeit und Schwere von Symptomen sowie die genaue Dosierung und Frequenz der Medikation erfasst und – bei entsprechender Compliance – durch standardisierte Peakflow-Protokolle ergänzt werden kann (*Colice et al. 1999; Thole et al. 2004*).

Schweregrad	Symptomatik	Lungenfunktion, % des Sollwertes	Lebensqualität
I	intermittierend Husten, leichte Atemnot, symptomfreies Intervall > 2 Monate	nur intermittierend obstruktiv, LuFu dann oft noch normal: FEV ₁ >80%, MEF ₂₅₋₇₅ , bzw. MEF ₅₀ >65%, Variabilität <20%, im Intervall o.p.B.	nicht beeinträchtigt
II	Intervall zwischen Episoden < 2 Monate	nur episodisch obstruktiv, LuFu dann pathologisch: FEV ₁ <80% u./o. MEF ₂₅₋₇₅ , bzw. MEF ₅₀ <65%, Variabilität 20-30% LuFu im Intervall meist noch normal: FEV ₁ >80%, MEF ₂₅₋₇₅ , bzw. MEF ₅₀ >65%, Variabilität <20%	nicht beeinträchtigt, bzw. teilweise eingeschränkt
III	an mehreren Tagen / Woche und auch nächtliche Symptome	auch im Intervall obstruktiv, FEV ₁ <80% u./o. MEF ₂₅₋₇₅ , bzw. MEF ₅₀ <65%, Variabilität >30%	beeinträchtigt
IV	anhaltende tägliche Symptome, häufig auch nächtlich	FEV ₁ <60% Variabilität >30%	deutlich beeinträchtigt

Tabelle 1.9-1: Asthmaschweregrad gemäß der "Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma bronchiale" (Berdel 2004, S. 7)

Aufgrund der multifaktoriellen Genese mit noch ungeklärten komplexen Erbmustern und des heterogenen klinischen Erscheinungsbildes des Asthma bronchiale ist auch in epidemiologischen und genetischen Studien eine Berücksichtigung des Asthmaschweregrades sinnvoll. Idealerweise kann das Aufdecken von Assoziationen zwischen dem Schweregrad und einzelnen genetischen Merkmalen – bzw. einzelnen umweltbedingten Risikofaktoren – zur weiteren Aufklärung der Pathogenese des Asthma bronchiale beitragen. Hierfür ist im Allgemeinen eine retrospektive Definition des Asthmaschweregrades erforderlich, weshalb die für die Praxis empfohlene Einteilung nur bedingt angewendet werden kann. Eindeutige und allgemeingültige Kriterien existieren diesbezüglich jedoch noch nicht.

Die in der Literatur zu findenden retrospektiv definierten Asthmascores orientieren sich zum Teil nur an objektiv messbaren Parametern (Hall 1998), nur an klinischen Symptomen (Togias et al. 1997) oder schließen sowohl objektive als auch klinische Charakteristika mit ein. Dabei werden die einzelnen Kriterien unterschiedlich stark gewichtet. Auch die Anzahl der Schweregrade ist bei den jeweiligen Einteilungen verschieden und reicht meist von drei bis fünf Stufen. Zu den objektiven Parametern gehören u.a. die basale Lungenfunktion, die Peak-flow-Variabilität, das Ansprechen auf

inhalative β -Sympathomimetika oder Glukokorticoide, die bronchiale Hyperreaktivität bestimmt durch Provokationstests, und der Gesamt-IgE-Spiegel. Klinische Parameter sind neben der Häufigkeit von Asthmasymptomen am Tage bzw. in der Nacht, die Art und Dauer der Therapie, Krankenausaufenthalte wegen Asthma sowie der Einfluss der Krankheit auf das tägliche Leben und die körperliche Leistungsfähigkeit.

Neben der von verschiedenen Autoren unterschiedlich und zum Teil konträr bewerteten Relevanz der einzelnen Kriterien wird die retrospektive Definition des Asthmaschweregrades immer auch durch den Umfang bzw. die Vollständigkeit der zur Verfügung stehenden Daten limitiert sein. Dennoch sind für die Vergleichbarkeit einzelner Arbeiten möglichst gleichartige Schweregrad-Klassifikationen anzustreben.

Durch welche Faktoren die unterschiedlichen Schweregrade des Asthma bronchiale zustande kommen und ob jeder Patient mit initial mildem Asthma potentiell auch eine schwere Verlaufsform der Erkrankung entwickeln kann, ist letztlich noch unklar. Die in der Literatur diskutierten Risikofaktoren sind entzündlicher, struktureller, genetischer, umweltbedingter und psychologischer Genese (*Wenzel 1998*). Eine multifaktorielle Beeinflussung des Asthmaschweregrades mit Interaktion der einzelnen Risikofaktoren ist anzunehmen.

Komplexe chronische Entzündungsmechanismen – ausgelöst und aufrecht erhalten durch unterschiedlichste Entzündungszellen und deren Mediatoren – scheinen den Schweregrad zu beeinflussen (*Ronchi et al. 1997; Louis et al. 2000; Weiss et al. 2000*). Insbesondere das im Verlauf der chronischen Entzündungsprozesse stattfindende „airway remodelling“, das unter anderem durch eine deutlich verdickte Basalmembran des Atemwegsepithels, eine Hypertrophie der glatten Muskulatur und eine subepitheliale Fibrose gekennzeichnet ist, wird mit einem höheren Asthmaschweregrad in Verbindung gebracht. Im ungünstigsten Fall führt diese gewebliche Umstrukturierung zu einer irreversiblen Atemwegsobstruktion.

Auch bezüglich einer genetischen Determination des Asthmaschweregrades existieren bereits einige Erkenntnisse. Epidemiologische Studien suggerieren unterschiedliche Asthmaschweregrade in unterschiedlichen ethnischen Populationen bzw. unterschiedliche Genvarianten, welche in den einzelnen Populationen den Schweregrad beeinflussen (*Togias et al. 1997; Wenzel 1998*). Andere Studien zeigen eine leichte Prädisposition weiblicher Individuen für einen höheren Asthmaschweregrad, möglicherweise bedingt durch den allgemein hin geringeren Atemwegsdurchmesser bei Frauen (*Schwartz et al. 1995; Togias et al. 1997; Wenzel 1998*).

Zudem werden bereits einige Kandidatengene mit dem Asthmaschweregrad in Verbindung gebracht (*Nicolaides et al. 1997; Hall 1998; Wenzel 1998; Szalai et al. 2001*): Am meisten Konsens herrscht hier über die Assoziation zwischen Schweregrad und einem Polymorphismus des β -Adrenorezeptor-Gens auf Chromosom 5 (*Hall et al. 1995; Dewar et al. 1997; Tan et al. 1997*).

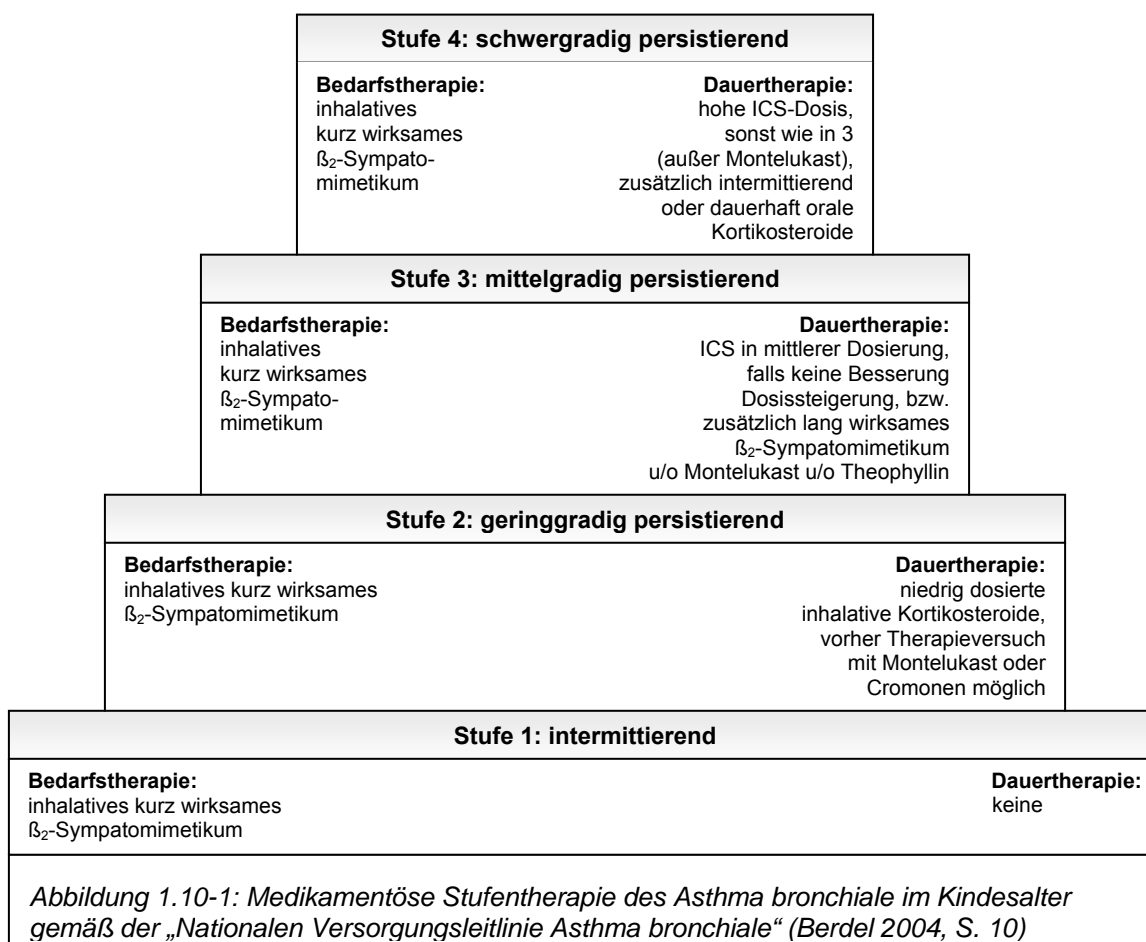
Bei den umweltbedingten Einflussfaktoren auf den Schweregrad scheinen wiederum Allergene, insbesondere Innenraumallergene von Bedeutung zu sein. In diesem Zusammenhang wird insbesondere die Art der spezifischen Sensibilisierung sowie Ausmaß, Zeitpunkt und Dauer der spezifischen Allergenexpositionen bzw. die Vermeidung von Allergenen als Einfluss auf den Asthmaschweregrad untersucht. Als weitere den Schweregrad beeinflussende umweltbedingte Faktoren werden Tabakrauchexposition, virale Atemwegsinfektionen, Luftverschmutzung, sozialer Status und Lebensstil diskutiert (*Togias et al. 1997; Wenzel 1998; Platts-Mills 2005*).

Schweres Asthma im Kindesalter scheint mit einer Persistenz der Erkrankung im Erwachsenenalter assoziiert zu sein. Wenn trotz genetischer Prädisposition eine exogene Beeinflussung des Schweregrades möglich ist, müssten durch geeignete präventive und / oder therapeutische Maßnahmen Symptome im Erwachsenenalter verhindert werden können (*Jenkins et al. 1994*). Hierzu sind jedoch weitere spezifische Untersuchungen der einzelnen Einflussfaktoren auf den Asthmaschweregrad erforderlich.

1.10. MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Die medikamentöse Basistherapie des Asthma bronchiale besteht in einer Kombination aus inhalativen β_2 -Sympatomimetika mit bronchodilatatorischem Effekt und antientzündlich wirkenden inhalativen Glukokortikoiden. Sie kann ergänzt werden durch orale Glukokortikoide, Anticholinergika, Cromone (DNCG, Nedocromil), Theophyllin und Leukotrienantagonisten (Montelukast). Den beiden letzteren werden sowohl antientzündliche als auch bronchodilatatorische Wirkmechanismen zugeschrieben. Entsprechend ihrer Wirkdauer werden die Antiasthmatica weiterhin in Bedarfsmedikamente und Langzeittherapeutika eingeteilt. Insbesondere die konsequente antientzündliche Behandlung führt zu einer Rückbildung der bronchialen Hyperreagibilität und kann langfristig ein „airway remodelling“ verhindern oder zumindest verzögern (*Lemanske, Jr. et al. 2003, S. 511-7; Berdel 2004, S. 8-13; Nowak et al. 2004*). Entsprechend der „Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma bronchiale“ erfolgt die Therapie anhand eines Stufenschemas, welches sich an dem in Kapitel 1.9 erläuterten Asthmaschweregrad orientiert (siehe Abbildung 1.10-1).

Die Therapie gilt als adäquat, wenn der Patient möglichst wenig unter Symptomen leidet, in seinen alltäglichen Aktivitäten so wenig wie möglich beeinträchtigt wird, nie oder nur selten kurz wirksame inhalative β_2 -Mimetika benötigt und gleichzeitig durch medikamentöse Nebenwirkungen in seinem Wohlbefinden nur minimal beeinflusst wird (Bernstein et al. 1993; Berdel 2004; Colice et al. 1999).



Als kausale Therapie kann bei einigen Kindern die Durchführung einer spezifischen Immuntherapie (Hyposensibilisierung) erwogen werden, welche hinsichtlich von Hausstaubmilben-, Katzen- und Gräserpollenallergenen in kontrollierten Studien bereits zu einer Reduzierung asthmatischer Symptome, der notwendigen Medikation sowie der spezifischen und unspezifischen bronchialen Hyperreaktivität führen konnte (Bergmann 2003; Nowak et al. 2004; Sopo et al. 2004). Für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren mit einem Asthma der Stufe 4 und hohen IgE-Spiegeln ist seit Herbst 2005 außerdem der rekombinante Anti-IgE-Antikörper Omalizumab zugelassen (Rolinck-Werninghaus 2005).

1.11. PRÄVENTION / NICHT-MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Die Prävention des Asthma bronchiale setzt sich zusammen aus

- der Vermeidung bekannter Risikofaktoren (siehe Kapitel 1.8) zur Vorbeugung der Krankheitsentstehung (primäre Prävention),
- Maßnahmen zur Früherkennung bei Risikopatienten und Vorbeugung von Asthmaanfällen und Dauerschäden nach Diagnosestellung (sekundäre Prävention) sowie aus
- Strategien zur Stabilisierung des Asthmas mit höchstmöglicher Lebensqualität (tertiäre Prävention) (*Thole et al. 2004*).

Hierbei wird die medikamentöse Therapie vor allem durch eine konsequente Expositionsprophylaxe gegenüber den für den Patienten relevanten Allergenen mit Umgebungsanierung ergänzt.

Des Weiteren sind Asthaschulungen für Kinder und Eltern, regelmäßige, den individuellen Bedürfnissen angepasste körperliche Aktivität, physiotherapeutische und Rehabilitationsmaßnahmen sowie eine regelmäßige Nachsorge wichtige Bestandteile des Asthma-Managements (*Nowak et al. 2004*).

1.12. GENETIK

1.12.1. Genetische Modelle

Wie bereits erwähnt können zahlreiche epidemiologische Studien die familiäre Prädisposition für die Entwicklung des Asthma bronchiale belegen (siehe Kapitel 1.8.2).

Hinsichtlich des genauen genetischen Mechanismus wurde bereits zu Beginn des letzten Jahrhunderts nach einem zufriedenstellenden Modell gesucht, Cooke und van der Veer postulierten 1916 zunächst ein autosomal dominantes Vererbungsmuster (*Cooke et al. 1916*), andere zum Teil gegensätzliche Theorien folgten (Zusammenfassungen hierzu sind z.B. bei *Edfors-Lubs 1971, S. 269-70* und *Dold et al. 1992* zu finden).

Nach dem jetzigen Kenntnisstand liegt die Ursache für Asthma offensichtlich nicht in einem einzigen Gendefekt, sondern scheint auf einem komplexen, polygenetischen Vererbungsmuster zu basieren (*Hall 1997*).

Mittlerweile konnten in verschiedenen genetischen Studien auf 16 der 22 Autosomen Regionen identifiziert werden, die mit phänotypischen Charakteristika von Asthma assoziiert sind. Des Weiteren werden Assoziationen zwischen veränderten phänotypischen Merkmalen und Polymorphismen bekannter Kandidatengene beschrieben (siehe Kapitel 1.12.2).

Auch das HLA-System wird bereits seit den 70er Jahren mit Asthma – insbesondere mit der spezifischen allergischen Sensibilisierung – in Zusammenhang gesetzt (*Morris et al. 1977*). Serologisch nachgewiesene Sensibilisierungen gegen unterschiedliche Allergene – unter ihnen Roggen, Gräser, D. pter. und Kakerlaken – zeigten in verschiedenen Linkage-Studien eine Kopplung mit bestimmten HLA-Klasse-II-Allelen (*Marsh et al. 1981, S. 1553-8; Hizawa et al. 1998a; D'Amato et al. 1999; Donfack et al. 2000*). Bei diesen Allelen handelt es sich vorwiegend um HLA-D-Gene, im Übrigen zeigen alle Studien wiederum sehr widersprüchliche Ergebnisse. Eine Interaktion mit anderen Genen, z.B. T-Zell-Rezeptor-Polymorphismen, wird vermutet (*Moffatt et al. 1996, S. 82-7*).

Die Resultate der genetischen Studien zu Asthma sind sehr inkonsistent. Die Gründe hierfür sind zum einen die wahrscheinlich zahlreichen, noch unbekannt komplexen Interaktionen der involvierten Gene, zum anderen eine beträchtliche genetische Heterogenität, bei der verschiedene Kombinationen von Gen-Varianten die gleichen Phänotypausprägungen hervorrufen können. Durch ethnische Heterogenität und fehlende Standardisierungen der Signifikanz-Grenzen, Phänotyp-Definitionen und Probandenanzahl werden widersprüchliche Ergebnisse der zahlreichen Studien zusätzlich begünstigt (*Sandford et al. 2000; Altmüller et al. 2001, S. 942-5; Hakonarson et al. 2001, S. 269-274*).

1.12.2. Genetische Methoden

Um die für Asthma bronchiale verantwortlichen Genvarianten zu identifizieren werden prinzipiell zwei verschiedene Forschungsansätze gewählt:

- Untersuchung „funktioneller“ Kandidatengene
- Untersuchung der Gene einer Region, die durch genom-weite Suche (Genom-Screening) und Finemapping bestimmt wurde

Erst genannter Ansatz zielt auf die Identifizierung von Genen, von denen eine Relevanz für die Entwicklung des Asthma bronchiale vermutet werden kann. Hierbei werden Assoziationen zwischen klinischen Markern und Polymorphismen bzw. Mutationen bekannter Kandidatengene gesucht. Potentielle Kandidatengene sind z.B. die Gene der von TH2-Zellen produzierten Zytokine (IL4,5,9), des β_2 -Adrenorezeptors, des hoch affinen IgE-Rezeptors (Fc ϵ R1), des T-Zellrezeptors, des TNF α sowie der 5-Lipoxygenase (*Hall 1997 & 1998*) und viele andere mehr.

Bisher fand sich beispielsweise eine starke Assoziation zwischen einem Polymorphismus am N-terminalen Ende des auf Chromosom 5 q lokalisierten β_2 -Adrenorezeptor-Gens und dem Schweregrad von Asthma (siehe Kapitel 1.9) (*Hall et al. 1995; Dewar et al. 1997; Tan et al. 1997*). Weiterhin scheinen einige Mutationen des hoch affinen IgE-Rezeptor-

Gens auf Chromosom 11q mit Asthma assoziiert zu sein (*Sandford et al. 1993; Hill et al. 1995; Moffatt et al. 1998; Hizawa et al. 2000; Traherne et al. 2003*). Das Gen der α -Kette des IL-4-Rezeptors auf Chromosom 16q zeigte in einigen Studien Assoziationen zu einem erhöhten Gesamt-IgE-Spiegel im Serum (*Sandford et al. 2000*). Auch das Gen der β -Kette des T-Zell-Rezeptors auf Chromosom 7 wird mit einem erhöhten Gesamt-IgE-Spiegel in Verbindung gebracht, wohingegen das Gen der α -Kette des gleichen Rezeptors mit der spezifischen allergischen Sensibilisierung assoziiert zu sein scheint (*Moffatt et al. 1996, S. 82-7*).

Mit der Methode der genom-weiten Suche wird das gesamte Genom eines Individuums mit verschiedenen Markern für bestimmte Genregionen gescreent (Mikrosatellitenmarker). Ein Hauptmerkmal der verwendeten Marker ist deren hohe intraindividuelle Variabilität.

Kann mit dieser Methode eine Region identifiziert werden, die mit einem klinischen Marker stark assoziiert ist, könnten in weiteren Schritten auch die für die jeweiligen klinischen Marker relevanten Gene und die entsprechenden Genprodukte identifiziert werden (*Hall 1997*).

Verwendet man ein Genom-Screening in einer Familienstudie zusammen mit dem Affected-Sib-Pair-Design, so wird versucht, das Allel eines Mikrosatellitenmarkers zu identifizieren, das jeweils von einem Elternteil an beide betroffenen Kinder vererbt wird. Um diese Allele identifizieren zu können müssen beide Elternteile möglichst unterschiedliche Varianten des jeweiligen Markers und diese in heterozygoter Form besitzen.

Zahlreiche Genom-Screenings zur Genetik von Asthma und anderen allergischen Erkrankungen wurden und werden weltweit durchgeführt. Eine Vielzahl statistisch signifikanter Assoziationen wurden dabei in unterschiedlichen Populationen gefunden, zum Teil mit sehr inkonsistenten Ergebnissen. Einige Zusammenhänge konnten jedoch wiederholt durch verschiedene Arbeitsgruppen aufgezeigt werden, wobei viele dieser Linkage-Regionen wichtige Kandidaten-Gene zu enthalten scheinen, die Entzündungsprozesse wie Zytokinsynthese oder T-Zell-Immunantworten regulieren. Am meisten Übereinstimmung wurde bisher für verschiedene Genloci auf den Chromosomen 5, 6, 12 und 13 gefunden (zusammenfassende Darstellungen sind in folgenden Reviews zu finden: *Cookson et al. 2000; Sandford et al. 2000; Hakonarson et al. 2001; Cookson 2002*).

1.13. FRAGESTELLUNG, ZIELE DER ARBEIT

Eine effektive Prävention des Asthma bronchiale wird nur durch die weitere Aufklärung der Interaktionen zwischen Genetik und Umwelt möglich sein. Unter diesem Anspruch erfolgten auch die Untersuchungen, deren Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit dargestellt sind.

Sie basiert auf der detaillierten Auswertung der klinischen Daten, welche im Rahmen der Asthma-Familien-Genetik-Studie des Instituts für Epidemiologie, gsf Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Oberschleißheim, unter der Leitung von PD Dr. M. Wjst erhoben wurden. Mit der Methode des „Affected-Sib-Pair“-Designs wurden 217 Familien mit insgesamt 449 asthmatischen Kindern untersucht, deren Rekrutierung von 1995 bis 2001 erfolgte. Die drei Hauptziele dieser Arbeit werden im Folgenden kurz erläutert:

1.13.1. Deskriptive und analytische Auswertung der klinischen Daten

In der vorliegenden Population asthmatischer Kinder soll zunächst die Häufigkeitsdarstellung einzelner klinischer Charakteristika der Erkrankung erfolgen, welche anschließend mit den Ergebnissen anderer epidemiologischer Studien verglichen werden kann.

Schwerpunkt bildet hierbei ein mithilfe klinischer Parameter definierter Asthmaschweregrad, der hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren untersucht wird.

Um weiterführend Assoziationen innerhalb der einzelnen Familien analysieren zu können, werden ebenfalls einige Merkmale der untersuchten Eltern dargelegt.

1.13.2. Familiäre Assoziationen

Ein detaillierter Vergleich einzelner klinischer Aspekte bei Verwandten ersten Grades könnte zur weiteren Aufklärung der an der Pathogenese des Asthma bronchiale beteiligten Gen-Umwelt-Interaktionen beitragen.

Die Besonderheit der verwendeten Daten besteht darin, dass ausschließlich Familien mit mindestens zwei an Asthma erkrankten Kindern untersucht wurden. Unter der Voraussetzung, dass leibliche Geschwister einerseits einen sehr ähnlichen Genotyp aufweisen und andererseits auch ähnlichen bis identischen Umweltfaktoren ausgesetzt sind, könnte man annehmen, dass sich auch das klinische Erscheinungsbild des Asthma bronchiale bei Geschwistern ähnelt. Bis auf einige Zwillingsstudien wurden in bisherigen epidemiologischen Untersuchungen selten klinische Aspekte der Erkrankung unter Geschwistern verglichen.

Eine weitere Besonderheit ist die Tatsache, dass die an dieser Studie beteiligten Eltern, ungeachtet dessen, ob erkrankt oder nicht erkrankt, ebenso ausführlich befragt und untersucht wurden wie ihre Kinder. Dadurch ist es möglich, einzelne Assoziationen zwischen Kindern und Eltern, insbesondere hinsichtlich der spezifischen allergischen Sensibilisierung, genauer zu untersuchen als in bisherigen Studien, in denen beispielsweise elterliche Atopie ausschließlich anamnestisch erfragt wurde.

1.13.3. Verbindung zwischen Klinik und Genetik

Bisher durchgeführte Genom-Untersuchungen zum Asthma bronchiale liefern zum Teil sehr widersprüchliche Ergebnisse. Dies ist unter anderem bedingt durch die klinische und genetische Heterogenität der Erkrankung. Um letztlich alle an der Pathogenese beteiligten Gene zu identifizieren, erscheint es sinnvoll, einzelne, klar definierte Subphänotypen der Erkrankung in genetische Untersuchungen mit einzubeziehen, anstatt das Merkmal „Asthma“ ausschließlich als binäre Variable zu betrachten (*Palmer et al. 1998; Kurz et al. 2000*).

Mit der vorliegenden Arbeit soll eine Grundlage für die Definition solcher Subphänotypen des Asthma bronchiale geschaffen werden.

2. PROBANDEN, MATERIAL, METHODEN

2.1. KURZE STUDIENBESCHREIBUNG

Alle im Folgenden dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf Daten, die im Rahmen der Asthma-Familien-Genetik-Studie des Instituts für Epidemiologie, gsf Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Oberschleißheim (PD Dr. M. Wjst) erhoben wurden.

Ziel dieser Studie ist die Identifikation von Genen für Asthma bronchiale. Dafür werden anhand eines Genom-Screens mit 408 Mikrosatellitenmarkern, die einer hohen interindividuellen Variabilität unterliegen, und mithilfe der „Affected-Sib-Pair“-Methode chromosomale Regionen mit Kopplung identifiziert. Innerhalb dieser Regionen soll dann weiterführend mittels „positional cloning“ nach für Asthma bronchiale verantwortlichen Genen gesucht werden. Schließlich könnten dann Aussagen zu den kodierten Proteinen gemacht und die Pathophysiologie der Erkrankung weiter aufgeklärt werden (*Wjst 2000, S. 5-11*).

Bei der Studie handelt es sich um ein interdisziplinäres Konzept, das als Teilprojekt „Genetik von Asthma“ des Forschungsantrags „Genetische und umweltabhängige Einflüsse auf Prävalenz und Inzidenz bei Asthma bronchiale und die Reagibilität der Atemwege in Ostdeutschland“ am 7.12.1993 durch das Bundesministerium für Forschung und Technologie bewilligt wurde. Die Ethik-Kommission erteilte ihre Zusage am 28.12.1994.

2.2. PROBANDEN, KLINIKEN, UNTERSUCHER, ABLAUF

2.2.1. Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien waren für die Familien zu erfüllen (*Wjst M 2000, S. 17*):

- Um die Voraussetzungen für ein Affected-Sib-Pair-Design zu erfüllen, muss in der Familie bei mindestens zwei leiblichen Kindern Asthma bronchiale ärztlich diagnostiziert sein.
- Zur Vermeidung von Verständnisschwierigkeiten sollten alle Familienmitglieder deutsch sprechen.
- Beide Kinder dürfen keine Früh-/Mangelgeborene sein (Gestationsalter über der 37. SSW, Geburtsgewicht über 2500g) und sollen in den ersten 6 Lebensmonaten nicht mechanisch beatmet worden sein, um die Phänokopie Surfactant-Mangel / Lungenreifungsstörung ausschließen zu können.
- Aus juristischen und ethischen Gründen muss das Einverständnis der Eltern und Kinder vorliegen.

2.2.2. Rekrutierung

Die Familien wurden in zwei Etappen im Zeitraum von 1995 bis 2001 durch 21 klinischen Kooperationspartner rekrutiert und untersucht.

Bei den klinischen Kooperationspartnern handelt es sich sowohl um Kinderkliniken als auch um Kinderarztpraxen (siehe Tabelle 7-1). Neben einer Kinderklinik aus Lindköping, Schweden, waren ansonsten nur deutsche Zentren beteiligt.

Nach Durchsicht der Krankenblätter der ambulanten Patienten und Auswahl der passenden Familien durch die beteiligten Zentren wurde den Familien die Studie zunächst in einem Einladungsschreiben vorgestellt. Teilnahmebereite Familien wurden an die gsf zur Registrierung gemeldet und es erfolgte die telefonische Vereinbarung eines Hausbesuchs. Während dieses drei- bis vierstündigen Besuchs wurden zunächst die Einschlusskriterien überprüft und die Einverständniserklärung ausgefüllt. Anschließend wurden alle Familienmitglieder ausführlich interviewt, Hautpricktests und Blutentnahmen durchgeführt, ein Stammbaum erhoben sowie eine Hausstaubprobe gesammelt. Des Weiteren erhielten alle Familien ein elektronisches Peakflow-Gerät zur selbstständigen Messung der Lungenfunktion über zwei Wochen.

Zur Standardisierung der Befragung und klinischen Untersuchung waren alle Untersuchungsschritte in einem knapp hundertseitigen Untersucherhandbuch festgelegt (*Wjst M 2000*). Zusätzlich trainierten alle an der Studie beteiligten Untersucher während einer eintägigen Schulung in München den Ablauf der Untersuchungen, die Regeln zur Befragung der Familien sowie die Techniken zur Durchführung der Pricktests und der Hausstaubprobensammlung.

2.3. INTERVIEWS

Für die Durchführung der Interviews galten folgende Regeln (*Wjst M 2000, S. 25-7*):

- Die Fragen werden immer an die Person direkt, also auch an die Kinder gestellt. Die Eltern sind dabei jedoch anwesend. Bei Meinungsverschiedenheiten zählt die Aussage der Eltern, bei Differenzen zwischen Vater und Mutter die Aussage der Mutter.
- Weiterhin sind die Fragen immer genau so zu stellen, wie sie im Fragebogen vorgegeben sind.
- Ist eine Frage beim ersten Mal nicht verstanden worden, ist sie in der gleichen Weise zu wiederholen.
- Hat der Teilnehmer die Frage erneut nicht verstanden, ist sie ein drittes Mal mit anderen Worten, aber nicht sinnverändert, zu stellen.
- Eventuelle Zusatzfragen der Teilnehmer sind erst nach dem Interview zuzulassen.
- Die Antwortvorgaben sind deutlich und langsam vorzulesen und die Antworten sofort in den Fragebogen einzutragen.

Die Interviews bestanden aus einem Probandenfragebogen für jedes Familienmitglied und einem Familienfragebogen. Mit diesem wurden die Lebensumstände der jeweiligen

Familie erfasst. Die Fragen betrafen u.a. die Größe des Heimatortes, das Alter des Wohnhauses sowie eine eventuelle Haltung von Haustieren. Gleichzeitig wurde ein über drei Generationen reichender Stammbaum erhoben, mit dem explizit nach weiteren Asthmatikern in der Familie gefragt wurde, die dann eine entsprechende Kennzeichnung erhielten. Hauptschwerpunkte des Probandenfragebogens waren Asthma und bronchiale Hyperreaktivität (siehe Anhang). Detailliert erfragt wurden dabei:

- Beginn und Verlauf der Erkrankung
- Häufigkeit, Dauer und Auslöser von Asthmaanfällen
- Medikation und stationäre Behandlungen wegen Asthma
- Zeitraum (Jahreszeiten) und Situationen, in denen Asthmasymptome (Atemnot, Husten, Anfälle pfeifender Atmung) gehäuft auftreten

Ferner wurden Fragen zu anderen Lungenerkrankungen und Erkrankungen des atopischen Formenkreises (allergische Rhinitis, Neurodermitis), sowie zum Rauchverhalten gestellt. Der Probandenfragebogen orientiert sich an den Protokollen der ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), der ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) sowie der Bitterfeld-Studie (*Burney et al. 1994; Asher et al. 1995; Frye et al. 2001*).

2.4. KLINISCHE UND SEROLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

2.4.1. Blutentnahme

Bei allen Studienteilnehmern erfolgte eine venöse Blutabnahme durch technisch versierte Untersucher mittels eines geschlossenen Systems (Sarstedt Multifly-Kanülen und Monovetten). Es wurden jeweils vier Monovetten Vollblut entnommen, davon eine zur Serumgewinnung und drei EDTA-Proben.

Jede Monovette wurde mit der Identifikationsnummer des jeweiligen Probanden etikettiert und zum Mischen des Blutes für ca. 1 Minute mehrfach umgedreht.

Aus einer EDTA-Vollblutprobe wurde im lokalen Klinik-, bzw. Praxislabor ein Blutbild mit Hämoglobingehalt, Hämatokrit, Erythrozyten- und Leukozytenanzahl sowie ein Differentialblutbild bestimmt.

Die restlichen drei Proben wurden per Carrier oder Bundespost verschickt, so dass sie innerhalb von 24 Stunden in der gsf in München eingetroffen waren. Dort wurde Serum durch 15 minütige Zentrifugation bei 4000 Umdrehungen und Aliquotierung des Überstandes gewonnen, gesammelt und schließlich zur Allergie-Diagnostik an das Institut für klinische Immunologie, Jena (Prof. Dr. L. Jäger, Dr. G. Schlenvoigt) verschickt.

Mit den verbleibenden zwei EDTA-Vollblutproben erfolgte die DNA-Analytik (*Wjst M 2000*, S. 52-3).

2.4.2. Pricktest

Der Pricktest ist ein einfaches internationales Standardverfahren (Intrakutantest) zum individuellen Nachweis einer Typ-I-Allergie, welcher bereits im Säuglingsalter möglich ist, jedoch meist erst ab dem 2.-3. Lebensjahr angewendet wird (*Barbee et al. 1976*). Nach Aufbringen eines Tropfens einer allergenhaltigen Lösung auf die Haut, meist auf die Innenseite des Unterarms, wird mit einer Impflanzette die Epidermis ohne Auslösung einer Blutung oberflächlich eingestochen.

Liegt eine entsprechende Sensibilisierung vor, kommt es an der Einstichstelle zu einer urtikariellen Reaktion (Jucken, Erythem, Quaddelbildung), die nach etwa 15 Minuten voll ausgeprägt ist.

Das Ergebnis der Hautpricktestung ist stark von der Technik des Untersuchers abhängig. Diese wurden deshalb insbesondere dahingehend geschult, dass Einstichtiefe, Einstichwinkel sowie die Menge des zuvor auf die Haut aufgetragenen Allergens identisch sind (*Wjst M 2000*, S. 35-7). Die Durchführung der Hautpricktests erfolgte entsprechend dem Protokoll der ECRHS (*Burney et al. 1994*).

In klinischen und epidemiologischen Voruntersuchungen hatte sich herausgestellt, dass nur wenige Allergene zur Erfassung der wichtigsten Sensibilisierungen erforderlich sind (*Poysa 1989*). Neben Positivkontrolle (Histaminchlorid 10 mg/ml) und Negativkontrolle (NaCl-Lösung 0,9%) wurden elf Allergene getestet:

- *Frühblüher:* Birke (*Betula verrucosa*) ALK SQ108
Hasel (*Corylus avellana*) ALK SQ113
- *Kräuter:* Spitzwegerich (*Plantago lanceolata*) ALK N342 (als Mischung)
Beifuß ALK SQ312
- *Gräser:* Gräsermischung ALK SQ299 (Wiesenhafer, Knäuelgras, Wiesenschwingel, Raygras, Wisenlieschgras, Wiesenrispengras)
- *Milben:* Dermatophagoides farinae ALK SQ 504
Dermatophagoides pteronyssinus ALK SQ 503
- *Epithelien:* Katzenhaare ALK SQ555
Hundehaare ALK SQ 553
- *Pilze:* Aspergillus fumigatus ALK N405
Alternaria alternata ALK N402

Alle verwendeten Allergene wurden aus einer Charge von SCHERAX, Hamburg (ALK) bezogen. Für die Testungen wurden 2-mm Prick-Lanzetten (ALK-Lancet, ALK-Abelló A/S, Hørsholm, Dänemark) benutzt.

Kontraindikationen, bzw. Ausschlusskriterien für den Pricktest waren:

- frühere anaphylaktische oder ausgesprochen heftige urtikarielle Reaktion während eines Pricktests
- schweres Ekzem an der Untersuchungsstelle (In diesem Fall musste entweder auf eine andere Körperstelle ausgewichen oder, falls dies ebenfalls nicht möglich war, der Test um drei Monate verschoben werden.)

Eine Einnahme von Antihistaminika oder systemischer / inhalativer Steroide in den letzten 48 Stunden vor Testung wurde im Protokoll dokumentiert.

Die Testlösungen waren bis 1 Stunde vor Anwendung im Kühlschrank aufzubewahren. Die Applikation erfolgte auf der rechten volaren Unterarmfläche. 15 Minuten danach wurde der Test abgelesen. Voraussetzungen für die Auswertbarkeit des Pricktests waren:

- Quaddel der Positivkontrolle mindestens zwei Millimeter im Durchmesser
- Quaddel der Negativkontrolle maximal ein Millimeter im Durchmesser

Ein Allergietest wurde als positiv bewertet, wenn der Durchmesser der entsprechenden Allergenquaddel mindestens drei Millimeter betrug.

2.4.3. Gesamt- und spezifisches IgE

Die Bestimmung aller allergologischen Parameter erfolgte im Institut für klinische Immunologie, Jena (Prof. Dr. L. Jäger, Dr. G. Schlenvoigt).

Gesamt IgE wurde mit einem kommerziell verfügbaren Enzymimmunoassay (Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Sweden) gemessen und als kU/ml dargestellt. Für spezifische IgE-Antikörper wurde das Pharmacia CAP System verwendet. Das Pharmacia CAP System RAST FEIA (im Folgenden häufig als RAST abgekürzt) ist ein in-vitro-Testsystem auf der Basis der ImmunoCAP-Technologie zur Bestimmung der zirkulierenden IgE-Antikörper im Serum. Das interessierende Allergen, kovalent gebunden an das ImmunoCAP, welches ein hydrophiles Polymer darstellt, reagiert mit dem spezifischen IgE in den Serum-Proben des Patienten. Der so gebildete Allergen-IgE-Komplex wird in einem zweiten Schritt mit einem enzymmarkierten Anti-IgE-Antikörper zur Bildung eines Allergen-IgE-Anti-IgE-Enzym-Komplexes gebracht. Durch Reaktion mit dem Enzym-Substrat wird das Ausmaß der stattgefundenen Reaktion als Fluoreszenzintensität

bestimmt. Je höher diese ist, desto höher ist die Konzentration des spezifischen IgE im Serum, gemessen an einer parallel gemessenen Standardkurve (*Wjst M 2000, S. 55-6*).

Die Ergebnisse werden als CAP-Klassen und kU/l angegeben. Der Bereich liegt zwischen CAP-Klasse 0 bis 6, bzw. Konzentrationen < 0,35 bis > 100 kU/l wie in Tabelle 2.4-1 dargestellt. In der vorliegenden Arbeit werden die spezifischen Antikörper als positiv bewertet, wenn ihre Konzentration mindestens 0,35 kU/l beträgt (entspricht mindestens CAP-Klasse 1).

CAP-Klasse	allergenspezifische IgE-Konzentration (kU/l)
0	< 0,35
1	0,35 - 0,70
2	0,70 - 3,5
3	3,5 - 17,5
4	17,5 - 50
5	50 - 100
6	> 100

Tabelle 2.4-1: IgE-Konzentration und CAP-Klassen

Bei 75 Familien (316 Probanden) wurde vor Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper der Einzelallergene der Atopen-Screening-Test (Mischung sx-1) durchgeführt. Diese Mischung testet spezifisches IgE gegen d1 D. pter., e1 Katzenschuppen, e5 Hundeschuppen, g6 Lieschgras, g12 Roggen, t3 Birke, w6 Beifuß und m2 Cladosporium herbarium. Über Kreuzreaktivitäten werden fast alle Gras- und die häufigsten Baum- und Kräuterpollen miterfasst. Lag das spezifische IgE des Mischallergens sx1 unter 0,35 kU/l (CAP-Klasse 0), bzw. unter 0,70 kU/l (CAP-Klasse 1), wurden die Einzelallergene nicht weiter getestet.

Probanden, bei denen dies der Fall war (119/316), erhielten zur statischen Auswertung der Allergisierung für alle Einzelallergene CAP-Klasse 0.

2.5. STATISTISCHE AUSWERTUNG DER KLINISCHEN DATEN

Alle statistischen Berechnungen wurden mit Statistical Analysis System (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA, Release 8.02) durchgeführt.

Die vorliegende Population asthmatischer Kinder wurde zunächst als Gruppe asthmatischer Einzelindividuen betrachtet, bei der einzelne Charakteristika des Asthma bronchiale hinsichtlich ihrer Prävalenzraten, ihrer möglichen Korrelationen untereinander und exogener Einflüsse untersucht wurden. Anschließend erfolgte die Berechnung von Konkordanzraten für spezifische Erkrankungsmerkmale innerhalb der asthmatischen Geschwisterpaare.

2.5.1. Datenbereinigung

Zunächst wurden die klinischen Daten auf mögliche Fehler überprüft. Fehlende Angaben wurden korrigiert, sofern ihre Antwort aus anderen Antworten logisch zu erschließen war.

Beispiel:

Frage	Antwort
1. Haben Sie jemals Medikamente wegen einer Erkrankung von Bronchien oder Lungen genommen?	keine Angabe
2. Haben Sie in den letzten 12 Monaten Medikamente wegen einer Erkrankung von Bronchien oder Lungen genommen?	Ja

Nachträgliche Korrektur der Antwort auf Frage 1 mit „ja“.

2.5.2. Einteilung des Asthmaschweregrades

Die Asthmaschweregradeinteilung in dieser Arbeit orientiert sich an den mithilfe der Probandenfragebögen erhobenen klinischen Daten.

Hauptkriterium ist dabei die Häufigkeit von Asthmaanfällen in den der Befragung vorangegangenen letzten 12 Monaten (siehe Kapitel 3.2.1), wonach Kinder mit Asthma zunächst in drei Gruppen eingeteilt werden:

- Gruppe 1: keine Anfälle
- Gruppe 2: Anfälle höchstens einmal pro Monat
- Gruppe 3: Anfälle einmal pro Woche bis ständig

Bei den Kindern der Gruppe 1 wird weiter unterschieden, ob diese in den letzten 12 Monaten eine Asthmamedikation erhielten oder ob die Anfallsfreiheit ohne Therapie bestehen konnte. Diese Unterscheidung wird in den Gruppen 2 und 3 nicht vorgenommen, da

alle Kinder im Bezugszeitraum medikamentös behandelt wurden. Daraus ergeben sich vier Gruppen:

- Gruppe 1: keine Anfälle & keine Therapie in den letzten 12 Monaten
- Gruppe 2: keine Anfälle & medikamentöse Therapie in den letzten 12 Monaten
- Gruppe 3: Anfälle höchstens einmal pro Monat
- Gruppe 4: Anfälle einmal pro Woche bis ständig

Um etwaige schwerere Verlaufsformen in der Vergangenheit mitzuerfassen, werden schließlich alle Kinder eine Gruppe höher gestuft, die zu irgendeinem Zeitpunkt wegen Asthma stationär behandelt wurden. Tabelle 2.5-1 fasst die so entwickelte Einteilung in fünf Asthmaschweregrade zusammen.

Die Variable „Asthmaschweregrad“ konnte entsprechend des beschriebenen Schemas bei 436 von 449 Kindern (97,1%) definiert und mit IF/THEN-Anweisungen in ein SAS-Datenfile eingeführt werden. 13 Kinder mussten wegen fehlender Angaben von den Analysen zum Schweregrad ausgeschlossen werden.

Schweregrad	Klinische Kriterien		
	Anfälle (in den letzten 12 Monaten)	Therapie (in den letzten 12 Monaten)	Krankenhausaufenthalt (in der Vergangenheit)
1	keine	nein	nein
2	keine	nein	ja
	keine	ja	nein
3	keine	ja	ja
	1x / Monat	ja	nein
4	1x / Monat	ja	ja
	1x / Woche – ständig	ja	nein
5	1x / Woche – ständig	ja	ja

Tabelle 2.5-1: Asthmaschweregrad – Einteilung

2.5.3. Einflüsse auf den Asthmaschweregrad

Mögliche Einflussfaktoren auf den Asthmaschweregrad wurden mithilfe des X^2 -Tests überprüft. Dies erfolgte zunächst für alle fünf Schweregrade zusammen. Bei Erwartungswerten <5 wurde Fisher's-Exact-Test angewandt. Zusammenhänge galten als signifikant, bzw. hoch signifikant, bei p-Werten $<0,05$, bzw. $<0,01$. Hiermit war eine erste Abschätzung der Relevanz des untersuchten Merkmals möglich (Beispiel: „Der Anteil der Kinder mit Katzenhaarallergie unterscheidet sich innerhalb der fünf Asthmaschweregrade signifikant.“).

Bei Feststellung eines signifikanten Zusammenhangs wurden schließlich alle Schweregrade einzeln bezüglich des jeweiligen Einflussfaktors miteinander verglichen und es erfolgte die Überprüfung und Bereinigung auf mögliche Confounder (Alter, Geschlecht) mithilfe eines logistischen Regressionsmodells. Damit wurden gleichzeitig die Odd's Ratio und die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle bestimmt. Das angewandte Regressionsmodell impliziert hierbei die Nullhypothese, dass die Odd's Ratio hinsichtlich des untersuchten Einflussfaktors für die beiden jeweils miteinander verglichenen Schweregrade gleich ist (Beispiel: „Der Anteil der Kinder mit einer Katzenhaarallergie ist in Schweregrad 1 und 5 gleich.“). Die Nullhypothese kann verworfen werden, wenn sowohl Odd's Ratio als auch 95%-Konfidenzintervall Werte >1 erreichen (bzw. jeweils bei Werten < -1 liegen) und der entsprechende p-Wert signifikant ist.

Mit dem Einzelvergleich aller Schweregrade wird sichtbar, welche Unterschiede zur Signifikanz der Gesamtverteilung führen (Beispiel: „Der Anteil der Kinder mit Katzenhaarallergie unterscheidet sich innerhalb der fünf Schweregrade signifikant und kommt vor allem durch die unterschiedliche Verteilung zwischen Schweregrad 1 und 5 zustande.“).

2.5.4. Assoziationen zwischen Eltern und Kindern

Mit der gleichen Methode konnten einzelne Variablen, insbesondere die spezifische allergische Sensibilisierung, zwischen Eltern und Kindern verglichen werden. Die entsprechende Nullhypothese lautete hier beispielsweise: „Eine Katzenhaarallergie bei Kindern ist unabhängig von einer Katzenhaarallergie ihrer Väter.“

Aufgrund der großen Anzahl der untersuchten spezifischen Sensibilisierungen wurde jede Allergisierung unabhängig in einem einzelnen Regressionsmodell betrachtet (univariate Methode), wiederum erfolgte die Bereinigung auf Alter und Geschlecht der Kinder.

2.5.5. Konkordanz zwischen Geschwistern

Für den Vergleich von Geschwistern mit Asthma hinsichtlich bestimmter Variablen war es zunächst notwendig, mithilfe eines Macros eine Variable einzuführen, welche die erkrankten Kinder einer Familie dem Alter entsprechend durchnummeriert. Die anschließend gebildeten temporären Datensätze konnten mithilfe von TRANSPOSE-Prozeduren für die zu vergleichende Variable transponiert werden.

Nach Einführung einer Vergleichsvariable wurde der jeweilige temporäre Datensatz wieder rücktransponiert und Häufigkeiten von Konkordanz und Diskordanz konnten mit FREQ-Prozeduren dargestellt und auf Signifikanz überprüft werden.

Bei Familien mit mehr als zwei an Asthma erkrankten Kindern wurden jeweils nur die beiden ältesten betroffenen Kinder miteinander verglichen.

Neben der einfachen Häufigkeitsdarstellung von Konkordanz und Diskordanz wurden zusätzlich paarbezogene und probandenbezogene Konkordanzraten, Odd's Ratio und Korrelationskoeffizienten bestimmt, deren Berechnung sich unter anderem an renommierten Zwillingsstudien orientiert (*Hopp et al. 1984; Sarafino et al. 1995; Skadhauge et al. 1999; Strachan et al. 2001*).

Die paarbezogene Konkordanzrate beschreibt den Anteil der hinsichtlich des untersuchten Merkmals konkordanten Geschwisterpaare, bezogen auf alle Paare mit mindestens einem betroffenen Geschwisterkind. Sie ergibt sich aus der Formel

$$a / (a+b),$$

wobei die Variable **a** die Anzahl konkordanter Geschwisterpaare darstellt und **b** für die Anzahl diskordanter Paare steht.

Dementsprechend beschreibt die probandenbezogene Konkordanzrate den Anteil betroffener Geschwister von bereits betroffenen Kindern (Probanden) bezogen auf die Anzahl aller betroffenen Kinder und wird in der Formel

$$2 a / (2a + b)$$

wiedergegeben. Wiederum steht **a** für die Anzahl konkordanter und **b** für die Anzahl diskordanter Geschwisterpaare (*Strachan et al. 2001*). Die probandenbezogene Konkordanzrate spiegelt somit die Erkrankungswahrscheinlichkeit eines Kindes wider, wenn das Geschwisterkind bereits erkrankt ist.

Demgegenüber geht in die Odd's Ratio zusätzlich die Anzahl der Geschwisterpaare mit ein, die beide nicht erkrankt sind, und beschreibt somit die Erkrankungswahrscheinlichkeit

eines Kindes mit betroffenem Geschwisterkind verglichen mit der Erkrankungswahrscheinlichkeit eines Kindes ohne betroffenem Geschwisterkind (*Skadhauge et al. 1999*).

Die Berechnung der Odds Ratio erfolgte mithilfe eines logistischen Regressionsmodells für Merkmale mit zwei Ausprägungen (z.B. spezifische allergische Sensibilisierung ja / nein). Bei Merkmalen mit mehr als zwei Ausprägungen (z.B. Asthmaschweregrad) wurde neben den Konkordanzraten der Korrelationskoeffizient (r) nach Spearman für nicht normalverteilte Parameter berechnet.

2.5.5.1. Kontrollgruppe

Um die errechneten Konkordanzraten, relativen Risiken und Korrelationskoeffizienten der Geschwister mit Asthma hinsichtlich ihrer Signifikanz besser beurteilen zu können, wurde in Ermangelung einer „echten“ Kontrollgruppe eine fiktive Kontrollgruppe geschaffen.

Hierzu wurden alle Geschwister mit Asthma wieder als Gruppe von Einzelindividuen betrachtet. Jedem Einzelindividuum wurde nun zufällig ein neuer Partner zugeordnet, unter der Voraussetzung, dass dieser nicht dem eigentlichen Geschwisterkind entsprach. Auf diese Art und Weise ergab sich eine Kontrollgruppe aus 214 Paaren asthmatischer Kinder, welche nicht miteinander verwandt waren.

Alle bereits zwischen den Geschwisterpaaren verglichenen Merkmale wurden nun auch innerhalb der neu geschaffenen Kontrollpaare verglichen, wiederum mit Berechnung der Konkordanzraten und Korrelationskoeffizienten (Spearman).

Schließlich konnten alle Konkordanzraten und Korrelationskoeffizienten der Geschwisterpaare und Kontrollpaare gegenübergestellt werden.

2.6. EIGENLEISTUNG DER VERFASSERIN

Der Anteil der Verfasserin bestand zum einen in der Rekrutierung sowie ausführlichen Befragung und klinischen Untersuchung von 38 Berliner Familien, zum anderen in der selbstständigen Bereinigung und retrospektiven statistischen Auswertung aller in dieser Arbeit diskutierten Daten von insgesamt 217 Familien. Desweiteren wurden der Asthmaschweregrad und die einzelnen Asthmasubphänotypen von der Verfasserin definiert.

Einige aus der vorliegenden Arbeit resultierenden klinischen Subgruppen wurden ferner zur Identifikation von Phänotyp-Genotyp-Relationen mit den Ergebnissen des Genom-Screens verknüpft. An der daraus entstandenen Publikation wirkte die Verfasserin als Co-Autorin mit (*Altmüller et al. 2005*).

3. ERGEBNISSE

3.1. ALLGEMEINE CHARAKTERISTIKA DER UNTERSUCHTEN FAMILIEN

Untersucht wurden 217 Familien mit insgesamt 449 Kindern mit Asthma bronchiale. Davon haben 202 Familien zwei an Asthma erkrankte Kinder, 14 Familien drei und eine Familie vier Kinder mit Asthma.

Von 449 Kindern sind 258 Jungen (57,5%) und 191 Mädchen (42,5%). Damit sind im untersuchten Kollektiv signifikant mehr Kinder männlichen Geschlechts. Betrachtet man nur die Kinder über 15 Jahren, so ist die Anzahl der untersuchten Jungen und Mädchen etwa gleich groß (siehe Tabelle 3.1-1).

	Jungen	Mädchen	p-Wert
gesamt n=449	258 (57,5%)	191 (42,5%)	0,0016
≤15 Jahre n=409	239 (58,4%)	170 (41,6%)	0,0006
>15 Jahre n=40	19 (47,5%)	20 (52,5%)	0,7518

Tabelle 3.1-1: Anzahl der Jungen und Mädchen im untersuchten Kollektiv

Tabelle 3.1-2 stellt die Altersstruktur der untersuchten Familien dar. Das Durchschnittsalter liegt bei den Kindern bei 10,8 Jahren, bei den Müttern bei 38,7 und bei den Vätern bei 41,9 Jahren.

	n	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
Kinder mit Asthma	449	10,8	3,7	4	34
Mütter	217	38,7	5,0	28	56
Väter	217	41,9	5,8	29	60

Tabelle 3.1-2: Altersstruktur der untersuchten Familien angegeben in Jahren

Eine ärztliche Diagnose Asthma wird bei 49 von 217 Vätern (22,6%) und bei 58 von 217 Müttern (26,7%) angegeben und unterscheidet sich zwischen Männern und Frauen damit nicht signifikant ($p=0,0538$).

3.2. KLINISCHE CHARAKTERISTIKA DES ASTHMA BRONCHIALE

Im Folgenden sind wichtige Parameter zur Charakterisierung von Asthma bronchiale dargestellt, die teilweise zur Bestimmung des Asthmaschweregrades herangezogen wurden bzw. deren Einfluss auf den Schweregrad untersucht wurde.

3.2.1. Häufigkeiten von Asthmaanfällen

Die Frage nach der Häufigkeit von Asthmaanfällen in den letzten 12 Monaten vor Befragung beantworteten 445 von 449 Kindern. Die aufgeschlüsselten Häufigkeiten sind in Tabelle 3.2-1 dargestellt. Bei knapp der Hälfte der befragten Kinder wurden keine Asthmaanfälle in den letzten 12 Monaten angegeben, knapp 40 Prozent gaben Asthmaanfälle höchstens einmal pro Monat an. 22 Kinder litten mehrmals pro Woche und 5 Kinder ständig an Asthmaanfällen. 80 Prozent der Kinder ohne Anfälle in den vorangegangenen 12 Monaten (173/216) erhielten in diesem Zeitraum eine medikamentöse Asthmatherapie. Die Kinder mit Asthmaanfällen im Jahr vor Befragung wurden alle medikamentös therapiert.

Häufigkeit der Anfälle	keine	höchstens 1 x / Monat	höchstens 1 x / Woche	mehrmals pro Woche	ständig
Kinder mit Asthma n=445	216 (48,5%)	175 (39,3%)	27 (6,1%)	22 (4,9%)	5 (1,1%)

Tabelle 3.2-1: Häufigkeit von Asthmaanfällen in den letzten 12 Monaten

3.2.2. Auslöser von Asthmaanfällen

Während des Interviews wurden zehn mögliche Auslöser von Asthmaanfällen erfragt. Angaben dazu liegen bei 394 von 449 Kindern (87,8%) vor. Die einzelnen Häufigkeiten sind in Tabelle 3.2-2 dargestellt. Bei den meisten Kindern (n=343/394; 87,1%) kann ein Asthmaanfall durch mehr als einen Auslöser getriggert werden, rund ein Drittel der Kinder (n=133/394; 33,8%) bejahten fünf oder mehr mögliche Triggerfaktoren.

Als häufigster Auslöser wurde Gräserpollen / Hausstaub angegeben (n=268/394; 68,0%), gefolgt von Infekten (n=261/394; 66,2%) und Anstrengung (n=208/394; 52,8%). Stress / psychische Belastung kann bei einem Drittel der Kinder Asthmaanfälle auslösen. Geringere Bedeutung haben im untersuchten Kollektiv Medikamente (etwa 3%). Bei 26 Kindern ist unklar, wodurch ein Asthmaanfall getriggert werden kann.

Auslöser	Kinder mit Asthma n=394 (%)	
Gräserpollen / Hausstaub	268	(68,0)
Infekte	261	(66,2)
Anstrengung	208	(52,8)
Klima / Wetter	196	(49,7)
Tabakrauch / Luftverschmutzung	168	(42,6)
Tierhaare	163	(41,4)
Stress / psychische Belastung	119	(30,2)
Nahrungsmittel	62	(15,7)
Stoffe am Arbeitsplatz	13	(3,3)
Medikamente	12	(3,0)
sonstige Auslöser	26	(6,6)
weiß nicht	26	(6,6)

Tabelle 3.2-2: Auslöser von Asthmaanfällen

3.2.3. Medikation, Krankenhausaufenthalt

Die Häufigkeiten von Krankenhausaufenthalt und Medikation wegen Asthma sind in Tabelle 3.2-3 dargestellt. Nahezu alle untersuchten Kinder erhielten zu irgendeinem Zeitpunkt eine medikamentöse Asthmatherapie, wobei rund 90% auch in den letzten 12 Monaten vor der Befragung Medikamente einnahmen. Drei Viertel der Kinder erhielten im Laufe der Erkrankung Kortison, ein Viertel wurde wegen Asthma mindestens einmal stationär behandelt.

stationärer Krankenhausaufenthalt	121 / 438	(27,6%)
jemals Medikamente	444 / 449	(98,9%)
Medikamente in den letzten 12 Monaten	400 / 448	(89,3%)
jemals Kortison	344 / 439	(78,4%)

Tabelle 3.2-3: Krankenhausaufenthalt und Medikation wegen Asthma

3.2.4. Erstmanifestation der Asthmasymptomatik

Um die Erstmanifestation zu erfassen, wurde nach dem Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von „...pfeifenden, giemenden oder fiependen Atemgeräuschen im Brustkorb...“ gefragt. Dieser Zeitpunkt konnte bei 404 der 449 Kinder (98,8%) erfasst werden.

Tabelle 3.2-4 stellt den Beginn der Symptomatik unterteilt in Zeitspannen von jeweils zwei Jahren dar. Bei rund 83% der untersuchten Kinder begannen die Asthmasymptome bereits in den ersten sechs Lebensjahren, wobei der größte Anteil (42%) auf die ersten beiden Lebensjahre fällt. Lediglich 28 Kinder (~7%) waren bei Erstmanifestation der Symptome neun Jahre alt oder älter.

Beginn der Symptome	0-2 Jahre	3-4 Jahre	5-6 Jahre	7-8 Jahre	≥9 Jahre
Kinder mit Asthma n=404	170 (42,0%)	92 (22,8%)	75 (18,6%)	39 (9,7%)	28 (6,9%)

Tabelle 3.2-4: Beginn der Asthmasymptome

3.2.5. Monate mit Symptomen

Rund 87% der Kinder (392/449) konnten angeben, in welchen Monaten die Asthmasymptome, wiederum erfragt als „...pfeifende, giemende oder fiepende Atemgeräusche im Brustkorb...“, besonders häufig auftreten. Tabelle 3.2-5 stellt dar, wie häufig die einzelnen Monate als Monat mit Asthmasymptomen angegeben wurden. Der Monat November wurde am häufigsten benannt (73,7%), gefolgt von den Monaten Februar (70,7%), Januar (69,4%) und Dezember (68,9%). Am seltensten wurde der Monat August angegeben, jedoch werden auch in diesem Monat bei knapp der Hälfte der Kinder obstruktive Atemgeräusche beschrieben. Fasst man die Monate mit Symptomen als Symptomenzeiträume zusammen, so ergeben sich bei 142 Kindern Symptome das ganze Jahr über gleich stark, bei 77 Kindern Symptome ausschließlich in den Wintermonaten und bei 74 Kindern Symptome ausschließlich in den Sommermonaten (siehe Tabelle 3.2-6).

Monat	Kinder mit Asthma n=392 (%)	
Januar	272	(69,4)
Februar	277	(70,7)
März	260	(66,3)
April	244	(62,2)
Mai	248	(63,3)
Juni	238	(60,7)
Juli	208	(53,1)
August	194	(49,5)
September	213	(54,3)
Oktober	252	(64,3)
November	289	(73,7)
Dezember	270	(68,9)

Tabelle 3.2-5: Monate mit Asthmasymptomen

Asthmasymptome	Kinder mit Asthma n=392 (%)	
das ganze Jahr über gleich stark	142	(36,2)
ausschließlich in den Wintermonaten (Oktober bis März)	76	(19,4)
ausschließlich in den Sommermonaten (März bis Oktober)	74	(18,9)
unregelmäßig über das ganze Jahr verteilt	100	(25,5)

Tabelle 3.2-6: Symptomenzeiträume

3.2.6. Asthmaform

Anhand der allergischen Sensibilisierung wurde den untersuchten asthmatischen Kindern eine extrinsische oder intrinsische Asthmaform zugeteilt. Dabei gilt die Asthmaform als extrinsisch, wenn auf mindestens ein Allergen eine positive Reaktion im Pricktest oder bei

der Bestimmung der spezifischen Antikörper zu verzeichnen war. Bei 428 Kindern konnte diese Einteilung vorgenommen werden.

362 von 428 Kinder (84,6%) haben nach dieser Definition ein extrinsisches Asthma, 66 Kinder (15,4%) sind von der intrinsischen Form betroffen.

Mädchen und Jungen unterscheiden sich bezüglich der Asthmaform nicht, jedoch lässt die Alterstruktur innerhalb der beiden Erkrankungsformen signifikante Unterschiede erkennen: Kinder mit intrinsischem Asthma sind durchschnittlich rund zwei Jahre jünger als diejenigen mit extrinsischem Asthma (siehe Tabelle 3.2-7).

Asthmaform	n	Geschlecht			Alter				
		w	m	p-Wert	Mittelwert	Min.	Max.	SD	p-Wert
intrinsisch	66 (15,4%)	32 (17,8%)	34 (13,7%)	0,0555	9,0	5	17	2,6	0,0002
extrinsisch	362 (84,6%)	148 (82,2%)	214 (86,3%)		11,2	4	34	3,8	

Tabelle 3.2-7: Häufigkeitsdarstellung der Asthmaform mit Geschlechts- und Altersverteilung

3.2.7. Asthmaschweregrad

Ein Asthmaschweregrad konnte bei 436 der 449 Kinder (97,1%) definiert werden (siehe Kapitel 2.5.2). Tabelle 3.2-8 stellt die Häufigkeiten der einzelnen Schweregrade dar. Am häufigsten ergibt sich Asthmaschweregrad 3 (40,1%), wohingegen die Schweregrade 1 und 5 vergleichsweise selten vorkommen (7,3%, bzw. 4,6%). Zwischen Mädchen und Jungen bestehen hinsichtlich des Asthmascores keine Unterschiede ($p=0,52$).

Schweregrad	1	2	3	4	5
Kinder gesamt n=436	32 (7,3%)	125 (28,7%)	175 (40,1%)	84 (19,3%)	20 (4,6%)
Mädchen n=182	12 (6,6%)	53 (29,1%)	72 (39,6%)	33 (18,1%)	12 (6,6%)
Jungen n=254	20 (7,9%)	72 (28,3%)	103 (40,6%)	51 (20,1%)	8 (3,1%)

Tabelle 3.2-8: Asthmaschweregrad - Häufigkeiten

3.2.8. Allergische Sensibilisierung

3.2.8.1. Kinder mit Asthma

3.2.8.1.1. Pricktest

Der Pricktest konnte bei 443 von 449 Kindern durchgeführt werden. Sechs Kinder fielen unter die Ausschlusskriterien aktuelle Neurodermitis, bzw. frühere anaphylaktische Reaktion während eines Pricktests. 364 von 443 Kindern (82,2%) reagierten im Pricktest auf mindestens ein Allergen positiv (Quaddel \geq 3mm). 23 von 443 Kindern (5%) zeigten bei allen untersuchten Allergenen eine positive Hautreaktion.

Die einzelnen Häufigkeiten positiver Pricktests sind in Tabelle 3.2-9 dargestellt. Rund zwei Drittel der getesteten Kinder reagierten positiv auf Gräser. Danach folgt die Hausstaubmilbe *D. pter.*, die bei etwa der Hälfte der Kinder zu einem positiven Pricktest führt.

Zwischen Jungen und Mädchen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (p -Werte nicht dargestellt).

Allergen	Pricktest positiv					
	Kinder gesamt n=443 (%)		Mädchen n=184 (%)		Jungen n=257 (%)	
Gräser	277	(62,5)	109	(59,2)	168	(65,4)
D. pter.	227	(51,2)	102	(55,4)	125	(48,6)
Hund	204	(46,6)	80	(43,5)	124	(48,2)
Katze	203	(45,8)	81	(44,0)	122	(47,5)
Birke	199	(44,9)	81	(44,0)	118	(45,9)
D. far.	195	(44,0)	88	(47,8)	107	(41,6)
Hasel	192	(43,3)	80	(43,5)	112	(43,6)
Wegerich	116	(26,2)	47	(25,5)	69	(26,8)
Beifuß	111	(25,1)	48	(26,1)	63	(24,5)
Altern. alt.	76	(17,2)	27	(14,7)	49	(19,1)
Asperg. fum.	39	(8,8)	14	(7,6)	25	(9,7)

Tabelle 3.2-9: Häufigkeiten positiver Pricktests bei Kindern mit Asthma

3.2.8.1.2. Spezifisches IgE

Die Ergebnisse der Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper liegen bei 434 Kindern vor. Bei 351 Kindern (80,9%) waren für mindestens 1 Allergen spezifische IgE-Antikörper nachweisbar ($\geq 0,35$ kU/l). Tabelle 3.2-10 stellt die einzelnen Häufigkeiten der Antikörper-Ergebnisse dar. Wie bei den Ergebnissen der Pricktests sind die meisten Kinder gegen Gräser und die Hausstaubmilbe D. pter. sensibilisiert.

Gegen Gräser sind in diesem Kollektiv signifikant mehr Jungen als Mädchen sensibilisiert ($p=0,0221$). Für alle anderen Allergene konnten keine signifikanten Geschlechtsunterschiede festgestellt werden (p -Werte nicht dargestellt).

Allergen	spezifische IgE-Antikörper positiv					
	Kinder gesamt n=434 (%)		Mädchen n=185 (%)		Jungen n=249 (%)	
Gräser	299	(68,9)	116	(62,7)	183	(73,5)
D. pter.	256	(59,0)	112	(60,5)	144	(57,8)
D. far.	248	(57,1)	109	(58,9)	139	(55,8)
Birke	216	(49,8)	88	(47,6)	128	(51,4)
Hund	207	(47,7)	80	(43,2)	127	(51,0)
Hasel	204	(47,0)	85	(45,9)	119	(47,8)
Katze	164	(37,8)	64	(34,6)	100	(40,2)
Wegerich	157	(36,2)	60	(32,4)	97	(39,0)
Beifuß	157	(36,2)	66	(35,7)	91	(36,5)
Altern. alt.	107	(24,7)	38	(20,5)	69	(27,7)
Asperg. fum.	82	(18,9)	29	(15,7)	53	(21,3)

Tabelle 3.2-10: Häufigkeiten positiver spezifischer IgE-Antikörper bei Kindern mit Asthma

3.2.8.1.3. Vergleich der Pricktest-Ergebnisse mit den Ergebnissen der spezifischen IgE-Antikörper

Bei 427 Kindern konnte die allergische Sensibilisierung sowohl anhand der Pricktests als auch anhand der spezifischen IgE-Antikörper diagnostiziert werden.

Die Häufigkeiten positiver spezifischer IgE-Antikörper liegen dabei bei fast allen Allergenen etwas über denen positiver Pricktest-Ergebnisse. Im Gegensatz dazu reagierten mehr Kinder gegen das Allergen Katze im Pricktest positiv, ohne dass spezifische Antikörper nachgewiesen werden konnten.

Bei 70 bis 93 Prozent der Kinder mit positivem Pricktest für die Allergene D. pter., D. far., Gräser, Hund, Katze, Birke oder Hasel konnten auch serologisch spezifische Antikörper bestimmt werden. Bei 68 bis 90 Prozent der Kinder mit positiven IgE-Antikörpern gegen die genannten Allergene konnte auch anhand des Pricktests eine allergische Sensibilisierung festgestellt werden.

Etwas weniger Deckung ergibt sich für die Allergene Spitzwegerich, Beifuß, Asperg. fum. und Altern. alt. (siehe Abbildung 3.2-1).

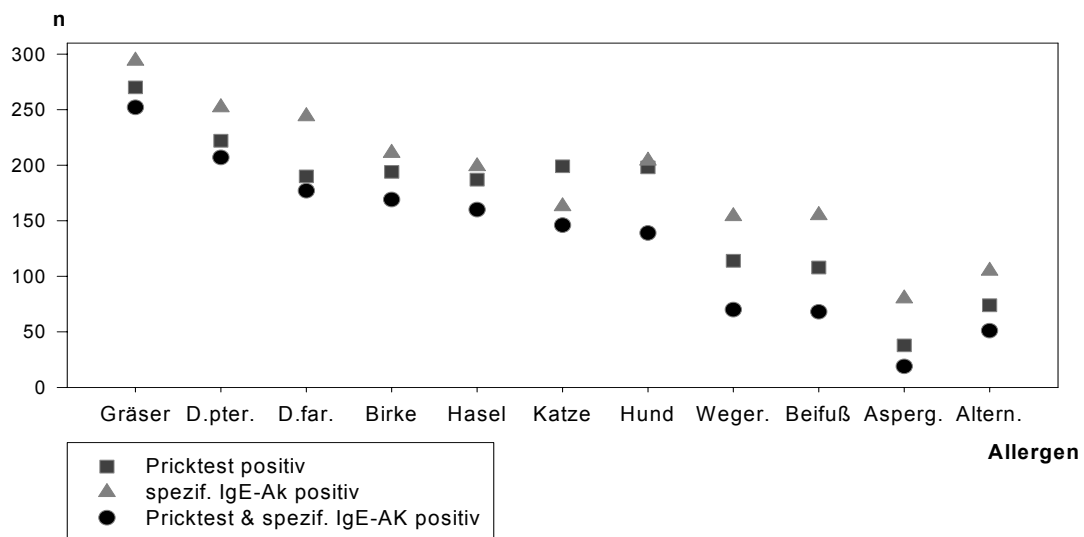


Abbildung 3.2-1: Vergleich der Pricktest-Ergebnisse mit den Ergebnissen der spezifischen IgE-Antikörper bei 427 Kindern mit Asthma

3.2.8.2. Eltern

3.2.8.2.1. Pricktest

Analog wurde der Pricktest bei 433 von 434 Eltern von Kindern mit Asthma durchgeführt. Bei einem Vater wurde wegen einer früheren anaphylaktischen Reaktion auf den Pricktest verzichtet. Die Allergisierungsrate der Eltern liegt bei 63%, d.h. 273 von 433 Eltern reagierten auf mindestens ein Allergen positiv. Die Häufigkeiten positiver Pricktests bei den Eltern sind in Tabelle 3.2-11 dargestellt. Auch die getesteten Eltern reagierten am häufigsten auf Gräser positiv (37,9%). Im Gegensatz zu den Ergebnissen bei den Kindern folgen danach die Frühblüher Birke (34,9%) und Hasel (32,3%). Die Hausstaubmilben *D. pter.* und *D. far.* liegen mit rund 30%, bzw. 25% an fünfter und siebter Stelle. Die Allergene *Altern. alt.* und *Asperg. fum.* führten wiederum am seltensten zu einem positiven Pricktest (12,2%, bzw. 6,7%). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Müttern und Vätern festgestellt werden (p-Werte nicht dargestellt).

Eltern mit Asthma sind ebenfalls am häufigsten gegen Gräser sensibilisiert. Eine Sensibilisierung gegen Katze, Birke, *D. pter.*, Hund und Hasel ist in dieser Gruppe etwa gleich häufig.

Allergen	Positiver Pricktest			
	Eltern gesamt n=433 (%)	Mütter n=217 (%)	Väter n=216 (%)	Eltern mit Asthma n=107 (%)
Gräser	164 (37,9)	73 (33,6)	91 (42,1)	62 (57,9)
Birke	151 (34,9)	79 (36,4)	72 (33,3)	55 (51,4)
Hasel	140 (32,3)	71 (32,7)	69 (31,9)	52 (48,6)
Hund	135 (31,2)	70 (32,3)	65 (30,1)	53 (49,5)
D. pter.	131 (30,3)	61 (28,1)	70 (32,4)	54 (50,5)
Katze	121 (27,9)	61 (28,1)	60 (27,8)	56 (52,3)
D. far.	110 (25,4)	47 (21,7)	63 (29,2)	42 (39,3)
Beifuß	87 (20,1)	44 (20,3)	43 (19,9)	32 (29,9)
Wegerich	82 (18,9)	35 (16,1)	47 (21,8)	32 (29,9)
Altern. alt.	53 (12,2)	27 (12,4)	26 (12,0)	24 (22,4)
Asperg. fum.	29 (6,7)	16 (7,4)	13 (6,0)	11 (10,3)

Tabelle 3.2-11: Häufigkeiten positiver Pricktests bei Eltern von Kindern mit Asthma

3.2.8.2.2. Spezifisches IgE

Die Ergebnisse der Tests auf spezifische IgE-Antikörper liegen bei 423 von 434 Eltern vor. Bei 225 Eltern (53,2%) konnten für mindestens ein Allergen spezifische IgE-Antikörper nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Pricktests konnten bezüglich der spezifischen IgE-Antikörper Unterschiede zwischen Müttern und Vätern festgestellt werden (siehe dargestellte p-Werte): Gegen die Allergene Gräser, D. pter., D. far., Beifuß, Spitzwegerich und Altern. alt. sind signifikant mehr Väter sensibilisiert.

Die Allergene Gräser, Birke und Hasel sind wie beim Pricktest die drei häufigsten Allergene, für die eine Sensibilisierung bei Eltern von Kindern mit Asthma im untersuchten Kollektiv nachgewiesen werden konnte.

Allergen	spezifische IgE-Antikörper positiv			p-Wert
	Eltern gesamt n=423 (%)	Mütter n=214 (%)	Väter n=209 (%)	
Gräser	137 (32,4)	56 (26,2)	81 (38,8)	0,0068
Birke	130 (30,7)	65 (30,4)	65 (31,1)	0,9182
Hasel	123 (29,1)	61 (28,5)	62 (29,7)	0,8308
D. pter.	120 (28,4)	49 (22,9)	71 (34,0)	0,0131
D. far.	115 (27,2)	47 (21,9)	68 (32,5)	0,0163
Hund	77 (18,2)	34 (15,9)	43 (20,6)	0,2567
Beifuß	73 (17,3)	28 (13,1)	45 (21,5)	0,0283
Katze	67 (15,8)	33 (15,4)	34 (16,3)	0,8942
Wegerich	61 (14,4)	21 (9,8)	40 (19,1)	0,0082
Altern. alt.	22 (5,2)	5 (2,3)	17 (8,1)	0,0081
Asperg. fum.	18 (4,3)	6 (2,8)	12 (5,7)	0,1538

Tabelle 3.2-12: Häufigkeiten positiver spezifischer IgE-Antikörper bei Eltern von Kindern mit Asthma

3.3. EINFLUSSFAKTOREN AUF DEN ASTHMASCHWEREGRAD

Der in dieser Arbeit verwendete Asthmaschweregrad wird weder vom Alter noch vom Geschlecht der untersuchten Kinder beeinflusst (Daten nicht dargestellt).

Desweiteren hat in den untersuchten Familien ein Asthma bronchiale der Eltern keinen Einfluss auf den Schweregrad der Kinder. Dabei bestehen weder Zusammenhänge, wenn beide Eltern erkrankt sind, noch wenn Vater oder Mutter allein an Asthma leiden (Daten nicht dargestellt).

3.3.1. Auslöser von Asthmaanfällen

Zur Beschreibung der Auslöser von Asthmaanfällen siehe Kapitel 3.2.2. Der Zusammenhang zwischen Auslösern von Asthmaanfällen und Asthmaschweregrad konnte bei 391 von 449 Kindern (87,1%) untersucht werden.

Bei neun von zwölf Stimuli von Asthmaanfällen können signifikante Zusammenhänge zum Schweregrad festgestellt werden, welche für sechs Auslöser nach Bereinigung auf Alter und Geschlecht in Tabelle 3.3-1 gezeigt werden.

Der Anteil der Kinder, bei denen Anstrengung, Infekte, Tabakrauch / Luftverschmutzung, Klima / Wetter, Stress / psychische Belastung oder Tierhaare Asthmaanfälle triggern können, nimmt mit steigendem Schweregrad jeweils signifikant zu.

Beim Einzelvergleich aller Schweregrade bezüglich dieser sechs Auslöser wird deutlich, dass die Signifikanzen der Gesamtverteilung vor allem durch die Unterschiede zwischen Gruppen, die mehr als einen Schweregrad auseinander liegen, zustande kommen.

Die deutlichsten Unterschiede auch im Vergleich benachbarter Schweregrade sind beim Auslöser Anstrengung feststellbar (siehe Abbildung 3.3-1): Lediglich der Vergleich der Schweregrade 3, 4 und 5 ergibt keine signifikanten Unterschiede (1 vs. 2: $p=0,0428$; 1 vs. 3: $p=0,0013$; 1 vs. 4: $p=0,0002$; 1 vs. 5: $p=0,0008$; 2 vs. 3: $p=0,0220$; 2 vs. 4: $p=0,0006$; 2 vs. 5: $p=0,0095$; 3 vs. 4: $p=0,0645$; 3 vs. 5: $p=0,0692$; 4 vs. 5: $p=0,4460$).

Des Weiteren ist hier ein deutlicher Anstieg der Odds Ratio zu erkennen, je weiter die jeweils verglichenen Gruppen bezüglich des Schweregrades auseinanderliegen (1 vs. 2: OR 3,40; 1 vs. 3: OR 7,15; 1 vs. 4: OR 9,75; 1 vs. 5: OR 14,96), wodurch der Zusammenhang zwischen Schweregrad und dem Auslöser Anstrengung unterstützt wird.

Bezüglich des Auslösers Infekte ergibt die Gegenüberstellung von Asthmascore 1 mit den Schweregraden 3, 4 und 5 (1 vs. 3: $p=0,0048$; 1 vs. 4: $p=0,0030$; 1 vs. 5: $p=0,0052$) sowie der Vergleich von Schweregrad 2 mit Grad 3, 4 und 5 signifikante Unterschiede (2 vs. 3, 2 vs. 4: $p<0,0001$; 2 vs. 5: $p=0,0019$).

Ähnliche Zusammenhänge ergeben sich für Tabakrauch / Luftverschmutzung, Klima / Wetter und Stress / psychische Belastung als unspezifische Triggerfaktoren von Asthmaanfällen.

Die Angabe „weiß nicht“ wurde im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Auslösern häufiger von Kindern mit niedrigem Schweregrad gemacht, diese Signifikanz bleibt jedoch nach Bereinigung nicht bestehen (Daten nicht dargestellt).

Zwischen Schweregrad und den Auslösern Gräserpollen / Hausstaub, Nahrungsmittel und Medikamente konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden, dennoch ist auch beim Auslöser Gräserpollen / Hausstaub eine leichte Zunahme mit steigendem Schweregrad zu erkennen (Daten nicht dargestellt).

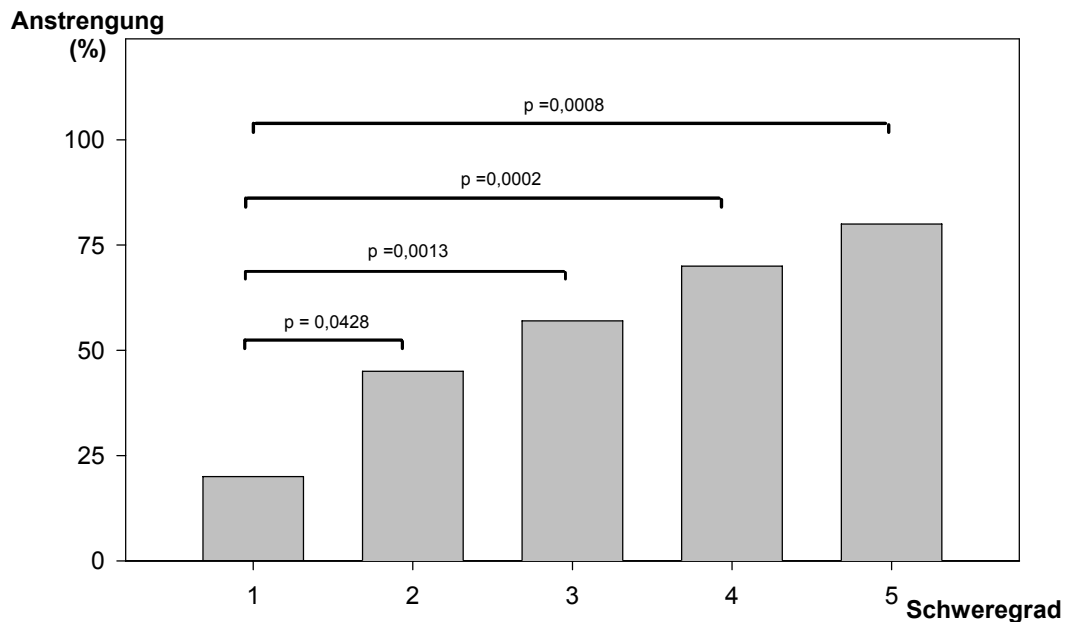


Abbildung 3.3-1: Anteil der Kinder mit **Anstrengung** als Anfallsauslöser in Prozent pro Asthmaschweregrad

Auslöser	Schweregrad	Anzahl n	Auslöser angegeben n (%)	Adjusted OR	95%-KI	X ²	p-Wert
Anstrengung	1	20	4 (20,0)	1	(Referenz)		
	2	94	42 (44,7)	3,40	1,04 - 11,12	4,11	0,0428
	3	173	99 (57,2)	7,15	2,15 - 23,75	10,32	0,0013
	4	84	59 (70,2)	9,75	2,92 - 32,53	13,73	0,0002
	5	20	16 (80,0)	14,96	3,05 - 73,26	11,14	0,0008
	2	94	42 (44,7)	1	(Referenz)		
	3	173	99 (57,2)	1,85	1,09 - 3,12	5,24	0,0220
	4	84	59 (70,2)	2,98	1,59 - 5,56	11,72	0,0006
	5	20	16 (80,0)	4,81	1,47 - 15,76	6,73	0,0095
	3	173	99 (57,2)	1	(Referenz)		
	4	84	59 (70,2)	1,71	0,97 - 3,01	3,42	0,0645
	5	20	16 (80,0)	2,95	0,92 - 9,48	3,30	0,0692
	4	84	59 (70,2)	1	(Referenz)		
	5	20	16 (80,0)	1,60	0,49 - 5,35	0,58	0,4460
	Infekte	1	20	8 (40,0)	1	(Referenz)	
2		94	42 (44,7)	1,18	0,43 - 3,21	0,10	0,7479
3		173	128 (74,0)	4,06	1,53 - 10,76	7,96	0,0048
4		84	64 (76,2)	5,11	1,74 - 15,02	8,81	0,0030
5		20	17 (85,0)	11,10	2,05 - 59,98	7,82	0,0052
2		94	42 (44,7)	1	(Referenz)		
3		173	128 (74,0)	3,46	2,02 - 5,92	20,45	<0,0001
4		84	64 (76,2)	4,19	2,15 - 8,15	17,72	<0,0001
5		20	17 (85,0)	8,21	2,18 - 30,94	9,68	0,0019
3		173	128 (74,0)	1	(Referenz)		
4		84	64 (76,2)	1,20	0,65 - 2,23	0,33	0,5645
5		20	17 (85,0)	2,24	0,62 - 8,11	1,50	0,2207
4		84	64 (76,2)	1	(Referenz)		
5		20	17 (85,0)	2,00	0,49 - 8,14	0,94	0,3317
Tierhaare		1	20	3 (15,0)	1	(Referenz)	
	2	94	34 (36,2)	3,26	0,89 - 11,98	3,17	0,0749
	3	173	74 (42,8)	4,45	1,25 - 15,84	5,30	0,0213
	4	84	38 (45,2)	5,42	1,40 - 21,14	5,93	0,0149
	5	20	12 (60,0)	10,43	1,89 - 57,67	7,22	0,0072
	2	94	34 (36,2)	1	(Referenz)		
	3	173	74 (42,8)	1,35	0,80 - 2,27	1,26	0,2623
	4	84	38 (45,2)	1,47	0,80 - 2,70	1,57	0,2098
	5	20	12 (60,0)	2,52	0,93 - 6,87	3,29	0,0697
	3	173	74 (42,8)	1	(Referenz)		
	4	84	38 (45,2)	1,08	0,64 - 1,84	0,08	0,7765
	5	20	12 (60,0)	1,82	0,70 - 4,74	1,52	0,2177
	4	84	38 (45,2)	1	(Referenz)		
	5	20	12 (60,0)	1,69	0,61 - 4,66	1,01	0,3146

Tabelle 3.3-1: Zusammenhänge zwischen Auslösern von Asthmaanfällen und Asthmaschweregrad, bereinigt nach Alter und Geschlecht

Auslöser	Schweregrad	Anzahl n	Auslöser angegeben n (%)	Adjusted OR	95% KI	X ²	p-Wert
Tabakrauch / Luftverschmutzung	1	20	2 (10,0)	1	(Referenz)		
	2	94	32 (34,0)	4,62	1,01 - 21,21	3,87	0,0492
	3	173	73 (42,2)	7,05	1,57 - 31,64	6,50	0,0108
	4	84	45 (53,6)	13,27	2,56 - 68,76	9,49	0,0021
	5	20	16 (80,0)	38,41	5,24 - 281,51	12,89	0,0003
	2	94	32 (34,0)	1	(Referenz)		
	3	173	73 (42,2)	1,45	0,86 - 2,46	1,93	0,1646
	4	84	45 (53,6)	2,27	1,24 - 4,18	6,97	0,0083
	5	20	16 (80,0)	7,54	2,30 - 24,68	11,15	0,0008
	3	173	73 (42,2)	1	(Referenz)		
	4	84	45 (53,6)	1,54	0,91 - 2,62	2,57	0,1091
	5	20	16 (80,0)	5,26	1,67 - 16,53	8,06	0,0045
	4	84	45 (53,6)	1	(Referenz)		
	5	20	16 (80,0)	3,28	0,99 - 10,89	3,76	0,0524
	Klima / Wetter	1	20	6 (30,0)	1	(Referenz)	
2		94	33 (35,1)	1,28	0,45 - 3,66	0,22	0,6427
3		173	86 (49,7)	2,27	0,83 - 6,21	2,55	0,1101
4		84	55 (65,5)	4,38	1,52 - 12,61	7,47	0,0063
5		20	15 (75,0)	7,08	1,67 - 29,96	7,06	0,0079
2		94	33 (35,1)	1	(Referenz)		
3		173	86 (49,7)	1,81	1,08 - 3,05	5,04	0,0247
4		84	55 (65,5)	3,50	1,89 - 6,50	15,79	<0,0001
5		20	15 (75,0)	5,55	1,83 - 16,83	9,15	0,0025
3		173	86 (49,7)	1	(Referenz)		
4		84	55 (65,5)	1,96	1,14 - 3,37	5,91	0,0151
5		20	15 (75,0)	3,03	1,04 - 8,80	4,15	0,0416
4		84	55 (65,5)	1	(Referenz)		
5		20	15 (75,0)	1,61	0,52 - 4,98	0,68	0,4107
Stress / psychische Belastung		1	20	2 (10,0)	1	(Referenz)	
	2	94	15 (16,0)	1,71	0,36 - 8,18	0,45	0,5039
	3	173	52 (30,1)	4,35	0,95 - 19,81	3,61	0,0576
	4	84	36 (42,9)	7,14	1,53 - 33,34	6,24	0,0125
	5	20	13 (65,0)	19,66	2,99 - 129,29	9,61	0,0019
	2	94	15 (16,0)	1	(Referenz)		
	3	173	52 (30,1)	2,34	1,23 - 4,46	6,65	0,0099
	4	84	36 (42,9)	3,97	1,97 - 8,02	14,82	0,0001
	5	20	13 (65,0)	9,24	3,13 - 27,28	16,21	<0,0001
	3	173	52 (30,1)	1	(Referenz)		
	4	84	36 (42,9)	1,71	0,99 - 2,95	3,73	0,0536
	5	20	13 (65,0)	4,55	1,67 - 12,38	8,78	0,0031
	4	84	36 (42,9)	1	(Referenz)		
	5	20	13 (65,0)	2,45	0,87 - 6,88	2,90	0,0887

Fortsetzung Tabelle 3.3-1: Zusammenhänge zwischen Auslösern von Asthmaanfällen und Asthmaschweregrad, bereinigt nach Alter und Geschlecht

Vergleicht man die Anzahl der angegebenen Auslöser mit dem Schweregrad, so ergibt sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang: Mit zunehmendem Schweregrad erhöht sich der Anteil der Kinder, die mehr als 3 Auslöser von Asthmaanfällen als relevant angegeben haben. Dieser Zusammenhang bleibt wiederum nach Bereinigung für Alter und Geschlecht signifikant (siehe Abbildung 3.3-2 und Tabelle 3.3-2).

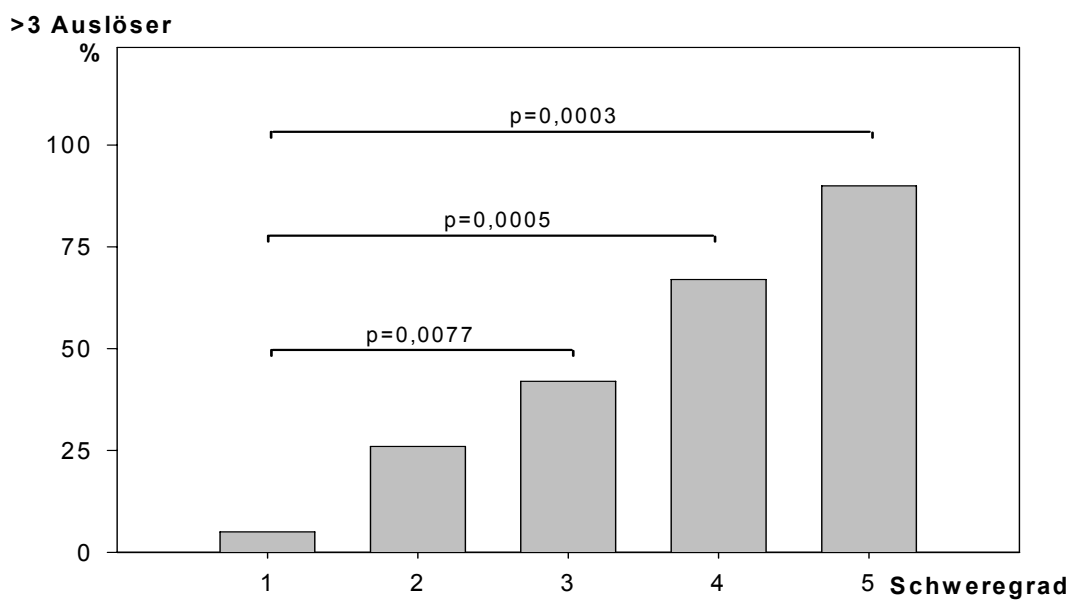


Abbildung 3.3-2: Anteil der Kinder mit **mehr als drei relevanten Anfallsauslösern** in Prozent pro Asthmaschweregrad

Schweregrad	Anzahl	mehr als 3 Auslöser angegeben n (%)	Adjusted OR	95%-KI	X ²	p-Wert
1	20	1 (5,0)	1	(Referenz)		
2	94	24 (25,5)	6,63	0,84 - 52,31	3,22	0,0728
3	173	73 (42,2)	16,76	2,11 - 133,01	7,11	0,0077
4	84	56 (66,7)	38,93	4,91 - 308,72	12,01	0,0005
5	20	18 (90,0)	245,62	12,169 - > 999,99	12,89	0,0003
2	94	24 (25,5)	1	(Referenz)		
3	173	73 (42,2)	2,27	1,29 - 3,98	8,13	0,0044
4	84	56 (66,7)	5,89	3,07 - 11,29	28,51	<0,0001
5	20	18 (90,0)	28,29	5,52 - 135,08	17,56	<0,0001
3	173	73 (42,2)	1	(Referenz)		
4	84	56 (66,7)	2,69	1,56 - 4,67	12,51	0,0004
5	20	18 (90,0)	12,14	2,68 - 54,93	10,51	0,0012
4	84	56 (66,7)	1	(Referenz)		
5	20	18 (90,0)	4,43	0,95 - 20,74	3,56	0,0590

Tabelle 3.3-2: Zusammenhänge zwischen Anzahl der relevanten Anfallsauslöser und Asthmaschweregrad, bereinigt nach Alter und Geschlecht

3.3.2. Erstmanifestation der Asthmasymptomatik

Zur Beschreibung des Beginns von Asthmasymptomen siehe Kapitel 3.2.4. Die Frage, ob zwischen Asthmaschweregrad und erstmaligem Auftreten von Symptomen ein Zusammenhang besteht, konnte bei 394 Kindern untersucht werden. Bei einem Symptombeginn zwischen 0 und 2 Jahren ergibt sich ein Einfluss auf den Schweregrad der Erkrankung dergestalt, dass mit steigendem Asthmascore der Anteil der Kinder mit Erstmanifestation bis zum 2. Lebensjahr signifikant zunimmt ($p=0,0060$ für die Gesamtverteilung).

Die Häufigkeiten dieser Kinder unterscheiden sich zwischen den Schweregraden 1 und 5 ($p=0,0151$), 2 und 3 ($p=0,0104$), 2 und 4 ($p=0,0166$) sowie 2 und 5 ($p=0,0055$) signifikant. Diese Signifikanzen bleiben auch nach Bereinigung auf Alter und Geschlecht bestehen. Desweiteren ist mit zunehmendem Abstand der einzelnen Schweregrade ein Anstieg der Odd's Ratio zu verzeichnen (siehe Tabelle 3.3-3 und Abbildung 3.3-3).

Die Signifikanz ist ausschließlich beim Vergleich der Kinder mit Symptombeginn zwischen 0 und 2 Jahren und allen Kindern mit späterer Erstmanifestation vorhanden. Beim Vergleich der einzelnen Altersspannen untereinander, unterscheiden sich die Häufigkeitsanteile pro Schweregrad nicht signifikant (Daten nicht dargestellt).

Schweregrad	Anzahl n	Symptomenbeginn zw. 0 u. 2 Jahren n (%)	Adjusted OR	95%-KI	X ²	p-Wert
1	24	7 (29,2)	1	(Referenz)		
2	103	31 (30,1)	1,04	0,39 - 2,77	<0,01	0,9456
3	167	77 (46,1)	2,01	0,78 - 5,15	2,11	0,1460
4	80	38 (47,5)	2,17	0,79 - 5,94	2,26	0,1331
5	20	13 (65,0)	5,66	1,40 - 22,90	5,91	0,0151
2	103	31 (30,1)	1	(Referenz)		
3	167	77 (46,1)	1,98	1,17 - 3,33	6,57	0,0104
4	80	38 (47,5)	2,11	1,45 - 3,88	5,73	0,0166
5	20	13 (65,0)	4,28	1,53 - 11,96	7,70	0,0055
3	167	77 (46,1)	1	(Referenz)		
4	80	38 (47,5)	1,08	0,63 - 1,85	0,07	0,7875
5	20	13 (65,0)	2,29	0,86 - 6,13	2,74	0,0980
4	80	38 (47,5)	1	(Referenz)		
5	20	13 (65,0)	2,30	0,80 - 6,57	2,40	0,1211

Tabelle 3.3-3: Zusammenhang zwischen Symptomenbeginn bis zum zweiten Lebensjahr und Asthmaschweregrad

Symptomenbeginn 0-2 J.
(OR mit 95%-KI)

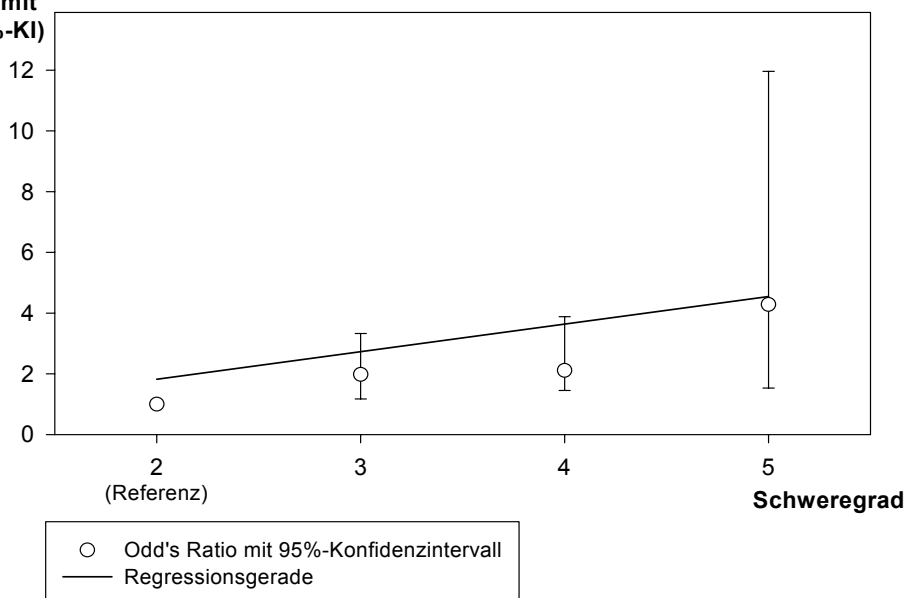


Abbildung 3.3-3: Zusammenhang zwischen Symptomenbeginn bis zum zweiten Lebensjahr und Schweregrad nach Bereinigung auf Alter und Geschlecht. Darstellung der Odd's Ratio mit den entsprechenden Konfidenzintervallen beim Vergleich von Asthmascore 2 mit den Schweregraden 3 bis 5.

3.3.3. Symptomenzeiträume

Der Zusammenhang zwischen den in Kapitel 3.2.5 beschriebenen Symptomenzeiträumen und dem Schweregrad wurde untersucht. Hier zeigt sich, dass Kinder, die das ganze Jahr über gleichmäßig an Asthmasymptomen leiden, eher zu einem höheren Asthmascore neigen. Dieser Zusammenhang ist jedoch nur beim Vergleich mit Kindern mit „Wintertyp“ signifikant (siehe Abbildung 3.3-4). Die übrigen Symptomenzeiträume zeigten keine Assoziationen zum Schweregrad, ebenso wenig die einzelnen Monate mit Symptomen (Daten nicht dargestellt).

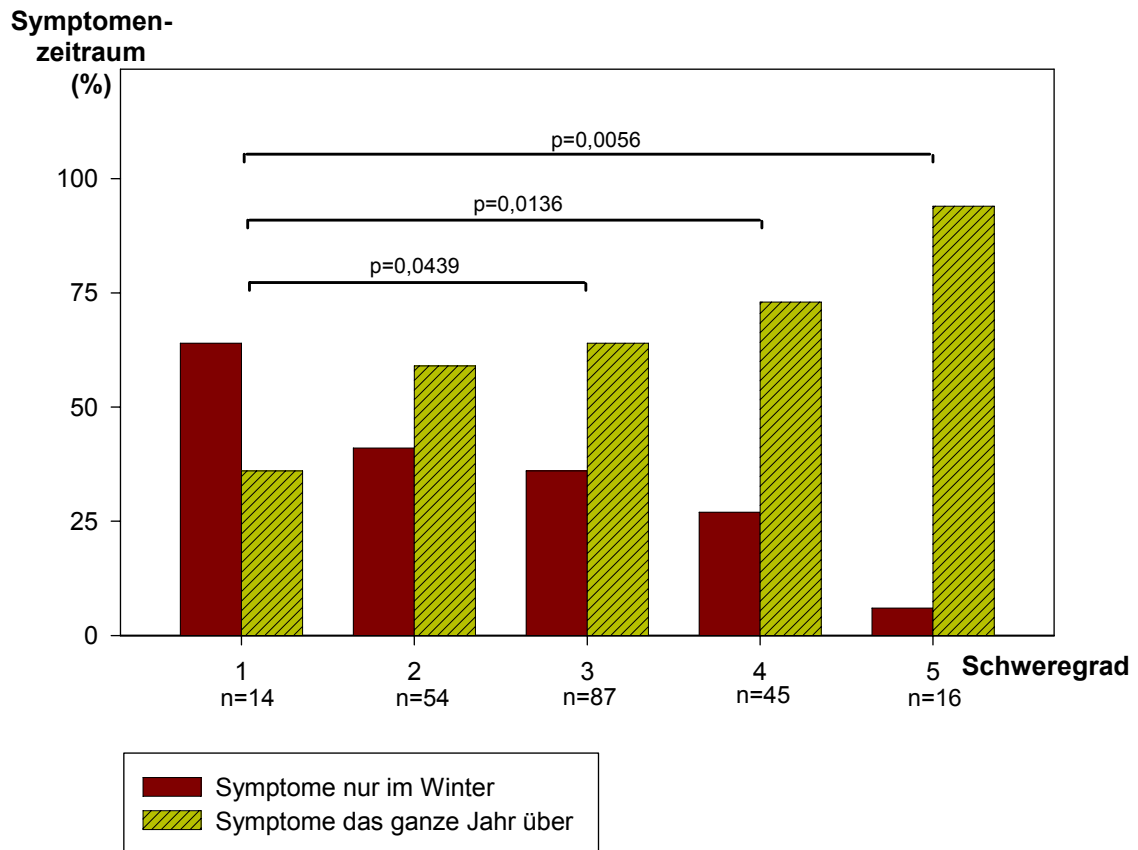


Abbildung 3.3-4: Zusammenhänge zwischen Symptomenzeitraum und Asthmaschweregrad, dargestellt in Prozent

3.3.4. Allergische Sensibilisierung

Im Folgenden wurde untersucht, ob die Sensibilisierung gegen bestimmte Allergene den Asthmaschweregrad beeinflusst. Die möglichen signifikanten Zusammenhänge wurden sowohl für die Hautpricktestung als auch für die spezifischen Allergen-Antikörper berechnet (zur allergischen Sensibilisierung siehe Kapitel 3.2.8).

3.3.4.1. Pricktest

Bei 430 Kindern konnte der Zusammenhang zwischen Asthmaschweregrad und allergischer Sensibilisierung bestimmt durch den Pricktest analysiert werden. Signifikante Zusammenhänge ergeben sich hierbei für die Allergene D. pter., D. far., Katze, Hund, Gräser sowie Altern. alt. (siehe Tabelle 3.3-4).

Der deutlichste Einfluss auf den Schweregrad kann bei einer durch den Pricktest diagnostizierten Allergie gegen Katzenepithelien aufgezeigt werden (siehe Abbildung 3.3-5): Der Anteil der Kinder mit positiver Sensibilisierung nimmt mit steigendem Schweregrad zu und beträgt in Grad 5 schließlich 80 Prozent (n=16/20). Die Unterschiede zwischen Asthmascore 5 und den Schweregraden 1 bis 4 zeigen Signifikanz, welche auch nach Bereinigung auf Alter und Geschlecht bestehen bleiben. Zusätzlich kann mit zunehmendem Abstand der Schweregrade eine steigende Tendenz der Odd's Ratio beobachtet werden (5 vs. 4: p=0,0360, OR 3,58; 5 vs. 3: p=0,0062, OR 5,21; 5 vs. 2: p=0,0088, OR 4,81; 5 vs. 1: p=0,0032, OR 8,01).

Eine Sensibilisierung gegen Hundehaare übt einen ähnlichen Einfluss auf den Schweregrad aus. Wiederum wird der Anteil der Kinder mit positivem Pricktest mit steigendem Schweregrad größer. Im Gegensatz zur Katze ist der Unterschied zwischen Grad 4 und 5 nicht signifikant, wohingegen beim Vergleich zwischen Asthmascore 3 und 4 Signifikanz ermittelt werden kann (p=0,0288).

Ebenso wird der Prozentsatz der Kinder mit einer allergischen Sensibilisierung gegen Gräser und Altern. alt. mit steigendem Schweregrad größer, jedoch lassen die Einzelvergleiche weniger Signifikanzen erkennen.

Bei den Hausstaubmilben D. pter. und D. far. ist der Anstieg des Anteils sensibilisierter Kinder nicht kontinuierlich. Vielmehr nimmt er in Grad 4 wieder ab und erreicht ungefähr den Prozentsatz von Asthmascore 2, um in Schweregrad 5 wiederum zuzunehmen. Dennoch ist in Schweregrad 1 der Prozentsatz der Kinder mit positivem Pricktest gegen D. far. signifikant niedriger als in den Asthmascores 2 bis 5 (1 vs. 2: p=0,0096; 1 vs. 3: p=0,0003; 1 vs. 4: p=0,0070; 1 vs. 5: p=0,0044). Außerdem kann ein signifikanter Unter-

schied zwischen Grad 2 und 3 beobachtet werden ($p=0,0364$). Bei D. pter. zeigen die Unterschiede zwischen Grad 1 und 3 ($p=0,0080$) sowie 2 und 3 ($p=0,0458$) Signifikanz.

Eine Sensibilisierung gegen die Allergene Birke, Hasel, Beifuß oder Spitzwegerich übt keinen signifikanten Einfluss auf den Asthmaschweregrad aus (Daten nicht dargestellt).

Die Größe der jeweiligen Hautreaktion beeinflusst den Schweregrad nicht. Ebenso wenig besteht ein Zusammenhang zwischen Schweregrad und der Anzahl positiver Pricktests (Daten nicht dargestellt).

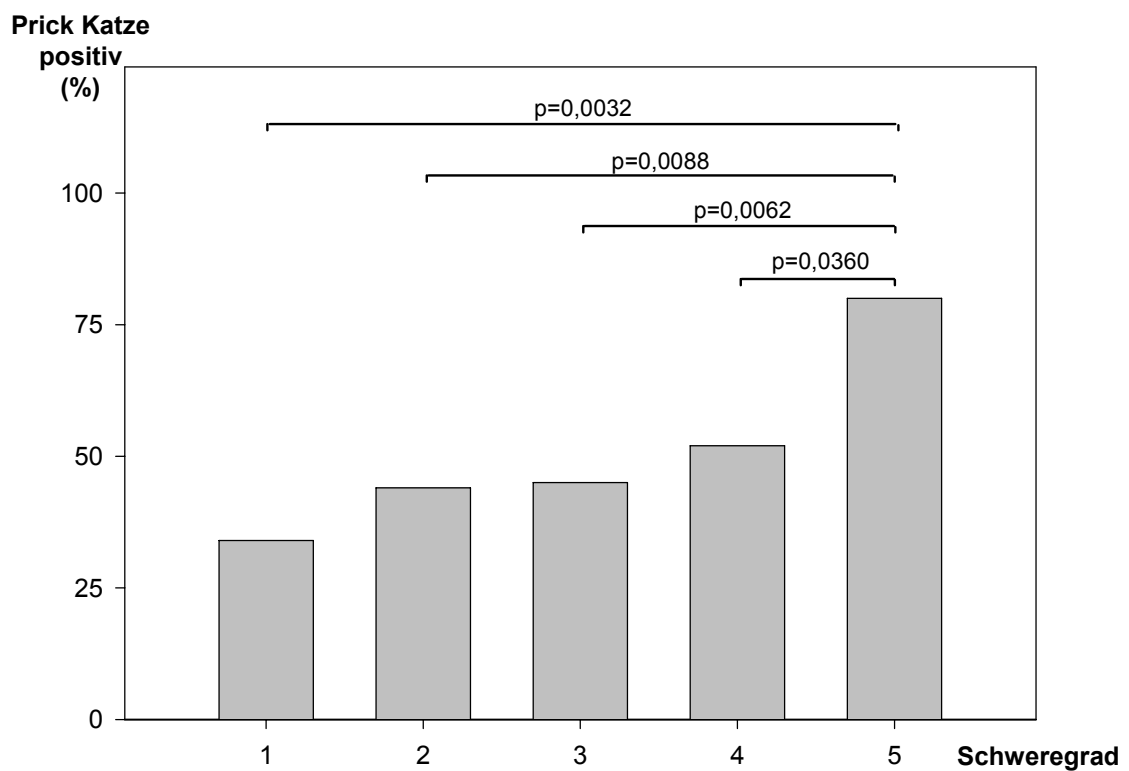


Abbildung 3.3-5: Anteil der Kinder mit **positivem Pricktest für Katzenallergen** in Prozent pro Schweregrad

Allergen	Schweregrad	Anzahl n	Pricktest positiv n (%)	Adjusted OR	95%-KI	X ²	p-Wert
<i>D. pter.</i>	1	32	11 (34,4)	1	(Referenz)		
	2	125	60 (48,0)	1,84	0,81 - 4,17	2,09	0,1497
	3	170	101 (59,4)	2,97	1,33 - 6,63	7,04	0,0080
	4	83	39 (47,0)	1,75	0,74 - 4,13	1,64	0,2002
	5	20	12 (60,0)	2,34	0,69 - 7,90	1,87	0,1713
	2	125	60 (48,0)	1	(Referenz)		
	3	170	101 (59,4)	1,61	1,01 - 2,59	3,99	0,0458
	4	83	39 (47,0)	0,94	0,54 - 1,65	0,05	0,8269
	5	20	12 (60,0)	1,47	0,56 - 3,91	0,61	0,4358
	3	170	101 (59,4)	1	(Referenz)		
	4	83	39 (47,0)	0,59	0,34 - 1,00	3,86	0,0494
	5	20	12 (60,0)	0,91	0,35 - 2,38	0,04	0,8455
	4	83	39 (47,0)	1	(Referenz)		
	5	20	12 (60,0)	1,63	0,59 - 4,47	0,88	0,3471
	<i>D. far.</i>	1	32	5 (15,6)	1	(Referenz)	
2		125	50 (40,0)	3,93	1,40 - 11,10	6,70	0,0096
3		170	88 (51,8)	6,55	2,36 - 18,17	13,04	0,0003
4		83	36 (43,4)	4,30	1,50 - 12,43	7,27	0,0070
5		20	12 (60,0)	7,51	1,87 - 30,09	8,10	0,0044
2		125	50 (40,0)	1	(Referenz)		
3		170	88 (51,8)	1,67	1,03 - 2,69	4,38	0,0364
4		83	36 (43,4)	1,12	0,63 - 1,98	0,16	0,6936
5		20	12 (60,0)	1,93	0,71 - 5,22	1,67	0,1965
3		170	88 (51,8)	1	(Referenz)		
4		83	36 (43,4)	0,69	0,40 - 1,17	1,95	0,1625
5		20	12 (60,0)	1,18	0,44 - 3,11	0,11	0,7452
4		83	36 (43,4)	1	(Referenz)		
5		20	12 (60,0)	1,87	0,67 - 5,22	1,44	0,2301
<i>Katze</i>		1	32	11 (34,4)	1	(Referenz)	
	2	125	55 (44,0)	1,67	0,73 - 3,84	1,45	0,2292
	3	170	76 (44,7)	1,77	0,78 - 4,02	1,86	0,1725
	4	83	43 (51,8)	2,09	0,89 - 4,90	2,89	0,0894
	5	20	16 (80,0)	8,01	2,01 - 31,93	8,69	0,0032
	2	125	55 (44,0)	1	(Referenz)		
	3	170	76 (44,7)	1,03	0,64 - 1,67	0,02	0,8979
	4	83	43 (51,8)	1,34	0,76 - 2,35	1,02	0,3117
	5	20	16 (80,0)	4,81	1,49 - 15,61	6,87	0,0088
	3	170	76 (44,7)	1	(Referenz)		
	4	83	43 (51,8)	1,29	0,75 - 2,20	0,85	0,3576
	5	20	16 (80,0)	5,21	1,60 - 17,01	7,49	0,0062
	4	83	43 (51,8)	1	(Referenz)		
	5	20	16 (80,0)	3,58	1,09 - 11,81	4,40	0,0360

Tabelle 3.3-4: Zusammenhänge zwischen Asthmaschweregrad und allergischer Sensibilisierung diagnostiziert durch den Pricktest, bereinigt nach Alter und Geschlecht

Allergen	Schweregrad	Anzahl n	Pricktest Positiv n (%)	Adjusted OR	95%-KI	X ²	p-Wert
Hund	1	32	12 (37,5)	1	(Referenz)		
	2	125	55 (44,0)	1,61	0,68 - 3,80	1,18	0,2764
	3	170	70 (41,2)	1,32	0,59 - 2,97	0,46	0,4988
	4	83	47 (56,6)	2,32	0,98 - 5,47	3,70	0,0544
	5	20	15 (75,0)	7,41	1,66 - 33,11	6,88	0,0087
	2	125	55 (44,0)	1	(Referenz)		
	3	170	70 (41,2)	0,88	0,54 - 1,43	0,26	0,6129
	4	83	47 (56,6)	1,61	0,91 - 2,87	2,65	0,1037
	5	20	15 (75,0)	3,97	1,27 - 12,36	5,66	0,0174
	3	170	70 (41,2)	1	(Referenz)		
	4	83	47 (56,6)	1,83	1,06 - 3,15	4,78	0,0288
	5	20	15 (75,0)	4,40	1,45 - 13,26	6,88	0,0087
	4	83	47 (56,6)	1	(Referenz)		
	5	20	15 (75,0)	2,39	0,77 - 7,43	2,25	0,1337
	Gräser	1	32	15 (46,9)	1	(Referenz)	
2		125	73 (58,4)	1,99	0,85 - 4,62	2,58	0,1084
3		170	106 (62,4)	2,26	1,01 - 5,06	3,92	0,0477
4		83	58 (69,9)	3,10	1,28 - 7,54	6,23	0,0125
5		20	17 (85,0)	8,83	1,85 - 42,22	7,44	0,0064
2		125	73 (58,4)	1	(Referenz)		
3		170	106 (62,4)	1,20	0,73 - 1,96	0,51	0,4731
4		83	58 (69,9)	1,65	0,89 - 3,05	2,55	0,1103
5		20	17 (85,0)	4,09	1,08 - 15,46	4,32	0,0377
3		170	106 (62,4)	1	(Referenz)		
4		83	58 (69,9)	1,40	0,78 - 2,51	1,27	0,2603
5		20	17 (85,0)	3,20	0,87 - 11,75	3,07	0,0798
4		83	58 (69,9)	1	(Referenz)		
5		20	17 (85,0)	2,47	0,64 - 9,56	1,71	0,1904
Altern. alt.		1	32	1 (3,1)	1	(Referenz)	
	2	125	15 (12,0)	4,67	0,59 - 37,32	2,12	0,1458
	3	170	30 (17,6)	7,27	0,95 - 55,81	3,64	0,0566
	4	83	21 (25,3)	11,60	1,45 - 93,12	5,32	0,0211
	5	20	6 (30,0)	18,21	1,76 - 188,29	5,93	0,0149
	2	125	15 (12,0)	1	(Referenz)		
	3	170	30 (17,6)	1,58	0,80 - 3,10	1,76	0,1846
	4	83	21 (25,3)	2,42	1,15 - 5,07	5,44	0,0197
	5	20	6 (30,0)	3,62	1,15 - 11,37	4,85	0,0277
	3	170	30 (17,6)	1	(Referenz)		
	4	83	21 (25,3)	1,53	0,81 - 2,91	1,71	0,1909
	5	20	6 (30,0)	2,21	0,76 - 6,39	2,14	0,1439
	4	83	21 (25,3)	1	(Referenz)		
	5	20	6 (30,0)	1,41	0,46 - 4,32	0,37	0,5410

Fortsetzung Tabelle 3.3-4: Zusammenhänge zwischen Asthmaschweregrad und allergischer Sensibilisierung diagnostiziert durch den Pricktest, bereinigt nach Alter und Geschlecht.

3.3.4.2. Spezifische IgE-Antikörper

Die Zusammenhänge zwischen Schweregrad und allergischer Sensibilisierung, gemessen anhand der allergenspezifischen IgE-Antikörper, können bei 425 Kindern dargestellt werden. Signifikante Einflüsse ergeben sich für die Allergene *D. pter.*, *D. far.*, Katze, *Asperg. fum.* sowie *Altern. alt.* (siehe Tabelle 3.3-5).

Der deutlichste Zusammenhang ist hierbei zwischen Schweregrad und einer Sensibilisierung gegen *Alternaria alternata* zu beobachten: Der Anteil der Kinder mit positiven IgE-Antikörpern ($\geq 0,35$ kU/l) steigt kontinuierlich von rund 16 Prozent in Schweregrad 1 auf rund 53 Prozent in Schweregrad 5. Signifikante Unterschiede ergeben sich beim Vergleich von Asthmascore 5 mit den Schweregraden 1 bis 4, welche nach Bereinigung auf Alter und Geschlecht bestehen bleiben und durch den Anstieg der Odds Ratio mit zunehmendem Abstand der Schweregrade unterstützt werden (5 vs. 4: $p=0,0372$, OR 3,10; 5 vs. 3: $p=0,0046$, OR 4,40; 5 vs. 2: $p=0,0025$, OR 4,95; 5 vs. 1: $p=0,0120$, OR 5,77; siehe Abbildung 3.3-6).

Ähnlich verhält sich der Zusammenhang zwischen Schweregrad und einer serologisch nachgewiesenen Sensibilisierung gegen *Aspergillus fumigatus*. Wiederum steigt der Anteil sensibilisierter Kinder an, ist in Asthmascore 2 und 3 allerdings ungefähr gleich groß. Signifikanzen resultieren aus den Unterschieden zwischen Grad 4 und 1 ($p=0,0377$), 5 und 1 ($p=0,0033$), 5 und 2 ($p=0,0122$) sowie 5 und 3 ($p=0,0058$).

Die Beziehung zwischen Asthmascore und spezifischen IgE-Antikörpern gegen Katze entspricht weitestgehend dem Einfluss einer durch den Pricktest nachgewiesenen Sensibilisierung (siehe Kapitel 3.3.4.1), jedoch ist der Unterschied zwischen Grad 4 und 5 nach Bereinigung nicht mehr signifikant.

Auch die Zusammenhänge zwischen Asthmascore und einer serologisch nachgewiesenen Sensibilisierung gegen die Hausstaubmilben *D. pter.* und *D. far.* sind mit den Ergebnissen der Pricktests vergleichbar. Wiederum steigt der Anteil sensibilisierter Kinder bis zum Schweregrad 3 an, nimmt in Grad 4 wieder ab, um in Grad 5 erneut zuzunehmen.

Signifikante Unterschiede ergeben sich für *D. far.* zwischen den Schweregraden 3 und 1 ($p=0,0188$), 5 und 1 ($p=0,0090$), 5 und 2 ($p=0,0190$) sowie 5 und 4 ($p=0,0424$) und für *D. pter.* zwischen Grad 3 und 1 ($p=0,0282$), 5 und 1 ($p=0,0138$) sowie 5 und 2 ($p=0,0256$).

Zwischen Asthmaschweregrad und einer serologisch nachgewiesenen Sensibilisierung gegen Hund, Gräser, Birke, Hasel, Beifuß und Spitzwegerich konnten keine signifikanten Zusammenhänge gefunden werden (Daten nicht dargestellt).

Folglich konnte mit zwei verschiedenen Nachweismethoden ein Zusammenhang zwischen dem Asthmaschweregrad und einer spezifischen Sensibilisierung gegen die Allergene *D. pter.*, *D. far.*, Katze und *Altern. alt.* aufgezeigt werden.

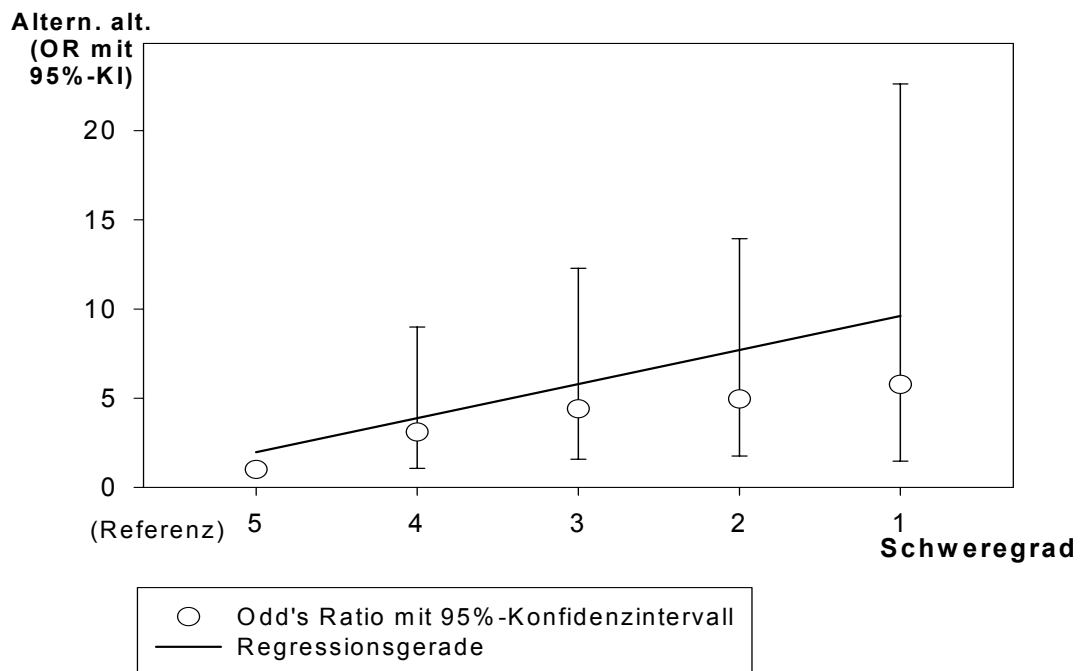


Abbildung 3.3-6: Zusammenhang zwischen serologisch nachgewiesener Sensibilisierung gegen *Alternaria alternata* und Schweregrad nach Bereinigung auf Alter und Geschlecht. Darstellung der Odds Ratio mit den entsprechenden Konfidenzintervallen beim Vergleich von Asthmascore 5 mit den Schweregraden 1 bis 4.

Allergen	Schweregrad	Anzahl n	spezif. IgE positiv n (%)	Adjusted OR	95%-KI	X ²	p-Wert
<i>D. pter.</i>	1	32	14 (43,8)	1	(Referenz)		
	2	121	64 (52,9)	1,56	0,70 - 3,50	1,18	0,2780
	3	169	106 (62,7)	2,41	1,10 - 5,27	4,81	0,0282
	4	84	49 (58,3)	1,92	0,82 - 4,51	2,25	0,1336
	5	19	16 (84,2)	6,26	1,45 - 26,98	6,06	0,0138
	2	121	64 (52,9)	1	(Referenz)		
	3	169	106 (62,7)	1,55	0,95 - 2,51	3,12	0,0772
	4	84	49 (58,3)	1,23	0,69 - 2,18	0,48	0,4881
	5	19	16 (84,2)	4,40	1,20 - 16,13	4,98	0,0256
	3	169	106 (62,7)	1	(Referenz)		
	4	84	49 (58,3)	0,79	0,46 - 1,36	0,74	0,3913
	5	19	16 (84,2)	3,16	0,87 - 11,50	3,06	0,0801
	4	84	49 (58,3)	1	(Referenz)		
	5	19	16 (84,2)	3,56	0,94 - 13,58	3,47	0,0626
	<i>D. far.</i>	1	32	13 (40,6)	1	(Referenz)	
2		121	62 (51,2)	1,65	0,73 - 3,71	1,47	0,2250
3		169	104 (61,5)	2,57	1,17 - 5,65	5,52	0,0188
4		84	47 (56,0)	2,01	0,85 - 4,77	2,51	0,1131
5		19	16 (84,2)	7,07	1,63 - 30,65	6,82	0,0090
2		121	62 (51,2)	1	(Referenz)		
3		169	104 (61,5)	1,57	0,97 - 2,53	3,34	0,0675
4		84	47 (56,0)	1,19	0,67 - 2,10	0,34	0,5595
5		19	16 (84,2)	4,73	1,29 - 17,34	5,50	0,0190
3		169	104 (61,5)	1	(Referenz)		
4		84	47 (56,0)	0,75	0,44 - 1,29	1,06	0,3024
5		19	16 (84,2)	3,28	0,91 - 11,90	3,28	0,0703
4		84	47 (56,0)	1	(Referenz)		
5		19	16 (84,2)	4,01	1,05 - 15,32	4,12	0,0424
<i>Katze</i>		1	32	10 (31,2)	1	(Referenz)	
	2	121	44 (36,4)	1,39	0,59 - 3,26	0,56	0,4560
	3	169	58 (34,3)	1,29	0,56 - 2,95	0,33	0,5631
	4	84	36 (42,9)	1,78	0,73 - 4,34	1,60	0,2065
	5	19	13 (68,4)	8,11	1,83 - 35,94	7,59	0,0059
	2	121	44 (36,4)	1	(Referenz)		
	3	169	58 (34,3)	0,92	0,56 - 1,52	0,10	0,7556
	4	84	36 (42,9)	1,29	0,72 - 2,30	0,72	0,3946
	5	19	13 (68,4)	3,45	1,19 - 10,04	5,18	0,0228
	3	169	58 (34,3)	1	(Referenz)		
	4	84	36 (42,9)	1,39	0,80 - 2,39	1,36	0,2429
	5	19	13 (68,4)	4,19	1,46 - 11,99	7,12	0,0076
	4	84	36 (42,9)	1	(Referenz)		
	5	19	13 (68,4)	2,83	0,94 - 8,50	3,43	0,0637

Tabelle 3.3-5: Zusammenhang zwischen Asthmaschweregrad und spezifischer allergischer Sensibilisierung diagnostiziert anhand der spezifischen IgE-Antikörper, bereinigt nach Alter und Geschlecht

Allergen	Schweregrad	Anzahl	spezif, IgE positiv n (%)	Adjusted OR	95% Konfidenz-Intervalle	X ²	p-Wert
Asperg. fum.	1	32	2 (6,3)	1	(Referenz)		
	2	121	21 (17,4)	3,21	0,71 - 14,59	2,28	0,1311
	3	169	27 (16,0)	3,25	0,72 - 14,78	3,34	0,1264
	4	84	21 (25,0)	5,00	1,10 - 22,78	4,32	0,0377
	5	19	8 (42,1)	17,28	2,58 - 114,845	8,64	0,0033
	2	121	21 (17,4)	1	(Referenz)		
	3	169	27 (16,0)	0,91	0,49 - 1,70	0,09	0,7649
	4	84	21 (25,0)	1,60	0,81 - 3,17	1,81	0,1788
	5	19	8 (42,1)	3,90	1,35 - 11,31	6,29	0,0122
	3	169	27 (16,0)	1	(Referenz)		
	4	84	21 (25,0)	1,72	0,90 - 3,29	2,72	0,0989
	5	19	8 (42,1)	4,39	1,53 - 12,54	7,61	0,0058
	4	84	21 (25,0)	1	(Referenz)		
	5	19	8 (42,1)	2,41	0,822 - 7,04	2,57	0,1090
	Altern. alt.	1	32	5 (15,6)	1	(Referenz)	
2		121	22 (18,2)	1,24	0,43 - 3,60	0,15	0,6968
3		169	40 (23,7)	1,80	0,64 - 5,07	1,25	0,2628
4		84	25 (29,8)	2,33	0,80 - 6,78	2,32	0,1196
5		19	10 (52,6)	5,77	1,47 - 22,62	6,31	0,0120
2		121	22 (18,2)	1	(Referenz)		
3		169	40 (23,7)	1,41	0,78 - 2,53	1,29	0,2563
4		84	25 (29,8)	1,88	0,97 - 3,64	3,53	0,0603
5		19	10 (52,6)	4,95	1,75 - 13,94	9,14	0,0026
3		169	40 (23,7)	1	(Referenz)		
4		84	25 (29,8)	1,34	0,73 - 2,44	0,92	0,3372
5		19	10 (52,6)	4,40	1,58 - 12,28	8,02	0,0046
4		84	25 (29,8)	1	(Referenz)		
5		19	10 (52,6)	3,10	1,07 - 8,99	4,34	0,0372

Fortsetzung Tabelle 3.3-5: Zusammenhang zwischen Asthmaschweregrad und spezifischer allergischer Sensibilisierung diagnostiziert anhand der spezifischen IgE-Antikörper, bereinigt nach Alter und Geschlecht .

3.3.5. Asthmaform

Bei 417 Kindern konnte der Zusammenhang zwischen Asthmaform und dem Schweregrad der Erkrankung untersucht werden (siehe Tabelle 3.3-6). Die Verteilung zeigt eine leichte Tendenz eines geringeren Schweregrades bei Kindern mit intrinsischem Asthma. Signifikante Unterschiede ergeben sich jedoch lediglich für den Vergleich der Schweregrade 1 und 3 sowie 1 und 4 (p-Werte nicht dargestellt).

Schwere- Grad	Anzahl gesamt	Intrinsisch n=64 (%)	extrinsisch n=353 (%)
1	32	9 (28,1)	23 (71,9)
2	119	23 (19,3)	96 (80,1)
3	164	23 (14,0)	141 (86,0)
4	83	9 (10,8)	74 (89,2)
5	19	0 (0)	19 (100)

Tabelle 3.3-6: Zusammenhang zwischen Asthmaform und Asthmaschweregrad

3.4. ASSOZIATIONEN ZWISCHEN KINDERN UND ELTERN HINSICHTLICH DER SPEZIFISCHEN ALLERGISCHEN SENSIBILISIERUNG

3.4.1. Pricktest

Der Zusammenhang zwischen allergischer Sensibilisierung der Eltern und Atopie der Kinder, diagnostiziert anhand des Pricktests, konnte je nach Allergen bei 436 bis 441 Kindern untersucht werden (D. pter.: n=436; Hasel: n=437; D. far.: n=438; Hund, Asperg. fum.: n=439; Gräser, Birke: n=440; Katze, Wegerich, Beifuß, Altern. alt.: n=441). Für jedes Allergen erfolgte ein Vergleich zwischen den Kindern, deren Eltern im Pricktest positiv reagierten, und den Kindern der Eltern mit negativem Pricktest-Ergebnis. Bei Kindern mit allergischen Eltern wurde weiterhin unterschieden, ob beide Eltern, nur die Mutter oder nur der Vater betroffen sind (siehe Tabelle 3.4-1).

Die Kinder reagierten im Pricktest auf alle Allergene signifikant häufiger positiv, wenn beide Eltern ebenfalls gegen das entsprechende Allergen sensibilisiert waren (p jeweils $<0,01$). Die Sensibilisierungsrate der Kinder nimmt für die Allergene Gräser, Birke, Hund und Beifuß ebenso zu, wenn von den Eltern lediglich der Vater ein positives Pricktest-Ergebnis aufweist ($p=0,0445$; $p=0,0010$; $p=0,0384$; $p=0,0170$). Alleinige mütterliche Atopie ergibt für diese Allergene keine Signifikanz.

Bei den Allergenen D. far., Hasel, Spitzwegerich, Altern. alt. und Asperg. fum. sind die Einflüsse von Müttern und Vätern etwa gleich stark: Die Sensibilisierung der Kinder ist bei diesen Allergenen nicht nur signifikant häufiger, wenn beide Eltern betroffen sind, sondern auch, wenn nur bei der Mutter ($p=0,0003$; $p=0,0371$; $p=0,0027$; $p=0,0177$; $p<0,0001$) oder nur beim Vater ($p=0,0008$; $p=0,0251$; $p=0,0004$; $p<0,0001$; $p<0,0001$) ein positiver Pricktest nachweisbar ist.

Ein stärkerer Einfluss ausschließlich durch eine atopische Mutter und nicht durch den Vater ergibt sich für eine Katzenallergie der Kinder, welcher jedoch nach Bereinigung nicht mehr signifikant ist (Daten vor Bereinigung nicht dargestellt).

Bei der Hausstaubmilbe D. pter. führt die Allergie nur eines Elternteils nicht zu vermehrter Sensibilisierung der Kinder.

Nach Bereinigung auf Alter und Geschlecht ergibt sich bei keinem Allergen ein Unterschied zwischen Mädchen und Jungen, jedoch steigt für alle Allergene außer *Alternaria alternata* die Sensibilisierungsrate der Kinder mit zunehmendem Alter signifikant an (durchschnittliche OR: 1,13 pro Jahr ; 95% - Konfidenzintervall: 1,07 – 1,21; Daten nicht dargestellt).

Allergen	Sensibilisierung der Eltern (Prick positiv)	Kinder gesamt n	Kinder mit positivem Prick n (%)	Adjusted OR	95%-KI	X ²	p-Wert
D. pter.	kein	239	110 (46,0)	1	(Referenz)		
	beide	65	44 (67,7)	2,66	1,48 - 4,80	10,61	0,0011
	nur Mutter	58	33 (56,9)	1,48	0,82 - 2,65	1,70	0,1923
	nur Vater	74	38 (51,4)	1,30	0,77 - 2,20	0,83	0,3337
D. far.	kein	256	86 (33,6)	1	(Referenz)		
	beide	42	28 (66,7)	4,54	2,21 - 9,32	17,00	<0,0001
	nur Mutter	54	33 (61,1)	3,09	1,67 - 5,73	12,89	0,0003
	nur Vater	86	47 (54,7)	2,39	1,44 - 3,98	11,33	0,0008
Gräser	kein	172	95 (55,2)	1	(Referenz)		
	beide	66	54 (81,8)	4,52	2,19 - 9,31	16,71	<0,0001
	nur Mutter	80	48 (60,0)	1,40	0,80 - 2,46	1,37	0,2422
	nur Vater	122	80 (65,7)	1,68	1,01 - 2,78	4,04	0,0445
Birke	kein	197	73 (37,1)	1	(Referenz)		
	beide	68	45 (66,2)	3,40	1,87 - 6,18	16,14	<0,0001
	nur Mutter	91	33 (36,3)	1,06	0,62 - 1,81	0,04	0,8415
	nur Vater	84	47 (56,0)	2,47	1,44 - 4,25	10,76	0,0010
Hasel	kein	213	74 (34,7)	1	(Referenz)		
	beide	57	34 (59,7)	2,80	1,52 - 5,13	11,03	0,0009
	nur Mutter	83	39 (47,0)	1,75	1,03 - 2,95	4,34	0,0371
	nur Vater	84	42 (50,0)	1,82	1,08 - 3,06	5,02	0,0251
Katze	kein	239	88 (36,8)	1	(Referenz)		
	beide	41	34 (82,9)	9,27	3,89 - 22,08	25,29	<0,0001
	nur Mutter	81	42 (51,9)	1,66	0,98 - 2,79	3,56	0,0591
	nur Vater	80	38 (47,5)	1,51	0,89 - 2,55	2,37	0,1233
Hund	kein	214	85 (39,7)	1	(Referenz)		
	beide	47	29 (61,7)	2,61	1,32 - 5,14	7,65	0,0057
	nur Mutter	94	44 (46,8)	1,29	0,78 - 2,14	0,97	0,3250
	nur Vater	84	45 (53,6)	1,75	1,03 - 2,96	4,29	0,0384
Beifuß	kein	296	56 (18,9)	1	(Referenz)		
	beide	31	20 (64,5)	8,00	3,58 - 17,85	25,75	<0,0001
	nur Mutter	58	16 (27,6)	1,49	0,77 - 2,91	1,38	0,2402
	nur Vater	56	19 (33,9)	2,16	1,15 - 4,08	5,69	0,0170
Wegerich	kein	300	52 (17,3)	1	(Referenz)		
	beide	31	23 (74,2)	18,33	7,50 - 44,82	40,67	<0,0001
	nur Mutter	43	16 (37,2)	2,98	1,46 - 6,09	9,01	<0,0027
	nur Vater	67	25 (37,3)	2,98	1,64 - 5,43	12,75	0,0004
Altern. alt.	kein	350	41 (11,7)	1	(Referenz)		
	beide	18	12 (66,7)	13,89	4,87 - 39,65	24,19	<0,0001
	nur Mutter	36	9 (25,0)	2,74	1,20 - 6,31	5,62	0,0017
	nur Vater	37	14 (37,8)	4,82	2,27 - 10,22	16,81	<0,0001
Asperg. fum.	kein	389	16 (4,1)	1	(Referenz)		
	beide	10	7 (70,0)	57,14	13,16 - 248,07	29,17	<0,0001
	nur Mutter	23	8 (34,8)	13,25	4,77 - 36,84	24,53	<0,0001
	nur Vater	17	7 (41,2)	20,48	6,54 - 64,09	26,91	<0,0001

Tabelle 3.4-1: Einfluss von elterlicher Atopie auf die kindliche Sensibilisierungsrate diagnostiziert durch den Pricktest, bereinigt nach Alter und Geschlecht der Kinder

3.4.2. Spezifische IgE-Antikörper

Zusammenhänge zwischen Eltern und Kindern bezüglich der allergischen Sensibilisierung, gemessen anhand der spezifischen IgE-Antikörper, konnten für die Kräuter Beifuß und Spitzwegerich bei 415 Kindern, für Hasel bei 416 Kinder und für die restlichen Allergene bei 418 Kindern untersucht werden (siehe Tabelle 3.4-2).

Wiederum ergibt sich bei Kindern mit zwei allergischen Eltern eine signifikant erhöhte Sensibilisierungsrate für die Allergene D. pter. ($p=0,0225$), D. far. ($p=0,0156$), Hund ($p=0,0462$), Beifuß ($p=0,0126$) und Spitzwegerich ($p=0,0161$).

Ein ausschließlich väterlicher Einfluss ergibt sich für D. pter. ($p=0,0002$), D. far. ($p=0,0006$), Gräser ($p=0,0109$) und Hund ($p=0,0086$).

Ein ausschließlich mütterlicher Einfluss kann bei den Allergenen Asperg. fum. und Katze aufgezeigt werden, jedoch bleibt bei letzterem die Signifikanz nach Bereinigung nicht mehr bestehen (Daten vor Bereinigung nicht dargestellt).

Im Gegensatz zum Pricktest konnten für die Allergene Birke und Altern. alt. keine signifikanten elterlichen Einflüsse festgestellt werden.

Die Bereinigung ergibt erneut keinen Einfluss des Geschlechts der Kinder auf deren allergische Sensibilisierung. Für alle Allergene außer Altern. alt., Asperg. fum. und Spitzwegerich steigt die Sensibilisierungsrate mit zunehmendem Alter jedoch wiederum signifikant an (durchschnittliche OR: 1,13 pro Jahr; 95%-Konfidenzintervall: 1,06 – 1,20; Daten nicht dargestellt).

Allergen	Sensibilisierung der Eltern (IgE-AK positiv)	Kinder gesamt n	Kinder mit positiven IgE-AK n (%)	Adjusted OR	95%-KI	X ²	p-Wert
D. pter.	kein	218	109 (50,0)	1	(Referenz)		
	beide	35	25 (71,4)	2,54	1,14 - 5,65	5,21	0,0225
	nur Mutter	58	37 (63,8)	1,68	0,91 - 3,11	2,77	0,0961
	nur Vater	107	75 (70,1)	2,56	1,55 - 4,23	13,42	0,0002
D. far.	kein	221	106 (48,0)	1	(Referenz)		
	beide	30	22 (73,3)	2,92	1,23 - 6,97	5,85	0,0156
	nur Mutter	60	38 (63,3)	1,73	0,95 - 3,16	3,21	0,0730
	nur Vater	107	72 (67,3)	2,37	1,45 - 3,88	11,83	0,0006
Gräser	kein	186	118 (63,4)	1	(Referenz)		
	beide	35	27 (77,1)	2,03	0,85 - 4,88	2,53	0,1115
	nur Mutter	71	45 (63,4)	0,96	0,53 - 1,74	0,02	0,8941
	nur Vater	126	97 (77,0)	1,99	1,17 - 3,38	6,49	0,0109
Birke	kein	203	98 (48,3)	1	(Referenz)		
	beide	37	23 (62,2)	1,59	0,77 - 3,29	1,54	0,2146
	nur Mutter	86	35 (40,7)	0,74	0,44 - 1,26	1,22	0,2683
	nur Vater	92	54 (58,7)	1,53	0,92 - 2,54	2,73	0,0983
Hasel	kein	215	99 (46,1)	1	(Referenz)		
	beide	36	24 (66,7)	2,09	0,98 - 4,45	3,68	0,0551
	nur Mutter	78	33 (42,3)	0,84	0,49 - 1,44	0,40	0,5297
	nur Vater	87	43 (49,4)	1,12	0,67 - 1,86	0,19	0,6616
Katze	kein	296	101 (34,1)	1	(Referenz)		
	beide	10	7 (70,0)	3,20	0,77 - 13,34	2,55	0,1103
	nur Mutter	54	26 (48,2)	1,77	0,98 - 3,21	3,53	0,0604
	nur Vater	58	27 (46,6)	1,57	0,88 - 2,80	2,31	0,1287
Hund	kein	289	123 (42,6)	1	(Referenz)		
	beide	17	12 (70,6)	3,02	1,02 - 8,96	3,97	0,0462
	nur Mutter	45	25 (55,6)	1,62	0,83 - 3,17	1,99	0,1586
	nur Vater	67	41 (61,2)	2,12	1,21 - 3,72	6,91	0,0086
Beifuß	kein	287	94 (32,8)	1	(Referenz)		
	beide	12	9 (75,0)	5,53	1,44 - 21,17	6,23	0,0126
	nur Mutter	39	15 (38,5)	1,15	0,56 - 2,37	0,14	0,7070
	nur Vater	77	35 (45,5)	1,65	0,98 - 2,78	3,56	0,0593
Wegerich	kein	304	101 (33,2)	1	(Referenz)		
	beide	10	8 (80,0)	6,98	1,44 - 33,97	5,80	0,0161
	nur Mutter	31	11 (35,5)	1,14	0,51 - 2,54	0,10	0,7465
	nur Vater	70	32 (45,7)	1,66	0,98 - 2,82	3,50	0,0613
Altern. alt.	kein	380	92 (24,2)	1	(Referenz)		
	beide	2	1 (50,0)	2,44	0,15 - 40,27	0,39	0,5323
	nur Mutter	6	1 (16,7)	0,65	0,07 - 5,64	0,15	0,6944
	nur Vater	30	11 (36,7)	1,77	0,81 - 3,88	2,02	0,1548
Asperg. fum.	kein	385	69 (17,9)	1	(Referenz)		
	beide	2	1 (50,0)	3,74	0,23 - 61,10	0,86	0,3541
	nur Mutter	8	4 (50,0)	5,48	1,30 - 23,18	5,34	0,0208
	nur Vater	23	5 (21,7)	1,19	0,43 - 3,35	0,11	0,7359

Tabelle 3.4-2: Einfluss von elterlicher Atopie auf die kindliche Sensibilisierungsrate, diagnostiziert anhand der spezifischen IgE-Antikörper, bereinigt nach Alter und Geschlecht der Kinder

3.4.3. Vergleich der elterlichen Einflüsse zwischen Pricktest und spezifischen IgE-Antikörpern

Mit zwei voneinander unabhängigen Diagnostikverfahren der allergischen Sensibilisierung konnte nachgewiesen werden, dass bei den Allergenen D. pter., D. far., Hund, Beifuß, Wegerich und Asperg. fum. die Sensibilisierungsrate der Kinder signifikant zunimmt, wenn beide Elternteile ebenfalls gegen diese Allergene sensibilisiert sind.

Ein väterlicher Einfluss besteht bei beiden Tests für die Allergene D. far., Gräser und Hund.

Für eine Allergie gegen Asperg. fum. kann mit beiden Untersuchungen eine Sensibilisierung der Mutter als Einflussfaktor aufgezeigt werden.

3.5. KONKORDANZ ZWISCHEN GESCHWISTERPAAREN

3.5.1. Asthma

3.5.1.1. Schweregrad

Der Asthmaschweregrad konnte bei 205 von 217 Geschwisterpaaren verglichen werden. Von diesen 205 Paaren haben 85 (41,4%) den gleichen Schweregrad und 120 unterscheiden sich diesbezüglich. Damit haben im untersuchten Kollektiv die Geschwisterpaare zwar signifikant häufiger unterschiedliche Schweregrade ($p=0,0145$), bei der Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman ergibt sich jedoch eine niedrige, aber signifikante Korrelation ($r=0,33$; $p<0,0001$). Tabelle 3.5-1 stellt die Konkordanzraten für jeden Schweregrad dar.

Analog wurde der Schweregrad bei 204 von 214 Paaren der fiktiven Kontrollgruppe verglichen. Bis auf Schweregrad 5 ergeben sich für alle Schweregrade deutlich niedrigere Konkordanzraten. Der errechnete Korrelationskoeffizient nach Spearman ergibt hier keine signifikante Korrelation.

Schweregrad	Geschwister n = 205					Kontrollpaare n = 204				
	konkordant	diskordant	Paar-KR (%)	Proband-KR (%)	r	konkordant	diskordant	Paar-KR (%)	Proband-KR (%)	r
1	6	18	25,0	40,0	0,33 ($p<0,0001$)	1	29	3,3	6,5	0,08 ($p=0,2826$)
2	29	59	33,0	49,6		19	95	16,7	28,6	
3	39	86	31,2	47,6		35	128	21,5	35,4	
4	11	58	15,9	27,5		8	70	10,3	18,6	
5	0	19	0	0		2	17	10,5	17,4	

Tabelle 3.5-1: Konkordanzraten und Korrelationskoeffizienten hinsichtlich des Asthmaschweregrades bei Geschwistern und Kontrollpaaren

Bei den Paaren mit diskordantem Asthmascore wurde ferner untersucht, welches der beiden Geschwister jeweils den höheren Schweregrad aufweist. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden: In 59 Familien (49,2%) hat jeweils das ältere der beiden Geschwister den höheren Asthmascore, in 61 Familien (50,8%) nimmt Asthma beim jeweils jüngeren der beiden Kinder den schwereren Verlauf ($p=0,8551$).

3.5.1.2. Erstmanifestation der Asthmasymptomatik

Bei 183 von 217 Geschwisterpaaren konnte die Erstmanifestation der Asthmasymptome verglichen werden, wobei dem Vergleich jeweils Altersspannen von zwei Jahren zugrunde liegen (siehe Kapitel 3.2.4). In 64 Familien begannen die Asthmasymptome bei beiden Kindern in derselben Altersspanne (35,0%), wohingegen die Krankheit bei 119 Geschwisterpaaren in unterschiedlichen Altersspannen einsetzte ($p < 0,0001$). Bei Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman ergibt sich eine niedrige, aber signifikante Korrelation ($r = 0,21$; $p = 0,0049$). Die Konkordanzraten für die einzelnen Altersspannen sind in Tabelle 3.5-2 dargestellt.

Beim Vergleich mit den Paaren der Kontrollgruppe ergeben sich erneut etwas geringere Konkordanzraten, insbesondere für die ersten vier Lebensjahre. Der berechnete Korrelationskoeffizient zeigt keine signifikante Korrelation.

Beginn Asthmasymptome (Jahre)	Geschwister n = 183					Kontrollgruppe n = 175				
	konkordant	diskordant	Paar-KR (%)	Proband-KR (%)	r	konkordant	diskordant	Paar-KR (%)	Proband-KR (%)	r
0-2	40	78	33,9	50,6	0,21 ($p = 0,0049$)	33	117	22,0	36,1	0,05 ($p = 0,5385$)
3-4	13	58	18,3	31,0		7	74	8,6	15,9	
5-6	9	47	16,1	27,7		9	54	14,3	25,0	
7-8	1	31	3,1	6,1		2	29	6,5	12,1	
≥ 9	1	24	4,0	7,7		1	24	4,0	7,7	

Tabelle 3.5-2: Konkordanzraten und Korrelationskoeffizienten hinsichtlich des Beginns der Asthmasymptomatik bei Geschwistern und Kontrollpaaren

Wiederum wurde bei den Geschwisterpaaren mit diskordanter Erstmanifestation analysiert, bei welchem der beiden Kinder die Symptomatik jeweils zu einem früheren Zeitpunkt einsetzte. In 49 Familien (41,2%) begannen pfeifende, giemende oder fiepende Atemgeräusche beim älteren Geschwisterkind in einer früheren Altersspanne, wohingegen diese Symptome in 119 Familien (58,8%) beim jüngeren der beiden Kinder zu einem früheren Zeitpunkt beobachtet wurden. Diese unterschiedliche Verteilung ist knapp nicht mehr signifikant ($p = 0,0542$).

3.5.1.3. Auslöser von Asthmaanfällen

Die Auslöser von Asthmaanfällen konnten bei 179 von 217 Geschwisterpaaren verglichen werden. Tabelle 3.5-3 stellt Konkordanzraten und Odd's Ratio mit 95%-Konfidenzintervall und p-Werte hinsichtlich der Auslöser Gräserpollen / Hausstaub, Infekte, Anstrengung, Klima / Wetter, Tabakrauch, Tierhaare sowie Stress / psychische Belastung für Geschwister und Kontrollpaare dar.

Das Risiko dafür, dass einer der hier dargestellten Auslöser Asthmaanfälle triggern kann, ist bei asthmatischen Kindern für alle Trigger signifikant erhöht, wenn für das Geschwisterkind der gleiche Anfallsauslöser relevant ist. Dabei macht es keinen Unterschied, ob der Auslöser in der Gesamtpopulation häufig (z.B. Gräserpollen / Hausstaub 68,0%) oder weniger häufig (z.B. Stress / psychische Belastung 30,2%) benannt wurde.

Bei Betrachtung der Kontrollpaare finden sich bei Infekten als Auslöser von Asthmaanfällen fast identische Konkordanzraten mit erhöhter Odd's Ratio und signifikantem p-Wert wie bei den Geschwisterpaaren. Möglicherweise ist also die bei Geschwistern gefundene Korrelation für den Auslöser Infekte rein zufällig. Infekte sind in der vorliegenden Population asthmatischer Kinder mit 66,2% am zweithäufigsten als Anfallsauslöser benannt worden (siehe Kapitel 3.2.2).

Für alle anderen Anfallstrigger zeigen sich innerhalb der Kontrollpaare deutlich niedrigere Konkordanzraten ohne signifikante Odd's Ratio, hier scheint es sich bei den Geschwisterpaaren um „echte“ Korrelationen zu handeln.

Auslöser	Geschwister n = 179						Kontrollpaare n = 169					
	konkor- dant	diskor- dant	Paar- KR (%)	Proband- KR (%)	OR mit 95%-KI	p-Wert	konkor- dant	diskor- dant	Paar- KR (%)	Proband- KR (%)	OR mit 95%-KI	p
Gräserollen / Hausstaub	91	64	58,7	74,0	2,36 (1,19 - 4,69)	0,0138	74	78	48,7	65,5	0,84 (0,42 - 1,68)	0,6233
Infekte	90	59	60,4	75,3	3,26 (1,67 - 6,35)	0,0005	84	60	58,3	73,7	2,43 (1,23 - 4,81)	0,0108
Anstrengung	63	76	45,3	62,4	1,91 (1,03 - 3,52)	0,0399	53	84	38,7	55,8	0,97 (0,52 - 1,79)	0,9130
Klima / Wetter	62	61	50,4	67,0	3,74 (2,01 - 6,95)	<0,0001	41	82	33,3	50,0	1,13 (0,62 - 2,08)	0,6867
Tabakrauch	50	56	47,2	64,1	4,97 (2,59 - 9,51)	<0,0001	28	86	24,6	39,4	0,84 (0,45 - 1,56)	0,5748
Tierhaare	42	68	38,2	55,3	2,54 (1,38 - 4,69)	0,0029	28	82	25,5	40,6	0,99 (0,53 - 1,84)	0,9624
Stress / psychische Belastung	27	57	32,1	48,7	3,65 (1,81 - 7,38)	0,0003	18	71	20,2	33,6	1,61 (0,58 - 2,32)	0,6727

Tabelle 3.5-3: Konkordanzraten mit Odd's Ratio und p-Werten hinsichtlich der Auslöser von Asthmaanfällen bei Geschwistern und Kontrollpaaren

Fasst man Konkordanz und Diskordanz aller Auslöser zusammen, so ergibt sich folgende Verteilung: 20 Geschwisterpaare (11,2%) stimmen in keinem der möglichen Auslöser von Asthmaanfällen überein, 36 Paare (20,1%) gleichen sich bezüglich eines, 44 (24,6%) bezüglich zweier Auslöser und bei 79 Geschwisterpaaren (44,1%) sind drei oder mehr Triggerfaktoren von Asthmaanfällen identisch (siehe Tabelle 3.5-4).

Konkordante Auslöser n=10	Geschwisterpaare n=179 (%)	
0	20	(11,2)
1	36	(20,1)
2	44	(24,6)
3	40	(22,3)
4	20	(11,2)
5	8	(4,5)
6	7	(4,0)
7	3	(1,7)
8	1	(0,6)

Tabelle 3.5-4: Anzahl konkordanter Auslöser von Asthmaanfällen bei Geschwistern

3.5.1.4. Asthmaform

198 Geschwisterpaare konnten hinsichtlich der Asthmaform miteinander verglichen werden. 147 Paare sind konkordant für extrinsisches Asthma, 9 Paare sind konkordant für intrinsisches Asthma. 42 Paare unterscheiden sich bezüglich der Asthmaform. Auch wenn sich innerhalb der Kontrollgruppe ähnliche Konkordanzraten ergeben, zeigt sich jedoch ein leichter Unterschied bezüglich der intrinsischen Asthmaform. Das Risiko für die Entwicklung der gleichen Asthmaform, dargestellt durch die Odd's Ratio, ist nur in der Gruppe der Geschwister erhöht (siehe Tabelle 3.5-5).

Asthmaform	Geschwister					
	konkordant	diskordant	Paar-KR (%)	Proband-KR (%)	OR mit 95%-KI	p-Wert
<i>Extrinsisch</i>	147	42	77,8	87,5	3,27 (1,30 - 8,22)	0,0119
<i>Intrinsisch</i>	9		17,7	30,0		
Asthmaform	Kontrollpaare					
	konkordant	diskordant	Paar-KR (%)	Proband-KR (%)	OR mit 95%-KI	p-Wert
<i>Extrinsisch</i>	139	52	72,8	84,2	0,84 (0,27 - 2,62)	0,7674
<i>Intrinsisch</i>	4		7,1	13,3		

Tabelle 3.5-5: Konkordanzraten mit Odd's Ratio und p-Werten hinsichtlich der Asthmaform bei Geschwistern und Kontrollpaaren

3.5.2. Allergische Sensibilisierung

3.5.2.1. Pricktests

Die Pricktest-Ergebnisse konnten abhängig vom jeweiligen Allergen bei 209 bis 211 Geschwisterpaaren verglichen werden.

Das Risiko einer spezifischen Allergisierung eines Kindes bei bereits betroffenem Geschwisterkind, verglichen mit Kindern ohne sensibilisiertes Geschwisterkind, ist für alle Allergene signifikant erhöht. Konkordanzraten, Odd's Ratio und p-Werte sind in Tabelle 3.5-6 zusammengefasst.

Die paarbezogenen Konkordanzraten hinsichtlich einer spezifischen allergischen Sensibilisierung gemessen anhand des Pricktests liegen für die Allergene D. pter., D. far., Katze, Hund, Birke und Hasel in etwa gleich (zwischen 44% und 49%). Niedrigere Konkordanzraten sind für die Allergene Altern. alt., Asperg. fum., Beifuß und Wegerich zu finden. Eine Sensibilisierung gegen Gräser zeigt mit 55,9% die höchste paarbezogene Konkordanzrate, die Odd's Ratio liegt hier verglichen mit allen anderen Allergenen jedoch am niedrigsten, möglicherweise bedingt durch die insgesamt hohe Sensibilisierungsrate gegen Gräser (62,5% siehe Kapitel 3.2.8). Bei Betrachtung der Odd's Ratio ergeben sich für die Allergene D. pter., Hund, Katze, Birke, Hasel und Beifuß jeweils Werte zwischen 3,4 und 3,6. Höhere Werte sind für D. far., Wegerich, Altern. alt. und Asperg. fum. zu finden, wobei die beiden letzteren relativ große Konfidenzintervalle zeigen.

Analog wurden alle Pricktest-Ergebnisse – wiederum allergenabhängig – bei 206 bis 208 Kontrollpaaren verglichen. Es ergeben sich für alle Allergene niedrigere Konkordanzraten, die Odd's Ratio ist durchgängig nicht signifikant. Auch für die Allergene Gräser und D. pter., welche in der Gesamtpopulation die höchsten Sensibilisierungsraten zeigen, ergeben sich in der Gruppe der Kontrollpaare keine Korrelationen.

Allergen	Geschwister							Kontrollpaare						
	n	konkordant	diskordant	Paar-KR (%)	Proband-KR (%)	OR mit 95%-KI	p-Wert	n	konkordant	diskordant	Paar-KR (%)	Proband-KR (%)	OR mit 95%-KI	p-Wert
Gräser	210	95	75	55,9	71,7	3,18 (1,72 - 5,87)	0,0002	207	88	89	49,7	66,4	1,34 (0,75 - 2,41)	0,3273
D. pter.	211	70	74	48,6	65,4	3,52 (1,99 - 6,23)	<0,0001	208	50	111	31,1	47,4	0,77 (0,45 - 1,33)	0,3431
D. far.	211	59	68	46,5	63,4	4,69 (2,58 - 8,54)	<0,0001	208	40	105	27,6	43,2	0,91 (0,53 - 1,59)	0,7502
Katze	211	61	73	45,5	62,6	3,91 (2,17 - 7,05)	<0,0001	208	52	92	36,1	53,1	1,58 (0,91 - 2,73)	0,1044
Hund	211	61	75	44,9	61,9	3,43 (1,93 - 6,09)	<0,0001	208	49	98	33,3	50,0	1,25 (0,72 - 2,15)	0,4309
Birke	210	58	74	43,9	61,1	3,63 (2,02 - 6,51)	<0,0001	207	49	100	32,9	49,5	1,65 (0,95 - 2,86)	0,0772
Hasel	209	56	72	43,6	60,9	3,6 (2,02 - 6,42)	<0,0001	206	42	99	29,8	45,9	1,11 (0,64 - 1,94)	0,7013
Altern. alt.	211	18	38	32,1	48,7	9,96 (4,17 - 23,82)	<0,0001	208	7	58	10,8	19,4	1,2 (0,48 - 3,01)	0,6931
Asperg. fum.	211	10	17	37,0	54,1	26,29 (8,27 - 83,57)	<0,0001	208	2	32	5,9	11,1	1,41 (0,30 - 6,72)	0,6671
Wegerich	211	24	59	28,9	44,9	4,47 (2,17 - 9,18)	<0,0001	208	12	82	12,8	22,6	0,82 (0,39 - 1,70)	0,5876
Beifuß	211	23	60	27,7	43,4	3,6 (1,80 - 7,18)	0,0003	208	13	79	14,1	24,8	0,97 (0,47 - 2,00)	0,9299

Tabelle 3.5-6: Konkordanzraten mit Odd's Ratio und p-Werten hinsichtlich der im Pricktest nachgewiesenen spezifischen allergischen Sensibilisierungen bei Geschwistern und Kontrollpaaren

3.5.2.2. Spezifisches IgE

Die allergische Sensibilisierung bestimmt anhand der spezifischen IgE-Antikörper konnte bei 204 von 217 Geschwisterpaaren verglichen werden. Tabelle 3.5-7 zeigt die entsprechenden Konkordanzraten, Odd's ratios und p-Werte für die einzelnen Allergene.

Wiederum zeigt sich für alle Allergene ein signifikant erhöhtes Risiko der allergischen Sensibilisierung eines Kindes mit betroffenem Geschwisterkind verglichen mit der eines Kindes ohne betroffenes Geschwisterkind. Die paarbezogenen Konkordanzraten betragen zwischen 23% und 62%, die entsprechenden Werte der Odd's ratio liegen zwischen 3,2 und 5,9.

Auch hier ergibt ein Vergleich innerhalb der Kontrollpaare für alle Allergene geringere Konkordanzraten ohne signifikante Odd's Ratio.

Beim Vergleich der Korrelationen von Pricktest und RAST zeigen sich keine nennenswerten Unterschiede.

Allergen	Geschwister n = 204						Kontrollpaare n = 204					
	konkordant	diskordant	Paar-KR (%)	Proband-KR (%)	OR mit 95%-KI	p-Wert	konkordant	diskordant	Paar-KR (%)	Proband-KR (%)	OR mit 95%-KI	p-Wert
Gräser	109	67	61,9	76,5	3,34 (1,76 - 6,35)	0,0002	99	84	54,1	70,2	1,2 (0,63 - 2,26)	0,5834
D. pter.	85	73	53,8	70,0	3,71 (2,02 - 6,84)	<0,0001	66	105	38,6	55,7	0,82 (0,47 - 1,46)	0,5047
D. far.	80	75	51,6	68,1	3,21 (1,79 - 5,77)	<0,0001	58	113	33,9	50,7	0,64 (0,36 - 1,14)	0,1293
Hund	65	70	48,2	65,0	3,83 (2,15 - 6,82)	<0,0001	53	91	36,8	53,8	1,54 (0,88 - 2,67)	0,1278
Katze	44	69	38,9	56,1	3,51 (1,94 - 6,36)	<0,0001	28	99	22,1	38,1	0,91 (0,51 - 1,65)	0,7604
Birke	65	75	46,4	63,4	3,31 (1,86 - 5,91)	<0,0001	53	96	35,6	52,5	1,27 (0,73 - 2,20)	0,3945
Hasel	59	73	44,7	61,8	3,42 (1,91 - 6,12)	<0,0001	49	92	34,8	51,6	1,41 (0,81 - 2,46)	0,2222
Wegerich	45	56	44,6	61,6	5,94 (3,16 - 11,17)	<0,0001	25	94	21,0	34,7	0,95 (0,52 - 1,74)	0,8661
Beifuß	41	64	39,1	56,7	4,30 (2,30 - 8,06)	<0,0001	22	99	18,2	30,8	0,77 (0,41 - 1,43)	0,4047
Altern. alt.	19	60	24,1	38,8	3,22 (1,55 - 6,69)	0,0018	14	70	16,7	28,6	1,38 (0,67 - 2,86)	0,3830
Asperg. fum.	14	47	23,0	37,3	3,79 (1,71 - 8,40)	0,0011	8	58	12,1	21,6	1,34 (0,55 - 3,23)	0,5173

Tabelle 3.5-7: Konkordanzraten mit Odd's Ratio und p-Werten hinsichtlich der im RAST nachgewiesenen spezifischen allergischen Sensibilisierungen bei Geschwistern und Kontrollpaaren

3.5.2.3. Vergleich von Pricktest und spezifischen IgE-Antikörpern

Abhängig vom Allergen konnten bei 197 bis 201 Geschwisterpaaren sowohl der Pricktest als auch die jeweilige serologisch nachgewiesene spezifische allergische Sensibilisierung auf Konkordanz überprüft werden.

Wiederum ergibt sich am häufigsten Konkordanz für eine Allergie gegen Gräser (83/200; 41,5%), gefolgt von den Hausstaubmilben *D. pter.* (62/201; 30,9%) und *D. far.* (52/201; 25,9%).

Fasst man Konkordanz und Diskordanz für alle Allergene zusammen, so ergeben sich für 75 Geschwisterpaare überhaupt keine konkordanten Allergien, bei 30 Paaren tritt eine Allergie bei beiden Kindern gleichzeitig auf, 27 Paare sind gegen zwei und 64 Paare gegen drei oder mehr identische Allergene sensibilisiert (siehe Tabelle 3.5-8).

konkordante Allergien n=11	Geschwisterpaare n=196 (%)	
0	75	(38,3)
1	30	(15,3)
2	27	(13,8)
3	20	(10,2)
4	17	(8,7)
5	16	(8,2)
6	5	(2,6)
7	3	(1,5)
8	1	(0,5)
10	1	(0,5)
11	1	(0,5)

Tabelle 3.5-8: Anzahl konkordanter Allergien, die sowohl durch den Pricktest, als auch durch spezifische IgE-Antikörper nachgewiesen werden konnten, bei Geschwistern mit Asthma

3.6. KLASSIFIKATION VON FAMILIEN MIT SPEZIFISCHEN SUBPHÄNOTYPEN DER ERKRANKUNG

3.6.1. Asthmaschweregrad

Zur Konkordanz bezüglich des in dieser Arbeit verwendeten Asthmascores siehe Kapitel 3.5.1.1.

Zur Unterteilung der Familien in solche mit eher leichtem Asthma und Familien mit schwerem Asthma wurden die einzelnen Schweregrade wie folgt verglichen und zu einem Familienschweregrad zusammengefasst:

- Leichtes Asthma in der Familie: Geschwisterkind A hat den Schweregrad 1 oder 2, Geschwisterkind B den Schweregrad 1, 2 oder 3.
- Schweres Asthma in der Familie: Geschwisterkind A hat den Schweregrad 4 oder 5, Geschwisterkind B den Schweregrad 3, 4 oder 5.

In 153 Familien (75%) konnte so zwischen leichtem und schwerem Asthma unterschieden werden. Ein Viertel der Familien konnten dieser Einteilung nicht zugeordnet werden. Für die Häufigkeitsverteilung siehe Tabelle 3.6-1: Klassifikation von Familien bezüglich des Asthmaschweregrades – Häufigkeitsverteilung

Familien mit leichtem Asthma	91	(59,5%)
Familien mit schwerem Asthma	62	(40,5%)

Tabelle 3.6-1: Klassifikation von Familien bezüglich des Asthmaschweregrades – Häufigkeitsverteilung

3.6.2. Früher Symptomenbeginn

183 von 217 Geschwisterpaare konnten hinsichtlich der Erstmanifestation der Asthmasymptomatik miteinander verglichen werden. Die ermittelten Konkordanzraten sind in Kapitel 3.5.1.2 dargestellt. Um Familien herauszufiltern, in denen die Symptome bei beiden Kindern zu einem frühen Zeitpunkt das erste Mal auftraten, wurde folgende Einteilung vorgenommen: eine frühe Erstmanifestation wurde definiert, wenn sich die Symptome bei einem Kind bereits in den ersten beiden Lebensjahren und beim Geschwisterkind in den ersten vier Lebensjahren äußerten.

76 von 183 Familien (41,5%) kann so eine frühe Manifestation der Asthmasymptomatik zugeordnet werden. In gut der Hälfte dieser Familien (40/76) manifestierten sich die Symptome bei beiden Kindern in den ersten beiden Lebensjahren.

3.6.3. Geschwisterpaare mit vielen konkordanten Aspekten

Insgesamt wurden vier Aspekte (23 Variablen) innerhalb der Geschwisterpaare verglichen:

- Schweregrad
- Beginn der Asthmasymptome
- 10 mögliche Auslöser von Asthmaanfällen
- 11 mögliche Allergien (nachgewiesen sowohl im Pricktest als auch serologisch)

Hohe Konkordanz bezüglich der Auslöser und Allergien wird definiert, wenn bei einem Geschwisterpaar mindestens drei identische Auslöser, bzw. mindestens drei durch zwei Methoden nachgewiesene, übereinstimmende Allergien festgestellt werden können. Tabelle 3.6-2: Zusammenfassung aller konkordanten Aspekte bei 217 Geschwisterpaaren mit Asthma

stellt Anzahl und Art der konkordanten Aspekte für alle 217 untersuchten Geschwisterpaare dar. Bei der Mehrzahl der Geschwister (133/217; 61,3%) ist kein oder nur ein Merkmal von Asthma bronchiale identisch. 54 Paare (24,9%) gleichen sich in 2 Aspekten, bei 29 Geschwisterpaaren (13,4%) stimmen 3 Merkmale überein. Konkordanz für alle untersuchten Merkmale konnte lediglich in einer Familie festgestellt werden.

konkordante Aspekte					Geschwisterpaare n=217	
Anzahl	Schweregrad	Beginn der Symptome	mind. drei Auslöser	mind. drei Allergien	n	n gesamt
0	-	-	-	-	37	
1	ja	-	-	-	36	96
	-	ja	-	-	19	
	-	-	ja	-	23	
	-	-	-	ja	18	
2	ja	ja	-	-	11	54
	ja	-	ja	-	10	
	ja	-	-	ja	9	
	-	ja	ja	-	8	
	-	ja	-	-	4	
	-	-	ja	ja	12	
3	ja	ja	ja	-	6	29
	ja	ja	-	ja	4	
	ja	-	ja	ja	8	
	-	ja	ja	ja	11	
4	ja	ja	ja	ja	1	

Tabelle 3.6-2: Zusammenfassung aller konkordanten Aspekte bei 217 Geschwisterpaaren mit Asthma

4. DISKUSSION

4.1. METHODEN

Die vorliegende Population asthmatischer Kinder wurde unter zwei methodisch verschiedenen Ansätzen betrachtet: Zum einen als Gruppe asthmatischer Geschwisterpaare, deren Konkordanzraten für spezifische Erkrankungsmerkmale ermittelt werden konnten, zum anderen als Gesamtgruppe asthmatischer Individuen, bei der einzelne Charakteristika des Asthma bronchiale hinsichtlich ihrer Prävalenzraten, ihrer möglichen Korrelationen untereinander und exogener Einflüsse untersucht wurden.

Bei letzterer Betrachtungsweise handelt es sich im engeren Sinne nicht mehr um unabhängige Probanden, so dass bestimmte positive Korrelationen, beispielsweise elterliche Einflüsse, eventuell überschätzt werden. Dieser mögliche Confounder wurde in der vorliegenden Arbeit jedoch in Anlehnung an andere Autoren (*Edfors-Lubs 1971, S. 250 & 264*) zugunsten einer größeren Probandenzahl toleriert.

In der vorliegenden Arbeit wurden alle spezifischen allergischen Sensibilisierungen sowohl mit der kutanen Pricktestung als auch durch die Detektierung spezifischer Antikörper mithilfe des Pharmacia CAP Systems RAST FEIA (siehe Kapitel 2.4.3) nachgewiesen. Beides sind renommierte, voneinander unabhängige Nachweismethoden, die im Allgemeinen hohe qualitative Korrelationen aufweisen (*van der Veen et al. 1996; Wittman et al. 1996; Schuetze et al. 1999*). Auch bei unseren Untersuchungen wichen die Ergebnisse beider Testverfahren nur gering voneinander ab. Mögliche Diskrepanzen zwischen Prick und RAST können beispielsweise durch Kontamination der Allergen-Präparate zur Hautpricktestung mit anderen Allergenen entstehen, welche dann falsch positive Ergebnisse hervorrufen. Auch ist bei ausschließlich positivem Prick ohne detektierbare IgE im RAST eine alleinige kutane Sensibilisierung des Probanden denkbar. Bei detektierbaren spezifischen IgE in geringer Konzentration ohne positive Reaktion im Prick, wozu unsere Ergebnisse möglicherweise tendieren (siehe Kapitel 3.2.8.1.3), kann eine ungenügende Spezifität des verwendeten Testsystems im Bereich niedriger IgE-Konzentrationen – mit folglich falsch positiven RAST-Ergebnissen – ursächlich sein (*van der Veen et al. 1996; Wittman et al. 1996; Schuetze et al. 1999*). Daher wird in einigen Studien eine spezifische Sensibilisierung erst ab CAP-Klasse 2 (IgE-Konzentration >0,7 kU/l) als positiv bewertet (*Lau et al. 2000*). Dennoch ist in unserer Arbeit davon

auszugehen, dass Assoziationen, die sowohl mithilfe der Pricktestung als auch des RAST-Systems gefunden wurden, von hoher Signifikanz sind.

Die *statistische* Berechnung von Zusammenhängen hinsichtlich der spezifischen allergischen Sensibilisierung kann grundsätzlich auf zwei verschiedene Arten erfolgen: Entweder wird jede Allergisierung unabhängig in einem einzelnen Regressionsmodell betrachtet (univariate Methode) (*Sarpong et al. 1998*), oder die Kalkulationen erfolgen in einem gemeinsamen Regressionsmodell (multivariate Methode) (*Burrows et al. 1995; Chinn et al. 1999; Nelson et al. 1999, S. 777-8*), wobei jede spezifische Sensibilisierung gleichzeitig für das Vorhandensein einer der anderen Sensibilisierungen bereinigt wird. Beide Methoden haben Vor- und Nachteile:

Im univariaten Modell können Assoziationen hinsichtlich eines spezifischen Allergens als signifikant erscheinen, obwohl die Signifikanz eigentlich dem Effekt eines anderen Allergens zuzuschreiben ist, gegen das die Probanden gleichzeitig sensibilisiert sind. Dementsprechend werden im multivariaten Modell signifikante Assoziationen bezüglich einer eher selten vorkommenden Sensibilisierung mit großer Wahrscheinlichkeit nicht aufgedeckt, wenn die meisten Probanden gleichzeitig eine häufig vorkommende allergische Sensibilisierung aufweisen.

Aufgrund der vergleichsweise großen Anzahl der untersuchten spezifischen Sensibilisierungen wurde in der vorliegenden Arbeit das univariate Modell gewählt.

4.2. ALLGEMEIN-DESKRIPTIVE ERGEBNISSE

4.2.1. Geschlechtsunterschiede

Im von uns untersuchten Kollektiv asthmatischer Kinder finden sich mit einem Verhältnis von 1,4 : 1 signifikant mehr Jungen als Mädchen. Diese Relation entspricht etwa den in der Literatur zu findenden Angaben bezüglich einer höheren Asthmaprävalenz bei Knaben (*Zimmerman et al. 1988a; Sears et al. 1993*). Wie bereits einleitend erwähnt ist die Ätiologie dieser Geschlechtsunterschiede noch unklar (siehe Kapitel 1.8.1).

Auch die häufig beschriebene Abnahme bzw. Umkehr dieses geschlechtsabhängigen Prävalenzunterschiedes (*Clifford et al. 1989, S. 1123; de Marco et al. 2002, S. 230-1*) (siehe Kapitel 1.8.1) ist bei der Interpretation unserer Ergebnisse erkennbar: Betrachtet man in der vorliegenden Population die einzelnen Altersklassen, so ist die Geschlechtsverteilung bei asthmatischen Kindern über 15 Jahren etwa gleich. Des Weiteren zeigt die Asthmaprävalenz der untersuchten Mütter und Väter keine signifikanten Unterschiede.

4.2.2. Allergische Sensibilisierung

Über 80% der von uns untersuchten Kinder weisen sowohl im Pricktest als auch im RAST eine spezifische Sensibilisierung gegen mindestens eines der getesteten Allergene auf. Dies deckt sich mit zahlreichen anderen Studien, in denen ähnlich hohe Sensibilisierungsraten (teilweise bis zu 90%) bei asthmatischen Kindern beschrieben werden und unterstreicht erneut die Bedeutung der Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene für Asthma bronchiale (*Zimmerman et al. 1988a; Burrows et al. 1989; Sporik et al. 1995; Boner et al. 1998; Nelson et al. 1999, S. 778*). Allerdings werden mittlerweile auch bei Kindern ohne Asthma Sensibilisierungsraten bis zu 64% beschrieben (*Sporik et al. 1995*).

4.2.3. Elterliche Prävalenzraten

Die Asthmaprävalenz der untersuchten Eltern unserer hochselektierten Population liegt mit 23% deutlich über dem Bevölkerungsdurchschnitt. Diese wird in Deutschland für Erwachsene im Allgemeinen mit 2,1 bis 4,4% angegeben (*Janson et al. 2001, S. 601-3; Heinrich et al. 2002*). Dies unterstreicht die genetische Prädisposition für Asthma bronchiale, macht jedoch auch deutlich, dass der Erkrankung kein dominantes Vererbungsmuster zu Grunde liegen kann, da die elterlichen Prävalenzraten bei zwei betroffenen leiblichen Kindern sonst deutlich höher liegen müssten.

Auch die Häufigkeit einer allergischen Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene liegt bei den hier untersuchten Eltern mit über 50% über den sonst in Deutschland zu findenden Sensibilisierungsraten Erwachsener (*Heinrich et al. 2002*) und ist erneut hinweisend für den Zusammenhang zwischen elterlicher Atopie und der Entwicklung eines Asthma bronchiale bei Kindern (siehe Kapitel 1.8.2).

4.3. ASTHMASCHWEREGRAD

Das klinische Erscheinungsbild des Asthma bronchiale ist sehr heterogen und insbesondere durch unterschiedlich schwere Verlaufsformen gekennzeichnet, welche im schlimmsten Fall zum lebensbedrohlichen Status asthmaticus führen können. Dementsprechend dient im klinischen Alltag die Definition des individuellen Asthmaschweregrades vor allem der optimalen Therapieplanung und -kontrolle.

Da der Erkrankung komplexe Interaktionen zwischen verschiedenen genetischen und umweltbedingten Risikofaktoren zu Grunde liegen, sollten für die weitere Aufklärung der Pathogenese des Asthma bronchiale auch in genetischen und epidemiologischen Studien unterschiedliche Schweregrade als Subphänotypen der Erkrankung berücksichtigt werden.

4.3.1. Methoden / Einteilung

Für die retrospektive Definition des Asthmaschweregrades existieren bisher keine einheitlichen Kriterien. In der vorliegenden Arbeit erfolgt dies ausschließlich mithilfe klinischer Krankheitsmerkmale (siehe Kapitel 2.5.2). Dies widerspricht anderen Arbeiten, in denen eine Schweregradeinteilung anhand von objektiv messbaren Parametern wie Gesamt-IgE-Spiegel, FEV₁, bronchiale Reaktion auf Methacholin oder Histamin, Entzündungszellen und -mediatoren in Sputum oder Serum bzw. Entzündungsmuster bronchoskopisch gewonnener Biopsien bevorzugt wird (*Hall 1998; Louis et al. 2000; Weiss et al. 2000*).

Diese objektiven Parameter korrelieren jedoch nicht immer mit klinischen Symptomen: Ronchi et al. konnten keinen Zusammenhang zwischen einem klinischen Asthmaschweregrad und der Konzentration eosinophiler Leukozyten bzw. des eosinophilen kationischen Proteins – einem spezifischen Entzündungsmarker der Erkrankung – in Serum oder Sputum nachweisen (*Ronchi et al. 1997*).

Desgleichen scheint FEV₁ kein eindeutiger Marker für den Asthmaschweregrad zu sein: Studien mit Leukotrien-modulierenden Medikamenten ergaben eine Diskrepanz zwischen den FEV₁-Werten und anderen Parametern, die auf eine klinische Besserung hinwiesen wie Symptomen-Scores und Gebrauch von β_2 -Mimetika. Analog war in anderen Studien die Korrelation zwischen Reagibilität gegenüber Methacholin-Inhalation und klinischen Asthmaparametern nur gering (*Wenzel 1998*).

Folglich erscheint in Anlehnung an andere Arbeiten eine Einteilung in verschiedene Asthmaschweregrade anhand klinischer Parameter sinnvoll.

Die Häufigkeit von Asthmaanfällen im Jahr vor Befragung ist in nahezu allen in der Literatur zu findenden klinisch orientierten Schweregraddefinitionen eines der Hauptkriterien (*Togias et al. 1997; Colice et al. 1999*) und bildet in der vorliegenden Arbeit das Grundgerüst des Asthmascores.

Art und Dosis der Dauermedikation sowie Frequenz der Anwendung der Bedarfsmedikamente werden häufig als weiteres Kriterium zur Bestimmung des Schweregrades verwendet (*Zimmerman et al. 1988a; Togias et al. 1997; Colice et al. 1999*). In der eigenen Einteilung wurde die Frage, ob in den letzten 12 Monaten vor Datenerhebung eine Asthamedikation angewendet wurde, in die Bestimmung des Asthmascores mit einbezogen. Aufgrund der retrospektiven Auswertung der in Bezug auf Art und Dosierung der Asthamedikamente nicht ganz vollständigen Daten, konnte hier die genaue Medikation jedoch nicht berücksichtigt werden. Daher ist eine Fehlklassifizierung mit der benutzten Einteilung denkbar: Schweres Asthma mit relativer Symptomenfreiheit durch eine optimale Therapie und gute Compliance würde zu gut bewertet, während ein eher

leichtes Asthma mit inadäquater Therapie oder ungenügender Compliance einem höheren Asthmascore zugeteilt würde.

Dieses Manko kann teilweise mit dem dritten verwendeten Kriterium kompensiert werden: Ein ernsterer Verlauf der Asthmaerkrankung äußert sich nicht selten in Form von lebensbedrohlichen Asthmaepisoden mit erforderlicher stationärer Behandlung (*Colice et al. 1999*). Demgemäß wird ein anamnestischer Krankenhausaufenthalt wegen Asthma in der vorliegenden Schweregradeinteilung berücksichtigt.

Das Problem der Compliance-Beurteilung bleibt weiterhin bestehen, kann allerdings auch in anderen Schweregradeinteilungen nicht in ausreichendem Maße berücksichtigt werden.

Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung für den verwendeten Asthmaschweregrad in der vorliegenden Population, so ergibt sich mit rund 78% am häufigsten ein leichtes bis mittelschweres Asthma, sehr leichtes und sehr schweres Asthma tritt mit 7,3% bzw. 4,6% eher selten auf. Diese Verteilung deckt sich mit der anderer Studien mit klinisch orientiertem Asthmascore (*Zimmerman et al. 1988a; Ronchi et al. 1997*). Möglicherweise bestehen in der gewählten Einstufung Überschneidungen zwischen den einzelnen Schweregraden, dennoch ist die deutliche Unterscheidung zwischen sehr leichten und sehr schweren Asthmaformen mit großer Wahrscheinlichkeit gegeben.

Wie bei nahezu allen retrospektiv definierten Schweregradeinteilungen ist auch die vorliegende Klassifikation limitiert durch den Umfang und die Vollständigkeit der vorliegenden Parameter, sie erfolgte daher jedoch in starker Anlehnung an Klassifikationen anderer Autoren. In zukünftigen epidemiologischen und genetischen Studien kann der Asthmaschweregrad möglicherweise bereits im Studiendesign berücksichtigt werden.

4.3.2. Einflussfaktoren

Der Asthmaschweregrad scheint ebenso wie die Erkrankung selbst durch komplexe Interaktionen verschiedenster sowohl genetischer als auch umweltbedingter Risikofaktoren beeinflusst zu werden, die genauen Mechanismen sind auch diesbezüglich noch unklar.

Chronische Entzündungsprozesse mit Beteiligung zahlreicher Entzündungszellen und deren Mediatoren spielen hierbei eine bedeutende Rolle (*Ronchi et al. 1997; Louis et al. 2000; Weiss et al. 2000*). Dies wird unter anderem durch den therapeutischen Effekt und die damit positive Beeinflussung des Asthmaschweregrades durch eine Dauertherapie mit Kortikosteroiden bzw. Leukotrien-modulierenden Medikamenten deutlich (*Jenkins et al. 1994*).

Dass der Asthmaschweregrad bei einigen Patienten auch mit maximaler Kortisontherapie nicht beeinflusst werden kann (*Wenzel et al. 1997*) und zudem nur ein Teil der

Asthmatiker auf eine Therapie mit Leukotrienantagonisten anspricht (*Ducharme 2002*), unterstreicht jedoch erneut die Heterogenität der Erkrankung, möglicherweise bedingt durch genetisch determinierte Subtypen.

Im Rahmen der chronischen Entzündungsprozesse scheint insbesondere die gesteigerte bronchiale Reaktivität und das im Verlauf stattfindende „airway remodelling“ mit verdickter epithelialer Basalmembran, Hypertrophie der glatten Muskulatur und subepithelialer Fibrose, welches schlimmstenfalls in einer irreversiblen Atemwegsobstruktion endet, für den Schweregrad des Asthma bronchiale von Bedeutung zu sein. Jedoch werden auch hier die kausalen Zusammenhänge sowie die mögliche positive Beeinflussung dieses Fibrosierungsprozesses durch antientzündliche Medikamente kontrovers diskutiert. Die schwere Zugänglichkeit der kleinen Atemwege zur histologischen und immunologischen Aufarbeitung in vivo erschwert zudem die direkte Aufklärung möglicher Assoziationen (*Chetta et al. 1997; Wenzel 1998*).

Das Vorhandensein eines asthmatischen Elternteils oder das Geschlecht der asthmatischen Probanden ist in der untersuchten Population offensichtlich nicht mit dem Asthmaschweregrad assoziiert. Dennoch ist eine genetische Prädisposition des Asthmaschweregrades anzunehmen. Dies geht insbesondere aus Studien bezüglich eines Polymorphismus am N-terminalen Ende des β -Adrenorezeptor-Gens hervor, welches auf Chromosom 5q lokalisiert ist (*Hall et al. 1995; Dewar et al. 1997; Tan et al. 1997*). Der genannte Polymorphismus scheint mit ausgeprägteren nächtlichen Symptomen, einem erhöhten Gebrauch inhalativer Kortikosteroide sowie einem verminderten Effekt von β_2 -Mimetika einherzugehen. Als weitere Kandidatengene mit bekannten Polymorphismen werden für die Beeinflussung des Asthmaschweregrades IL-9 hinsichtlich einer gesteigerten bronchialen Hyperreagibilität, TGF β bezüglich eines ausgeprägten „airway remodeling“, sowie TNF α und MCP-1 diskutiert (*Nicolaidis et al. 1997; Hall 1998; Wenzel 1998; Szalai et al. 2001*).

Für den klinischen Alltag ist insbesondere die Frage relevant, ob der Asthmaschweregrad trotz einer möglichen genetischen Determination durch exogene Faktoren beeinflusst werden kann. Da zum einen ein schweres Asthma im Kindesalter mit einer Persistenz der Erkrankung im Erwachsenenalter assoziiert zu sein scheint, können sich rechtzeitige adäquate therapeutische und präventive Maßnahmen positiv auf die Asthmasymptomatik im Jugend- und Erwachsenenalter auswirken (*Jenkins et al. 1994*). Zum anderen wäre denkbar, dass ein Individuum mit gegenwärtig relativ milder Symptomatik, aber hohem genetischen Risiko für die Entwicklung einer schweren Asthmaform von einer frühzeitigen aggressiveren Therapie profitieren könnte (*Hall 1998*).

Aufgrund der retrospektiven Auswertung der erhobenen Daten erlauben die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Assoziationen bezüglich des Asthmaschweregrades keine direkten kausalen Schlussfolgerungen, die möglichen Zusammenhänge sollen jedoch im Folgenden diskutiert werden.

4.3.2.1. Frühe Manifestation der Asthmasymptomatik

Bei 83% der untersuchten Kinder begann die Asthmasymptomatik in den ersten sechs Lebensjahren, wobei 42% aller Kinder bereits innerhalb der ersten beiden Lebensjahre symptomatisch wurden.

Diese frühe Manifestation der Erkrankung wird auch in anderen Studien gefunden, zum Teil in noch größerem Ausmaß: Bei Zimmermann et al. zeigten knapp 58% von 142 asthmatischen Kindern zwischen 6 und 17 Jahren einen Beginn der Asthmasymptomatik in den ersten drei Lebensjahren (*Zimmerman et al. 1988a*). Desgleichen waren in einer Longitudinalstudie von Blair et al. 57% der 244 beobachteten Kinder bereits bis zum vollendeten zweiten Lebensjahr symptomatisch geworden (*Blair 1977, S. 617*) und auch in einer großen US-amerikanischen Querschnittsstudie manifestierten sich die Asthmasymptome bei knapp 50% der Probanden in den ersten beiden Lebensjahren (*Wittig et al. 1978*).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit suggerieren eine schwerere Verlaufsform des Asthma bronchiale bei Kindern, die bereits in den ersten beiden Lebensjahren symptomatisch werden, da der Anteil dieser Kinder mit steigendem Schweregrad in signifikanter Verteilung zunimmt. Auch diesbezüglich sind ähnliche Zusammenhänge in der Literatur beschrieben: Loren et al. untersuchten bei 325 Kindern mit schwerem Asthma den Manifestationszeitpunkt der Erkrankung. Dieser lag bei 70% der untersuchten Population bereits innerhalb der ersten drei Lebensjahre (*Loren et al. 1978*). McNichol et al. fanden in einer Gruppe von Kindern mit schwerem Asthma bei 74% eine Erstmanifestation innerhalb der ersten drei Lebensjahre, wohingegen dieser Anteil bei Kindern mit milder Asthmaform nur bei 36% lag (*McNichol et al. 1973*). In einer australischen Longitudinalstudie war chronisch persistierendes Asthma mit einem Beginn der Asthmasymptome bis zum dritten Lebensjahr assoziiert (*Zimmerman et al. 1988b*). Demgegenüber hatte in der bereits erwähnten Longitudinalstudie von Blair et al. der frühe Beginn der Asthmasymptomatik keinen Einfluss auf den Schweregrad oder die Langzeitprognose der Erkrankung (*Blair 1977, S. 615*).

Geht man nun von einem Zusammenhang zwischen Asthmaschweregrad und frühem Symptombeginn aus, so kann dieser durch unterschiedliche Mechanismen zustande kommen:

Die Symptomatik, welche in der vorliegenden Arbeit als „...pfeifende, glemende oder fiepende Atemgeräusche im Brustkorb...“ erfragt wurde, kann gerade in den ersten beiden Lebensjahren Ausdruck der typischen frühkindlichen Atemwegsinfektionen sein. Aufgrund der anatomischen Besonderheiten der kindlichen Atemwege mit einem deutlich geringeren Durchmesser manifestieren sich Atemwegsinfektionen im Säuglings- und Kleinkindalter häufig mit obstruktiven Symptomen – im englischen Sprachgebrauch auch als „wheezing“ bezeichnet. Der Anteil der Kinder, die in den ersten drei Lebensjahren an mindestens einer obstruktiven Bronchitis erkranken, wird in der Literatur mit bis zu 30% beschrieben (*Martinez et al. 1995*). Bei knapp 60% dieser Kinder treten bis zum sechsten Lebensjahr jedoch keine weiteren obstruktiven Episoden mehr auf. Dennoch gelten allgemein die frühkindlichen Atemwegsinfektionen insbesondere der unteren Atemwege als Risikofaktor für die spätere Entwicklung eines Asthma bronchiale (*Martinez et al. 1995; Illi et al. 2001; Openshaw et al. 2003*).

Denkbar wäre nun, dass im frühen Kindesalter – zu einem Zeitpunkt, an dem sich Lungengewebe und Bronchien in einem noch unreiferen Stadium befinden – häufige akute Entzündungsreaktionen der Atemwege bei prädisponierten Individuen leichter zu Langzeitschäden führen. Denkbare Mechanismen wären hierbei:

- eine Zerstörung von tight junctions am respiratorischen Epithel
- eine Sensibilisierung vagaler Nervenfasern bzw. eine verstärkte cholinerge Stimulation (z.B. durch Beeinträchtigung des M2-Muscarin-Rezeptors)
- eine Verminderung β -adrenerger Funktionen
- eine gestörte Ausreifung der Bronchien mit einem verminderten bronchialen Durchmesser im Jugendlichen- und Erwachsenenalter
- eine erhöhte bronchiale Reagibilität und Empfänglichkeit für Allergene
- ein beschleunigtes „airway remodelling“

(*Cypcar et al. 1992 S. 1270-2; Sarafino et al. 1998; Gern 2003*)

Diese frühen entzündlichen und strukturellen Veränderungen würden schließlich in einer schwereren Verlaufsform der Asthmaerkrankung zum Ausdruck kommen.

Die Beziehung zwischen Asthmaschweregrad und frühkindlicher obstruktiver Symptomatik könnte auch durch Immunmodulation, insbesondere durch den Gebrauch von Antibiotika zustande kommen. Einige Studien beschreiben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Erkrankungen des atopischen Formenkreises durch die Therapie mit Breitbandantibiotika im frühen Kindesalter (*Farooqi et al. 1998; Wickens et al. 1999*). Wie bei der Hygienetheorie erklärt man sich diesen Zusammenhang mit einer Modulation des noch in Entwicklung befindlichen Immunsystems in Richtung TH2-Antwort (siehe Kapitel

1.8.4) – hier durch Wirkung der Antibiotika auf intestinale Mikroorganismen. Prinzipiell wäre durch die vermehrte Anwendung von Antibiotika bei Atemwegsinfektionen im Säuglings- und Kleinkindalter auch eine Beeinflussung des Schweregrades prädisponierter Individuen denkbar. Der direkte Zusammenhang zwischen Asthmaschweregrad und Antibiotikatherapie im frühen Kindesalter wurde bisher jedoch noch nicht untersucht.

Schließlich könnten die beschriebenen Zusammenhänge genetisch erklärt werden: Ein möglicher genetischer Einfluss auf eine frühe Asthmanifestation zeigt sich in der bereits erwähnten Querschnittsstudie von Wittig et al., in der signifikante Zusammenhänge zwischen einem frühen Symptombeginn und einer positiven Familienanamnese sowie schwarzer Hautfarbe gefunden werden konnte (*Wittig et al. 1978*). Denkbar wäre nun ein genetisch determinierter Subphänotyp der Asthmaerkrankung, welcher mit einer schweren Verlaufsform und einer frühen Erstmanifestation einhergeht. Unter dieser Voraussetzung wäre eine Kopplung der beiden Merkmale an den gleichen Genort denkbar, weshalb eine Berücksichtigung dieser klinischen Charakteristika in Genom-Screens sinnvoll erscheint. Einen möglichen Hinweis für einen derartigen Zusammenhang geben die Ergebnisse einer japanischen Genetik-Studie, in der ein Polymorphismus des IL-4-Rezeptor-Gens mit schwerem Asthma insbesondere bei Kindern mit frühem Symptombeginn assoziiert war (*Takabayashi et al. 2000*).

Wenn ein höherer Asthmaschweregrad mit einer frühen Manifestation der Asthmasymptomatik einhergeht, ungeachtet dessen ob genetisch, immunmodulatorisch oder entzündlich bedingt, der Schweregrad aber *zusätzlich* durch exogene Faktoren (z.B. durch die spezifische Allergenexposition) beeinflusst wird, sollten Kinder, die für einen hohen Schweregrad prädisponiert sind, möglichst früh erkannt werden, um ggf. wirksame Therapie- und Präventionsmaßnahmen einzusetzen. Hierzu müssten jedoch wiederum Methoden gefunden werden, mit denen eine Differenzierung der frühkindlichen „Wheezing“-Syndrome möglich ist (*Silverman et al. 1997; Cane et al. 2000*).

4.3.2.2. Auslöser von Asthmaanfällen

Die Berechnung der Assoziationen zwischen dem Asthmaschweregrad und den Auslösern von Asthmaanfällen ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Schweregrad und der Anzahl der für das jeweilige asthmatische Kind relevanten Auslöser. Der Anteil der Kinder, bei denen mehr als drei Auslöser gehäuft Asthmaanfälle triggern, nimmt mit steigendem Schweregrad signifikant zu.

Des Weiteren ist mit steigendem Asthmaschweregrad eine signifikante Zunahme der Kinder zu verzeichnen, welche auf die unspezifischen Auslöser Tabakrauch / Luftver-

schmutzung, Klima / Wetter oder Stress / psychische Belastung häufig mit einem Asthmaanfall reagieren. Es ist anzunehmen, dass diese Effekte durch eine bei Kindern mit schwerem Asthma gesteigerte bronchiale Hyperreaktivität zustande kommt. Je höher der Schweregrad der Erkrankung, desto größer die Empfindlichkeit der Schleimhaut auf zahlreiche unspezifische Stimuli mit einer akuten Atemwegsobstruktion zu reagieren. Hiermit wäre auch der Effekt zu erklären, dass Kinder, deren Asthmasymptomatik das ganze Jahr über in gleichem Maße besteht, einen höheren Asthmascore aufweisen als Kinder mit nur zu bestimmten Jahreszeiten oder unregelmäßig auftretenden Symptomen.

Möglicherweise besteht jedoch zwischen einzelnen Auslösern von Asthmaanfällen und dem Schweregrad eine direkte pathogenetische Assoziation. Im Folgenden soll insbesondere auf den Zusammenhang zwischen dem Asthmaschweregrad und den Anfallstriggern Infekte und Anstrengung eingegangen werden.

Die Pathogenese der Provokation eines Asthmaanfalls durch Anstrengung ist noch nicht vollständig geklärt. Diskutiert werden ein Wärme- und Flüssigkeitsverlust sowie osmotische Veränderungen des respiratorischen Epithels während Hyperventilation mit anschließender reflektorischer Konstriktion von Bronchiolen bzw. einer Freisetzung von Mediatoren durch Mastzellstimulation. Auch die nach initialer Anstrengung auftretende und bis zu vier Stunden anhaltende Refraktärphase, in der weitere Anstrengung zu keinem erneuten Auftreten asthmatischer Symptome führt, ist pathogenetisch unklar. Da die Refraktärphase mit Indometazin negativ beeinflusst werden kann, wird hier eine Freisetzung von Prostaglandinen während der initialen Anstrengung diskutiert, welche protektiv auf eine erneute Bronchokonstriktion wirken könnten (*Lee 1992, S. 170-5*). Auch die Frage, weshalb Anstrengung nicht bei allen Asthmatikern einen Anfall triggern kann, ist bisher unbeantwortet. In unserem Kollektiv wird der Auslöser Anstrengung bei rund der Hälfte der asthmatischen Kinder angegeben. Die teilweise gängige Klassifikation in „Anstrengungsasthma“ versus „Allergisches Asthma“ erscheint nicht sinnvoll, da Anstrengung bei allergischen Asthmatikern gleichfalls bzw. teilweise sogar in größerem Maße Anfälle triggern kann (*Eggleston 1975*), so auch in unserer Population asthmatischer Kinder (Daten nicht dargestellt).

Eine Erklärungsmöglichkeit für den Zusammenhang zwischen dem Auslöser Anstrengung und dem Asthmaschweregrad wäre zum einen die erhöhte bronchiale Hyperreagibilität mit allgemein erhöhter Empfindlichkeit für Anfallstrigger, zum anderen wiederum eine genetische Prädisposition. Möglicherweise spielt hier der bekannte Polymorphismus des auf Chromosom 5q lokalisierten β_2 -Adrenorezeptor-Gens eine Rolle. Dieser Polymorphismus ist mit einem höheren Asthmaschweregrad sowie einem verminderten Ansprechen auf β_2 -Mimetika assoziiert (*Hall et al. 1995; Dewar et al. 1997; Tan et al.*

1997). Denkbar wäre nun, dass bei Vorhandensein dieses Polymorphismus auch die Reaktion auf endogene Katecholamine vermindert ist, welche bei gesunden Individuen während Anstrengung normalerweise eine Bronchodilatation bewirken.

Eine mögliche genetische Prädisposition der bronchialen Reagibilität gegenüber Anstrengung wird auch von anderen Autoren diskutiert (*König et al. 1974; Hopp et al. 1984*). Es ist denkbar, dass die Einbeziehung des Auslösers Anstrengung in Genom-Screens eine derartige Assoziation aufzeigen kann.

In epidemiologischen Studien sind zwischen 24 und 54% der kindlichen akuten Asthmaexazerbationen durch virale Infektionen der Atemwege bedingt (*Cypcar et al. 1992, S. 1259-61*). Die Bedeutung der Atemwegsinfektionen wird auch in der vorliegenden Arbeit deutlich: bei rund 66% aller untersuchten Kinder werden Asthmaanfälle gehäuft von Infekten getriggert. Betrachtet man ausschließlich die Kinder mit Schweregrad 5, so steigt der Anteil auf 85%. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Atemwegsinfektionen als Auslöser von Asthmaanfällen und Schweregrad konnte bereits in anderen Studien aufgezeigt werden (*Sarafino et al. 1998*). Der kausale Zusammenhang beider Faktoren bleibt jedoch noch unklar. Zum einen könnten bei schwerem Asthma veränderte Immunantworten, insbesondere geringer ausgeprägte TH1-Antworten oder niedrigere IFN- γ -Konzentrationen, zu einer stärkeren klinischen Relevanz respiratorischer Infektionen führen. Zum anderen kommt es bei gehäuften Infekten möglicherweise zu einer entzündlich bedingten bzw. direkt virusinduzierten Steigerung der bronchialen Hyperreagibilität mit der Folge einer schwereren Verlaufsform der Erkrankung. Potenzielle Mechanismen hierfür wären wiederum eine direkte Epithelzellschädigung, eine verstärkte cholinerge Stimulation oder Inhibition β -adrenerger Funktionen, eine Verstärkung der Leukozyten-vermittelten Entzündungsreaktion und ein beschleunigtes „airway-remodelling“ (*Cypcar et al. 1992, S. 1264-72; Sarafino et al. 1998; Gern 2003*).

Schließlich ist auch in diesem Zusammenhang eine Immunmodulation in Richtung TH2-Antwort durch eine bei Atemwegsinfektionen vermehrte Therapie mit Antibiotika im Säuglings- und Kleinkindalter denkbar, welche bereits bezüglich der frühen Manifestation der Asthmasymptomatik diskutiert wurde.

Der Anteil der Kinder, für die Allergene als Anfallsauslöser relevant sind, ist in Schweregrad 5 zwar deutlich höher als in Schweregrad 1, die Verteilung zeigt aber insbesondere für Gräserpollen / Hausstaub keine Signifikanz. Daraus könnte man schließen, dass die Bedeutung der Allergene als Auslöser von Asthmaanfällen unabhängig vom Schweregrad ist. Dies widerspricht auf den ersten Blick den Ergebnissen, die sich bezüglich der Assoziationen zwischen Schweregrad und der

spezifischen allergischen Sensibilisierung ergeben haben. Hier war insbesondere die Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilben und Katzenallergenen mit einem höheren Asthmascore assoziiert (siehe Kapitel 4.3.2.4.).

Bei genauerer Betrachtung unterstreicht dies jedoch die Bedeutung der allergischen Sensibilisierung und Allergenexposition für die Aufrechterhaltung der Entzündungsreaktion an den Atemwegen und die Chronizität des Asthma bronchiale. Den chronischen Faktoren, die der bronchialen Hyperreagibilität zu Grunde liegen, sind sich viele Patienten möglicherweise weniger bewusst als den akuten Triggerfaktoren (*Pollart et al. 1989; Gelber et al. 1993; Platts-Mills et al. 1997*).

Schließlich muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass die gemeinsame Erfragung von Gräserpollen und Hausstaub in Bezug auf Asthma bronchiale nicht sinnvoll erscheint und in zukünftigen Studiendesigns berücksichtigt werden sollte.

4.3.2.3. Asthmaform

Rund 15% der untersuchten asthmatischen Kinder wurden der intrinsischen Form der Erkrankung zugeordnet, da für sie keinerlei Sensibilisierung hinsichtlich der elf getesteten Allergene gefunden werden konnte. Dies entspricht in etwa den in der Literatur zu findenden Angaben, wonach im Kindesalter das extrinsische Asthma überwiegt und die nicht-allergische Form hauptsächlich in der zweiten Lebenshälfte manifest wird.

Im Allgemeinen wird dem intrinsischen Asthma eine schwerere Verlaufsform zugeschrieben als dem extrinsischen Asthma (*Ostergaard 1985 & 1988; Virchow, Jr. 1996; Romanet-Manent et al. 2002*). So zeigten beispielsweise dänische Kinder mit intrinsischem Asthma in einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren mehr asthmabedingte Krankenhausaufenthalte und ein schnelleres Fortschreiten der Erkrankung trotz adäquater Therapie (*Ostergaard 1985*). In anderen Studien fanden sich hinsichtlich des Schweregrades keine Unterschiede zwischen Patienten mit intrinsischem und extrinsischem Asthma (*Cline et al. 1994; Kelley et al. 2005*).

Auch in der vorliegenden Arbeit zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Asthmaform und dem Schweregrad. Möglicherweise sind die fehlenden Unterschiede der beiden Gruppen bezüglich des Asthmaschweregrades jedoch bedingt durch eine Fehlklassifikation einiger Kinder: Die Entwicklung einer nachweisbaren allergischen Sensibilisierung ist altersabhängig und erreicht ihr Maximum im jungen Erwachsenenalter (*Marsh et al. 1981, S. 1552; Niemeijer et al. 1992*), weshalb die Atopieprävalenz bei jungen Kindern unterbewertet werden kann.

In einer prospektiven Studie von Ostergaard et al. entwickelten 12 von 72 Kindern mit ursprünglich intrinsischem Asthma im Laufe von drei Jahren ein extrinsisches Asthma, gesichert durch den nun positiven Nachweis von spezifischem IgE (*Ostergaard 1988*). In der vorliegenden Arbeit ist in den beiden aufgrund der Asthmaform gebildeten Gruppen eine signifikant unterschiedliche Altersverteilung zu finden: Die Kinder mit intrinsischem Asthma sind im Durchschnitt rund zwei Jahre jünger als diejenigen mit extrinsischer Form. Hinzu kommt, dass für die Mehrzahl der untersuchten Allergene sowohl im Pricktest als auch im RAST ein signifikanter Anstieg der Sensibilisierungsrate mit zunehmendem Alter der Kinder festgestellt werden konnte (siehe Kapitel 3.4). Dies entspricht den Ergebnissen anderer Studien (*Burrows et al. 1989; Kulig et al. 2000b*). Folglich besteht die Möglichkeit, dass ebenso bei einigen der in unserer Studie der intrinsischen Form zugeordneten Kinder im weiteren Verlauf eine allergische Sensibilisierung nachweisbar sein wird.

Schließlich wäre ebenso denkbar, dass einige Kinder mit intrinsischem Asthma erst im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung einen höheren Schweregrad entwickeln, wie in der bereits erwähnten Studie von Ostergaard et al. gezeigt werden konnte (*Ostergaard 1988*).

4.3.2.4. Spezifische allergische Sensibilisierung

Die außerordentliche Bedeutung der allergischen Sensibilisierung für die Entstehung eines Asthma bronchiale wurde bereits in Kapitel 1.8 dargelegt. Offenbar beeinflusst eine allergische Sensibilisierung jedoch nicht nur die Entwicklung, sondern auch den Schweregrad der Erkrankung (*Boner et al. 1998*): Einige Autoren konnten einen Zusammenhang zwischen Gesamt-IgE-Spiegel und Asthmaschweregrad aufzeigen (*Pollart et al. 1989; Burrows et al. 1992*). Andere zeigen eine Zunahme des Asthmaschweregrades mit steigender Anzahl positiver Pricktests. Häufig wird in diesem Zusammenhang von einer Dosis-Wirkungs-Beziehung gesprochen (*Zimmerman et al. 1988a; Schwartz et al. 1995; Togias et al. 1997; Nelson et al. 1999, S. 778-9; O'Driscoll et al. 2005*).

Analog zur unterschiedlichen Relevanz spezifischer allergischer Sensibilisierungen für die Entstehung des Asthma bronchiale scheinen einzelne Allergene auch den Schweregrad in unterschiedlichem Maße zu beeinflussen: In Regionen mit relevanten Sensibilisierungsraten gegen Kakerlakenallergene wurde beispielsweise mehrfach ein Zusammenhang zwischen dieser spezifischen Sensibilisierung und einer schwereren Verlaufsform der Erkrankung beschrieben (*Rosenstreich et al. 1997; Togias et al. 1997*).

Auch in der vorliegenden Arbeit konnten mehrere signifikante Zusammenhänge zwischen dem Asthmaschweregrad und einzelnen spezifischen Sensibilisierungen gefunden werden: mit der Methode des Pricktests für *D. pter.*, *D. far.*, Katze, Hund, Gräser und

Altern. alt., mit der Methode des Nachweises spezifischer Immunglobuline für *D. pter.*, *D. far.*, Katze, *Asperg. fum.* und Altern. alt. (siehe Kapitel 3.3.4).

Studien, die das Verhältnis zwischen einer spezifischen allergischen Sensibilisierung und der bronchialen Hyperreagibilität untersuchten, liefern ähnliche Ergebnisse: Im Rahmen des Asthma Management Programms konnte bei asthmatischen Kindern zwischen 5 und 12 Jahren ein unabhängiger Einfluss einer im Pricktest nachgewiesenen Sensibilisierung gegen Katze, Hund und Altern. alt. auf den Grad der bronchialen Reagibilität gegenüber Methacholin festgestellt werden (*Nelson et al. 1999, S. 778-9*). Bei von Burrows et al. untersuchten 13-jährigen Schulkindern aus Neuseeland zeigte sich eine signifikante Relation zwischen bronchialer Reagibilität und positiven Pricktests für die Allergene *D. pter.*, *Asperg. fum.*, Katze und Hund (*Burrows et al. 1995*) und die große Multicenter-Studie des ECRHS lässt einen Zusammenhang zwischen bronchialer Hyperreagibilität und der mithilfe spezifischer IgE nachgewiesenen Sensibilisierung gegen Katze, *D. pter.* und Gräser erkennen (*Chinn et al. 1999*).

O'Driscoll et al. fanden eine starke Assoziation zwischen dem Asthmaschweregrad, gemessen an vermehrten asthmabedingten Krankenhausaufenthalten und einer Sensibilisierung gegenüber Schimmelpilzallergenen (u.a. *Asperg. fum.* und Altern. alt.) (*O'Driscoll et al. 2005*).

Sarpong et al. untersuchten retrospektiv bei 5 bis 18-jährigen asthmatischen Kindern den Einfluss einer im Pricktest nachgewiesenen Sensibilisierung gegen die Allergene Katze, Hund, Hausstaubmilbe und Kakerlake auf den anhand von Asthmamedikation und Lungenfunktion definierten Asthmaschweregrad. Ein signifikanter Zusammenhang konnte hier insbesondere für eine Sensibilisierung gegen Katze festgestellt werden (*Sarpong et al. 1998*). Bei Togias et al. bestand bei 15- bis 18-jährigen Jugendlichen eine Korrelation zwischen einem anhand von klinischen Symptomen definierten Asthmascore und einer im Pricktest nachgewiesenen Sensibilisierung gegen Kakerlaken und die Hausstaubmilben *D. far.* und *D. pter.* (*Togias et al. 1997*).

Trotz erheblicher Unterschiede in der Methodik deuten alle hier zitierten Studien wiederum auf eine stärkere Relevanz von Innenraumallergenen hin.

Auch in der vorliegenden Arbeit spielen hauptsächlich Innenraumallergene eine Rolle, zudem wird der Zusammenhang zwischen Sensibilisierung und Schweregrad für die Allergene *D. pter.*, *D. far.*, Katze und Altern. alt. durch zwei von einander unabhängige Nachweismethoden untermauert. Aus den Ergebnissen können nun verschiedene Schlussfolgerungen gezogen werden:

Erstens: Eine permanente Allergenexposition führt in prädisponierten Individuen zu einer chronischen bronchialen Entzündung, hier spielen allgemeine Entzündungsmechanismen eine Rolle, deren Einfluss auf den Asthmaschweregrad bereits bezüglich einer frühen Manifestation der Asthmasymptomatik und rezidivierender Atemwegsinfektionen diskutiert wurde (siehe Kapitel 4.3.2.1 und 4.3.2.2).

Daneben können die erwähnten Allergene möglicherweise mithilfe besonderer struktureller Eigenschaften und über spezifische pathophysiologische Mechanismen die chronische Entzündungsreaktion an den Atemwegen in stärkerem Maße aufrechterhalten als andere Allergene und so zu einer schwereren Verlaufsform der Asthmaerkrankung führen. Beispielsweise ist das Majorallergen der Hausstaubmilbe *D. pter.* (Der p1) eine Zysteinprotease, welche in der Lage ist, die interzellulären Adhäsions-Rezeptoren (tight junctions) des respiratorischen Epithels zu zerstören. So wird der Kontakt des Allergens mit immunkompetenten Zellen und die daraus folgende Auslösung und Aufrechterhaltung der Entzündungsreaktion erleichtert (*Thompson 1998*). Ähnliche direkte Pathomechanismen konnten für von Pilzen stammende Allergene gefunden werden (*O'Hollaren et al. 1991; O'Driscoll et al. 2005*).

Ein Charakteristikum von Allergenen tierischen Ursprungs wie denen der Katze ist unter anderem ihre Bindung an besonders kleine Transportpartikel (<5 µm), so dass die Allergene zum einen sehr leicht in die Raumluft gelangen und dort sehr lange verbleiben können, zum anderen aber auch an Textilien haften und in andere Wohnungen oder öffentliche Gebäude getragen werden können. Extreme Hitze- und Säurestabilität sind weitere biologische Merkmale, die möglicherweise den Einfluss auf den Asthmaschweregrad unterstützen (*Liccardi et al. 2000, S. 111-2*).

Zweitens: Die aufgezeigten Relationen sind Folge einer verstärkten Exposition gegenüber den genannten Allergenen. Die direkte Beziehung zwischen Asthmaschweregrad und dem Ausmaß der spezifischen Allergenexposition wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht, allerdings konnten andere Autoren bereits einen Zusammenhang zwischen dem Asthmaschweregrad und dem Expositionsgrad gegenüber Hausstaubmilben (*Sporik et al. 1993*), Kakerlakenantigen (*Togias et al. 1997*), *Alternaria* (*O'Hollaren et al. 1991*) oder Katzenallergenen (*Nelson et al. 1999, 779-80*) nachweisen.

Der Grad der Allergenexposition als kausaler Risikofaktor für die Entstehung des Asthma bronchiale wird kontrovers diskutiert (*Peat et al. 1996; Platts-Mills et al. 1992; Brussee et al. 2005*). Konsens herrscht jedoch über den kausalen Einfluss der Allergenexposition auf die spezifische allergische Sensibilisierung (*Wahn et al. 1997; Boner et al. 1998; Brussee et al. 2005*) und die Aufrechterhaltung der chronischen Entzündungsreaktion sowie ihre

Rolle als Trigger von Asthmaanfällen. Dementsprechend kann Allergenvermeidung Erkrankungsexazerbationen bei asthmatischen Kindern verhindern und so positiv auf den Schweregrad der Erkrankung wirken (*Platts-Mills et al. 1982; Peroni et al. 1996*).

Unter diesem Hintergrund wurden bereits in den 80er und 90er Jahren zahlreiche Studien zur Allergenvermeidung bzw. -reduktion insbesondere bezüglich der Hausstaubmilben durchgeführt (*Gotzsche et al. 1998*). Angewendet wurden sowohl chemische als auch physikalische Maßnahmen oder eine Kombination verschiedener Methoden. Obgleich der erhoffte Benefit in diesen Studien deutlich geringer ausfällt als erwartet (*Gotzsche et al. 1998*), scheint mit einigen Methoden, wie beispielsweise dem „Encasement“ von Matratzen (Matratzenhüllen aus speziellem, allergenundurchlässigen Material), eine relevante Allergenreduktion und signifikante Absenkung der bronchialen Hyperreaktivität möglich zu sein (*Platts-Mills et al. 1992; S. 1053-5; Woodcock et al. 1998*).

Als geeignete Maßnahmen zur Verminderung der Konzentration an Pilzsporen und deren Allergene gelten allgemein die Gewährung einer geringen Luftfeuchtigkeit sowie einer ausreichenden Ventilation in Innenräumen (*O'Hollaren et al. 1991; O'Driscoll et al. 2005*).

Die Reduktion von Allergenen tierischen Ursprungs, wie denen der Katze, gestaltet sich aufgrund der schon erwähnten kleinen Partikelgröße schwieriger. Hier kommen spezielle Luftfilter zur Anwendung. Dennoch ist bisher auch nach der Entfernung einer Katze aus dem Haushalt mit einer Besserung der Symptome erst in 6 bis 12 Monaten zu rechnen (*Woodcock et al. 1998*). Aufgrund des mittlerweile ubiquitären Vorkommens von Katzenallergenen (*Woodcock et al. 1998*) sollten in diesem Zusammenhang zum Schutz sensibilisierter asthmatischer Kinder auch Maßnahmen zur Allergenreduktion in öffentlichen Gebäuden, wie Schulen oder Kindertagesstätten, diskutiert werden.

An dieser Stelle muss jedoch erwähnt werden, dass gerade hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Asthma, Asthmaschweregrad und einer Exposition gegenüber Katzenallergenen widersprüchliche Ergebnisse vorliegen: so wird unter anderem propagiert, dass eine Katzenexposition im frühen Kindesalter möglicherweise eine Sensibilisierung vorbeugen kann, diese stark abhängig von der jeweiligen Katze ist und eine Allergenexposition nur bei Risikokindern zu einer Sensibilisierung führt (*Hesselmar et al. 1999; Platts-Mills 2005*).

Desweiteren ist die mögliche positive Beeinflussung des Asthmaschweregrades durch eine spezifische Immuntherapie (Desensibilisierung) zu diskutieren. Die Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie bei der Reduzierung asthmatischer Symptome, der notwendigen Medikation sowie der spezifischen und unspezifischen bronchialen Hyperreaktivität konnte in kontrollierten Studien bei Patienten mit allergischem Asthma durch

Hausstaubmilben- und Katzenallergenen bereits nachgewiesen werden (*Bergmann 2003; Nowak et al. 2004; Sopo et al. 2004*). Diese positiven Effekte scheinen zudem die Wirkung einer nachhaltigen Reduktion der Allergenexposition zu verstärken und zum Teil noch Jahre nach Applikation wirksam zu sein (*Cools et al. 2000*). In diesem Zusammenhang sind ebenso die möglichen positiven Effekte des jüngst zugelassenen rekombinanten Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab auf den Asthmaschweregrad zu untersuchen (*Rolinck-Werninghaus 2005*).

Schließlich kann die Exposition gegenüber Innenraumallergenen am einfachsten und effektiv durch eine verkürzte Aufenthaltsdauer in Innenräumen vermindert werden. Daher sollte ein vermehrter Aufenthalt im Freien, wenn möglich mit Bewegung, fester Bestandteil der Strategien zur primären, sekundären und tertiären Prävention des Asthma bronchiale im Kindesalter sein und würde zudem die Prävention anderer im Kindesalter bedeutender Erkrankungen, wie z.B. die Adipositas, unterstützen.

Drittens: Geht man davon aus, dass die spezifische allergische Sensibilisierung genetisch determiniert ist (siehe Kapitel 4.4), wäre unter der Annahme, dass der Asthmaschweregrad ebenfalls genetischen Einflüssen unterliegt, auch eine Kopplung dieser Subphänotypen des Asthma bronchiale denkbar. Unter der Voraussetzung der genetischen Determination wäre nun wiederum ein frühes Erkennen von Risikoindividuen anzustreben, um diese möglichst frühzeitig von adäquaten Präventions- und Therapiemaßnahmen profitieren zu lassen. Hierzu sind weitere genetische Studien wie Kopplungsanalysen in Genom-Scans notwendig, welche insbesondere Subphänotypen wie den Asthmaschweregrad und die spezifische allergische Sensibilisierung berücksichtigen.

4.4. ASSOZIATIONEN ZWISCHEN KINDERN UND ELTERN

In der vorliegenden Arbeit wurden mit zwei von einander unabhängigen Nachweismethoden Zusammenhänge zwischen asthmatischen Kindern und deren Eltern bezüglich der spezifischen allergischen Sensibilisierung untersucht. Hierbei ergaben sich mehrere signifikante Assoziationen.

Asthmatische Kinder reagierten im Pricktest auf *alle* untersuchten Allergene jeweils signifikant häufiger positiv, wenn beide Eltern gegen das *gleiche* Allergen sensibilisiert waren. Mit der serologischen Nachweismethode (RAST) konnte dieser Zusammenhang für die Allergene D. pter., D. far., Hund, Beifuß und Spitzwegerich aufgezeigt werden.

Diese Ergebnisse bestätigen, was zahlreiche Familien- und Genetikstudien bereits zeigen konnten: die Prädisposition für eine allergische Erkrankung ist umso größer, wenn beide Elternteile von der gleichen Erkrankung betroffen sind. Im Allgemeinen wurde dieser

Zusammenhang für die drei Haupterkrankungen des atopischen Formenkreises Asthma, allergische Rhinitis und atopische Dermatitis untersucht (*Lebowitz et al. 1984; Dold et al. 1992; Diepgen et al. 1996; Matsuoka et al. 1999; Kulig et al. 2000b*). Die Erfassung elterlicher Erkrankungen erfolgte hierbei jedoch meist anamnestisch (*Dold et al. 1992; Diepgen et al. 1996; Matsuoka et al. 1999; Kulig et al. 2000b*). Nur wenige Studien analysierten bisher die Zusammenhänge einzelner spezifischer Sensibilisierungen innerhalb von Familien genauer (*Kuehr et al. 1993; Silvestri et al. 1997; Wjst 1999*).

Kuehr et al. untersuchten die Koinzidenz einer positiven Pricktestreaktion gegen vier inhalative Allergene (Gräser, Birke, Katze, D. pter.) in 302 Familien. Für alle betrachteten Allergene war die Prävalenz einer spezifischen Sensibilisierung bei Kindern höher, wenn Mütter oder Väter ebenfalls für das jeweilige Allergen sensibilisiert waren (*Kuehr et al. 1993*). Auch Silvestri und Kollegen konnten signifikante Zusammenhänge zwischen kindlicher und elterlicher spezifischer Sensibilisierung feststellen: Kinder reagierten im Pricktest häufiger auf Hausstaubmilben positiv, wenn mindestens ein Elternteil ebenfalls gegen Hausstaubmilben sensibilisiert war. Dabei spielte es keine Rolle, ob nur ein Elternteil oder beide Eltern sensibilisiert waren, dagegen war die Assoziation für eine Allergie gegen Gräserpollen etwas stärker, wenn beide Eltern betroffen waren (*Silvestri et al. 1997*).

Desweiteren suggerieren unsere Ergebnisse mögliche unterschiedliche Einflüsse durch Mütter und Väter: Ein unabhängiger Einfluss durch den Vater auf die kindliche Sensibilisierungsrate konnte mithilfe des Pricktests für die Allergene D. far., Gräser, Birke, Hasel, Hund, Beifuß, Wegerich, Altern. alt. und Asperg. fum. gefunden werden. Ein entsprechender Zusammenhang mit einer mütterlichen Sensibilisierung existiert im Prick für die Allergene D. far., Hasel, Wegerich, Altern. alt. und Asperg. fum.. Somit ist für die Allergene Gräser, Birke, Hund und Beifuß im Prick eine stärkere Assoziation zwischen kindlicher und väterlicher Sensibilisierung anzunehmen. Ein alleiniger mütterlicher Einfluss besteht im Prick lediglich für eine Sensibilisierung gegen Katzenallergene, jedoch ohne Signifikanz nach Bereinigung auf Alter und Geschlecht. Ähnliche Zusammenhänge zeigen sich im serologischen Sensibilisierungsnachweis: Ein signifikanter Zusammenhang zwischen kindlichem und väterlichen RAST besteht für die Allergene D. pter., D. far., Gräser und Hund – zwischen kindlichem und mütterlichen RAST für Asperg. fum.

Zusammenfassend ist unseren Ergebnissen hinsichtlich der spezifischen allergischen Sensibilisierung folglich ein stärkerer väterlicher Einfluss zu entnehmen.

Diese Schlussfolgerung widerspricht der allgemein gängigen Annahme eines stärkeren genetischen Einflusses durch die Mutter auf die kindliche Entwicklung allergischer Erkrankungen, welcher in zahlreichen epidemiologischen Studien gezeigt wurde

(Kaufman et al. 1976; Magnusson 1988; Hall 1990; Arshad et al. 1993; Johnson et al. 1996; Moffatt et al. 1998; Litonjua et al. 1998; von Mutius 2002, S. 525).

Allerdings müssen unterschiedliche Einflüsse von Müttern und Vätern in epidemiologischen Studien häufig unter Vorbehalt beurteilt werden, vor allem, wenn die Ergebnisse auf Daten anonymer Fragebögen basieren und das Studiendesign weder eine objektive Messmethode noch ein persönliches Interview vorsieht, da es so zu gängigen „recall biases“ kommen kann: Häufig werden Fragebögen ausschließlich von Müttern ausgefüllt oder es ist unklar, welches Familienmitglied die Fragen beantwortet hat (Matsuoka et al. 1999). Eine Unterbewertung insbesondere väterlicher Erkrankungen oder Symptome ist daher denkbar. Des Weiteren scheint das Auftreten einer allergischen Erkrankung bei Kindern auch die elterliche Wahrnehmung für eigene Symptome zu beeinflussen. Wie Kulig et al. feststellten, gaben Eltern atopischer Kinder zwei Jahre nach Erstbefragung signifikant häufiger allergische Symptome bei sich selbst an (Kulig et al. 2000a).

Dieser „recall bias“ kann unseren Ergebnissen aufgrund der persönlichen Befragung und der objektiven Allergietestung aller Familienmitglieder nicht zu Grunde liegen. Allerdings muss erwähnt werden, dass es sich bei unseren Familien aufgrund der Rekrutierung über zwei asthmatische Kinder um eine hochselektierte Population handelt und somit der Vergleich mit anderen Studien nicht immer möglich ist.

Ein stärkerer väterlicher Einfluss auf die Entwicklung atopischer Erkrankungen wurde bereits von anderen Autoren postuliert: Dold und Mitarbeiter konnten in einer großen bayerischen Querschnittsstudie bei Schulkindern einen signifikanten Zusammenhang zwischen väterlichem und kindlichem Asthma aufzeigen, welcher zwischen mütterlichem und kindlichem Asthma nicht bestand (Dold et al. 1992). Desgleichen fanden Lebowitz et al. hinsichtlich eines Pricktest-Index stärkere Assoziationen zwischen Vätern und Kindern (Lebowitz et al. 1984).

Die familiären Zusammenhänge bezüglich der *spezifischen* allergischen Sensibilisierungen und eine damit verbundene Aufschlüsselung in väterliche und mütterliche Einflüsse wurden bisher, wie schon erwähnt, weniger genau untersucht.

Die genannte Studie von Silvestri und Mitarbeitern untersuchte zwar die familiäre Konkordanz einer Sensibilisierung hinsichtlich drei verschiedener Einzelallergene, unterschied jedoch nicht zwischen mütterlichem und väterlichem Einfluss (Silvestri et al. 1997). Lebowitz et al. fanden beim Vergleich eines aus der Größe der Hautreaktionen auf fünf gängige Allergene erstellten Pricktest-Index stärkere Assoziationen zwischen Vätern und Kindern als zwischen Müttern und Kindern (Lebowitz et al. 1984), die Zusammenhänge bezüglich der Einzelallergene wurden hier jedoch nicht untersucht. Kulig et al. konnten

hinsichtlich einer serologisch nachgewiesenen allergischen Sensibilisierung (RAST) gegen Birken- und Gräserpollen bei Kindern einen deutlichen Einfluss durch atopische Eltern feststellen. Hierbei waren die Assoziationen zwischen Vätern und Kindern (OR 3,6) etwas stärker als zwischen Mütter und Kindern (OR 2,6). Als Einflussfaktor wurde hier jedoch nicht die gleiche spezifische allergische Sensibilisierung untersucht, sondern lediglich eine anamnestisch definierte Atopie (*Kulig et al. 2000b*).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können am ehesten mit der bereits erwähnten Studie von Kuehr et al. verglichen werden. In dieser fand sich hinsichtlich einer positiven Pricktestreaktion gegen Gräser, Birke, Katze und D. pter. ein signifikanter Einfluss durch die gleiche Sensibilisierung bei der Mutter, wohingegen der Einfluss der Väter hier für keines der untersuchten Allergene signifikant war (*Kuehr et al. 1993*). Dies widerspricht – bis auf den auch bei uns bestehenden leichten mütterlichen Einfluss auf eine Katzenhaarallergie – unseren Ergebnissen.

Eine mögliche Erklärung für diese Unterschiede kann die bei uns bestehende Selektion von Familien mit asthmatischen Kindern sein. Bei Kuehr et al. litten die Kinder lediglich in 15,6% der untersuchten Familien an Asthma oder Heuschnupfen und es ist möglich, dass sich hier die Ergebnisse bei ausschließlicher Betrachtung der Familien mit asthmatischen Kindern ändern. Möglicherweise beeinflussen bei asthmatischen Individuen andere Vererbungsmechanismen die Ausbildung einer spezifischen allergischen Sensibilisierung als bei nichtasthmatischen Kindern.

Wie bei den meisten Familienstudien ist es generell schwierig zu unterscheiden, ob die festgestellten Assoziationen durch genetische Faktoren oder durch gemeinsame Umweltbedingungen zustande kommen. Jedoch konnte auch in Studien, die vor allem den Einfluss von Umweltfaktoren auf die Entwicklung atopischer Erkrankungen im Kindesalter untersucht haben, immer wieder auch eine positive Familienanamnese als unabhängiger Einflussfaktor gefunden werden: Wahn und Mitarbeiter stellten beispielsweise fest, dass die Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben und Katze im frühen Kindesalter abhängig von der Konzentration dieser Allergene im untersuchten Hausstaub ist, dass bei Kindern mit atopischen Eltern jedoch eine niedrigere Konzentration für eine Sensibilisierung ausreicht (*Wahn et al. 1997*). Ebenso fand eine jüngere holländische Studie einen Zusammenhang zwischen frühkindlicher Hausstaubmilbenexposition und der späteren Entwicklung eines Asthma bronchiale ausschließlich bei Kindern mit atopischen Müttern (*Brussee et al. 2005*).

Die Einbeziehung der Allergenkonzentration im Hausstaub als Ausdruck des Expositionsgrades könnte auch bei unseren Ergebnissen eine weitere Differenzierung zwischen Umwelt und Genetik ermöglichen.

Gerade wenn, wie unsere Ergebnisse suggerieren, für einige phänotypische Merkmale ein stärkerer väterlicher Einfluss anzunehmen ist, kann eine genetische Ursache angenommen werden, da im Allgemeinen Väter und Kinder nicht mehr Umweltfaktoren teilen als Kinder und ihre Mütter. Auch die Tatsache, dass die festgestellten Assoziationen nicht für alle spezifischen Sensibilisierungen gleichermaßen bestehen, spricht für eine genetische Komponente: Wäre lediglich die allgemeine Prädisposition für Atopie genetisch determiniert und die Ausbildung der spezifischen Sensibilisierungen ausschließlich von Umwelteinflüssen wie dem Expositionsgrad abhängig, so müssten die Zusammenhänge zwischen Eltern und Kindern für alle Allergene, insbesondere die Innenraumallergene, in etwa gleich sein.

Die Aufklärung der genauen Vererbungsmuster bedarf jedoch zahlreicher weiterer möglichst standardisierter Studien. Die genetische Ursache für Asthma und die anderen Erkrankungen des atopischen Formenkreises beruht offensichtlich auf einem komplexen, polygenetischen Vererbungsmuster. Zahlreiche genetische Regionen und Kandidatengene werden mittlerweile mit phänotypischen Merkmalen des Asthma bronchiale assoziiert.

Die spezifische Sensibilisierung ist mit großer Wahrscheinlichkeit ein Teil dieses komplexen Vererbungsmusters und scheint an Genorte, welche die HLA-Haplotypen determinieren, gekoppelt zu sein. Daher variiert die Sensibilisierung gegen ein spezifisches Allergen von Familie zu Familie und innerhalb einer Familie teilweise von Individuum zu Individuum. Vor allem HLA-Klasse-II-Allele werden seit den 70er Jahren mit einzelnen serologisch nachgewiesenen spezifischen allergischen Reaktionen in Verbindung gebracht (*Morris et al. 1977*).

Die ausführliche Literatursuche ergab derartige Assoziationen bis dato unter anderem für Majorallergene von Gräserpollen, Roggen, *D. pter.*, *D. far.*, Kakerlaken, Katze, Hund und Parietaria, folglich für so gut wie alle von uns untersuchten Allergene, jedoch wiederum häufig mit widersprüchlichen Ergebnissen (*Marsh et al. 1981, S. 1553-8; Moffatt et al. 1996, S. 77-9; Hizawa et al. 1998a & b; D'Amato et al. 1999; Donfack et al. 2000*). Möglicherweise kommen hier unterschiedliche Ergebnisse dadurch zustande, dass zum einen Majorallergene aus unterschiedlichen Polypeptiden bestehen, gegen die wiederum verschiedene IgE-Antikörper gebildet werden können, und zum anderen auch die Ausbildung einer bestimmten spezifischen Sensibilisierung scheinbar nicht mit einem einzigen

Genort assoziiert ist. Zudem scheint sie in unterschiedlichen ethnischen Populationen an verschiedene Genorte gekoppelt zu sein (*Hizawa et al. 1998a; Donfack et al. 2000*).

Neben den bereits erwähnten Assoziationen zwischen spezifischer Sensibilisierung und HLA-Genorten spielen offensichtlich auch Nicht-HLA-Gene für die Ausbildung und Regulierung einer spezifischen allergischen Sensibilisierung eine Rolle. Als Kandidatengene werden hierbei Polymorphismen des T-Zell-Rezeptor-Gens diskutiert (*Moffatt et al. 1996, S. 82-7*). Die Arbeitsgruppe um Hizawa führte im Rahmen der Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA), in der Familien wie in unserer Studie durch zwei asthmatische Geschwister rekrutiert wurden, mehrere Kopplungsanalysen hinsichtlich einer spezifischen Sensibilisierung gegen Majorallergene der Hausstaubmilbe *D. pter.* durch. Die allergische Sensibilisierung wurde dabei mit unterschiedlichen Methoden nachgewiesen (Prick, Immunoassay, Immunoblotting). Es ergaben sich sowohl Assoziationen mit HLA-D-Genen auf Chromosom 6p21 (D6S1281 und DQCAR) als auch mit Nicht-HLA-Genen auf den Chromosomen 5q31-33, 11q13, 2q21-q23 und 8p23-p21, jeweils mit unterschiedlicher Signifikanz in verschiedenen ethnischen Populationen (*Hizawa et al. 1998a, b & c*).

Neben unterschiedlichen Genorten sind für die Ausbildung spezifischer allergischer Sensibilisierungen auch komplexe Gen-Umwelt-Interaktionen denkbar.

Bezüglich unterschiedlicher väterlicher und mütterlicher Einflüsse wird wie bei anderen genetisch determinierten Erkrankungen auch bei den Erkrankungen des atopischen Formenkreises das Prinzip des Carter Effekts und des Genomic Imprinting diskutiert.

Die Theorie des Carter Effekts geht davon aus, dass bei Frauen die Schwelle für die Entwicklung einer atopischen Erkrankung höher liegt als bei Männern und folglich ein weibliches Individuum mehr prädisponierende Gene besitzen muss, damit sich Atopie manifestiert. Daher müsste bei männlichen Nachkommen von Atopikerinnen eine höhere Atopieprävalenz beobachtet werden können. Hinweise für die Existenz des Carter Effekts beim allergischen Asthma ergab beispielsweise eine Untersuchung von Happle und Schnyder (*Happle et al. 1982*).

Demgegenüber spricht man von Genomic Imprinting, wenn für die Ausbildung eines bestimmten phänotypischen Merkmals vorrangig Allele eines Elternteils notwendig sind. Hierbei bedeutet väterliches Genomic Imprinting die Notwendigkeit mütterlicher Gene und umgekehrt mütterliches Genomic Imprinting die stärkere Bedeutung väterlicher Gene für die Merkmalsausprägung. Als Beispiel sei hier die bekannte Ausbildung eines Prader-Willi- oder Angelman-Syndroms durch Deletion bestimmter väterlicher oder mütterlicher Allele auf Chromosom 15 genannt (*Hall 1990*).

Auch wenn unsere Ergebnisse und die Resultate anderer klinisch orientierter Familienstudien Hinweise auf unterschiedliche mütterliche und väterliche Einflüsse bezüglich der spezifischen allergischen Sensibilisierung geben, welche möglicherweise durch die eben erwähnten Effekte zustande kommen, sind in genetischen Studien hierzu bis dato nur wenige Angaben zu finden:

Bei Untersuchungen von Cookson et al. waren atopische Geschwisterpaare signifikant häufiger für das mütterliche Allel D11S97 auf Chromosom 11q13 konkordant als diskordant. Dieser Zusammenhang galt für drei verschiedene Atopie-Definitionen (hohes Gesamt-IgE, mindestens 1 positiver Pricktest, bzw. mindestens 1 positiver RAST) und war bei nicht-atopischen Geschwisterpaaren nicht nachweisbar (Cookson et al. 1992). In erwähnter Studie zeigten sich jedoch ebenso atopische Geschwisterpaare mit atopischen Vätern und nicht betroffenen Müttern, so dass die Autoren davon ausgehen, dass auch die Konkordanz bestimmter väterlicher Allele, deren genauer Genort jedoch noch nicht identifiziert werden konnte, einen atopischen Phänotyp hervorrufen kann.

Auch Hizawa und Mitarbeiter fanden in ihren Kopplungsanalysen zwei Marker auf Chromosom 11q13, die scheinbar signifikant häufiger durch die Mutter an zwei Kinder weitergegeben werden: D11S987, welcher mit Atopie und einer spezifischen Sensibilisierung gegen Majorallergene von D. far., Katze und Bermudagrass assoziiert ist, und FCER1B, welcher wiederum mit Atopie sowie einer Sensibilisierung gegen Kakerlaken- und Bermudagrass-Allergene gekoppelt ist (Hizawa et al. 1998b). Es handelte sich um eine Untersuchung im Affected-Sib-Pair-Design, hierbei war Asthma das phänotypische Merkmal der beiden betroffenen Kinder. Interessant wäre die Durchführung der gleichen Kopplungsanalyse ausschließlich mit Geschwisterpaaren, welche zusätzlich eine bestimmte spezifische Sensibilisierung aufweisen. Als Kandidatengen für besagte Kopplung auf Chromosom 11q13 wird das Gen für die beta-Kette des hochaffinen IgE-Rezeptors diskutiert (Sandford et al. 1993; Moffatt et al. 1998; Hizawa et al. 2000). Hill und Mitarbeiter konnten zeigen, dass ein bestimmter Polymorphismus dieses Gens (Fc(epsilon)RI- β Leu 181/183) einen klinisch relevanten Effekt (Pricktest, RAST, Eosinophile) auf die Entwicklung einer kindlichen Atopie bewirkt, wenn dieser von der Mutter vererbt wird. Die Vererbung dieses Polymorphismus durch den Vater hat kein signifikant erhöhtes Atopie-Risiko zur Folge (Hill et al. 1995).

Traherne und Mitarbeiter konnten hinsichtlich einzelner Polymorphismen im Gen der β -Kette des hochaffinen IgE-Rezeptors ebenfalls stärkere klinische Auswirkungen durch mütterliche Allele feststellen. Diese Einflüsse waren jedoch nur in einer von zwei verschiedenen Populationen nachweisbar (Traherne et al. 2003). Möglicherweise können

in wiederum anderen Populationen auch größere Einflüsse durch väterliche Allele gefunden werden.

Im Rahmen einer europäischen Multizenter-Studie wurde mithilfe eines Genom-Scans im Affected-Sib-Pair-Design die Genetik der allergische Sensibilisierung gegen die Hausstaubmilbe *D. pter.* untersucht. Dabei fand sich in der britischen Population eine signifikante Kopplung des klinischen Merkmals an die 8p23-Region auf Chromosom 8. Dieser Zusammenhang bestand hier nur durch das vom Vater stammende Allel, das mütterliche Allel blieb ohne signifikanten Einfluss (*Kurz et al. 2000*). In den anderen untersuchten Populationen zeigte sich diese Kopplung nicht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zur weiteren Aufklärung der Genetik und der Pathophysiologie des Asthma bronchiale sowohl die Miteinbeziehung der spezifischen Sensibilisierung als Asthma-Subphänotyp als auch die Berücksichtigung unterschiedlicher väterlicher und mütterlicher Einflüsse auf einzelne Merkmale in epidemiologischen und genetischen Studien sinnvoll erscheint.

4.5. KONKORDANZ ZWISCHEN GESCHWISTERN

Geschwister von atopischen Individuen haben ein erhöhtes Risiko ebenfalls eine Erkrankung des atopischen Formenkreises zu entwickeln. Diese These wird durch zahlreiche Familienstudien gestützt und bildet die Grundlage für Genetik-Studien im Affected-Sib-Pair-Design (*Cookson et al. 1992; Dold et al. 1992; Sarafino et al. 1995; Hizawa et al. 1998a; Wjst et al. 1999; Pin et al. 2002*).

Das relative Risiko eines Individuums mit asthmatischen Geschwistern ebenfalls Asthma zu entwickeln liegt laut Erhebungen von Wjst und Mitarbeitern bei etwa 2,6 verglichen mit Personen ohne asthmatische Geschwister (*Wjst et al. 1999*).

Aufgrund der ausgeprägten Heterogenität des klinischen Erscheinungsbildes von Asthma, erscheint es interessant zu untersuchen, inwieweit sich einzelne klinische Aspekte der Erkrankung unter Geschwistern gleichen. Die ausführliche Literaturrecherche ergibt bis dato jedoch kaum Arbeiten, die unter diesem Ansatz verfasst wurden. Wenn Geschwister bezüglich eines Asthma bronchiale oder anderer chronischer Erkrankungen miteinander verglichen werden, so geschieht dies hauptsächlich im Rahmen von Zwillingsstudien. Hier werden Konkordanzraten von monozygoten Zwillingspaaren mit denen dizygoter Zwillinge verglichen, um dann mittels spezieller statistischer Methoden auf stärkere umweltbedingte oder genetische Einflüsse zu schließen (*Edfors-Lubs 1971, S. 252-5 & S. 271-3; Sarafino et al. 1995; Duffy et al. 1998; Koppelman et al. 1999; Skadhauge et al. 1999; Strachan et al. 2001*).

Auch wenn es sich bei unserer Studie nicht um eine Zwillingsstudie handelt, können zumindest Untersuchungen an dizygoten Zwillingspaaren bei der Interpretation unserer Ergebnisse berücksichtigt werden, da sich dizygoten Zwillinge genetisch in gleichem Ausmaß ähneln wie „normale“ Geschwister. Es ist allerdings anzunehmen, dass sich die Umweltbedingungen „normaler“ Geschwisterpaare schon allein aufgrund des bestehenden Altersunterschiedes mehr unterscheiden als die dizygoten Zwillinge. Weiterhin ist zu beachten, dass die statistischen Berechnungen in Zwillingsstudien häufig nur Paare gleichen Geschlechts berücksichtigen.

Die Konkordanzraten der vorliegenden Arbeit wurden in Anlehnung an erwähnte Zwillingsstudien berechnet. Allerdings erfolgte der Vergleich mit den konstruierten Kontrollpaaren aus nicht-verwandten asthmatischen Kindern rein orientierend ohne Anwendung der beispielsweise in den Arbeiten von Hopp et al. und Sarafino et al. verwendeten statistischen Methoden zum Vergleich von Korrelationen (*Hopp et al. 1984; Sarafino et al. 1995*).

Die Konstruktion von Kontrollpaaren aus der gleichen Grundpopulation muss methodisch in Frage gestellt werden, wurde in der vorliegenden Arbeit jedoch in Ermangelung „echter“ Kontrollpaare angewandt und kann zumindest Hinweise dafür geben, inwieweit einzelne Korrelationen zufällig oder ausschließlich zwischen Geschwistern bestehen.

4.5.1. Asthmaschweregrad und Beginn der Asthmasymptomatik

Unsere Ergebnisse zeigen eine Korrelation des Asthmaschweregrades bei betroffenen Geschwistern. Des Weiteren scheint eine Korrelation hinsichtlich des Zeitpunkts des ersten Auftretens von Asthmasymptomen zumindest für die ersten vier Lebensjahre zu bestehen.

Im Rahmen der EGEA (Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy) fanden sich zwischen Verwandten ersten Grades signifikante Korrelationen bezüglich dreier unterschiedlicher Kriterien für den Asthmaschweregrad (klinischer Score, FEV₁, Gebrauch inhalativer Kortikoide) (*Pin et al. 2002*).

Sarafino und Goldfeder verglichen monozygote und dizygoten Zwillingspaare mit Asthma hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung, welcher hier als Produkt aus Häufigkeit und Intensität von Asthmaanfällen bestimmt wurde. Der Asthmaschweregrad der monozygoten Zwillingspaare korrelierte signifikant ($r=0,63$; $p<0,002$), wohingegen bei Dizygoten keine Korrelation zu finden war ($r=-0,12$; $p>0,7$). Außerdem war der Unterschied der Korrelationskoeffizienten zwischen Monozygoten und Dizygoten signifikant ($p<0,03$)

(Sarafino et al. 1995). Aufgrund dieser Ergebnisse postulieren die Autoren einen genetischen Einfluss auf den Schweregrad von Asthma bronchiale.

Eine Aussage über genetische oder umweltbedingte Ursachen für die Korrelation des Asthmaschweregrades zwischen Geschwistern lassen unsere Ergebnisse nicht zu. Dennoch ist – wie bereits in Kapitel 4.3.2 diskutiert wurde – vor allem unter dem Hintergrund des in genetischen Studien mit dem Asthmaschweregrad assoziierten Polymorphismus des β -Adrenorezeptor-Gens auf Chromosom 5 ein genetischer Einfluss anzunehmen.

Ein weiterer interessanter Aspekt unserer Ergebnisse ist die Tatsache, dass bei Geschwistern mit unterschiedlichem Asthmascore keine Regelmäßigkeit hinsichtlich eines niedrigeren Schweregrades beim jeweils jüngeren oder älteren Geschwisterkind zu finden ist. Viele epidemiologische Studien postulieren seit den 90er Jahren den sogenannten „sibling effect“, wonach Kinder mit älteren Geschwistern zu einem gewissen Grad vor Erkrankungen des atopischen Formenkreises geschützt sind (von Mutius et al. 1994b; Matricardi et al. 1998; Ball et al. 2000). Erklärt wird dieser Effekt hauptsächlich mit einer höheren Rate frühkindlicher Infektionen und der damit verbundenen Formung des Immunsystems (siehe Kapitel 1.8.4). Man könnte nun die These aufstellen, dass sich dieser Effekt auch auf den Asthmaschweregrad auswirkt und dementsprechend bei jüngeren Geschwistern mit Asthma eine leichtere Verlaufsform der Erkrankung besteht als bei den älteren. Da ein derartiger Zusammenhang unseren Ergebnissen nicht zu entnehmen ist, könnte man schlussfolgern, dass der Asthmaschweregrad zumindest nicht durch Umwelteinflüsse, die durch ältere Geschwister bedingt sind, beeinflusst wird.

In diesem Zusammenhang erscheint weiterhin interessant, dass bei Geschwistern mit unterschiedlichem Symptomenbeginn eine leichte, wenn auch nicht signifikante Tendenz in Richtung eines früheren Auftretens der Symptome beim jüngeren Geschwisterkind zu beobachten ist. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre ein geschärfteres Bewusstsein für Asthmasymptome bei Eltern, die bereits ein asthmatisches Kind haben. Einen ähnlichen Mechanismus konnten Kulig und Kollegen hinsichtlich der Wahrnehmung eigener Asthmasymptome bei Eltern von asthmatischen Kindern beobachten (Kulig et al. 2000a). Eine weitere Schlussfolgerung wäre allerdings auch, dass ein frühzeitiger Beginn therapeutischer und präventiver Maßnahmen, welcher in Familien mit geschärftem Bewusstsein für Asthmasymptome anzunehmen ist, keinen Einfluss auf den Asthmaschweregrad des jüngeren Geschwisterkindes hat.

Dies wäre neben den beschriebenen Korrelationen ein weiterer Hinweis für eine mögliche genetische Kopplung der Merkmale Asthmaschweregrad und früher Symptomenbeginn, welcher bereits in Kapitel 4.3.2.1 ausführlich diskutiert wurde.

4.5.2. Auslöser von Asthmaanfällen

Das Risiko dafür, dass einer der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Auslöser Asthmaanfälle triggern kann, ist bei asthmatischen Kindern für alle Trigger signifikant erhöht, wenn für das Geschwisterkind der gleiche Anfallsauslöser relevant ist. Ein derartiger Zusammenhang ist in der Kontrollgruppe nur für den Auslöser „Infekte“ zu finden.

Die Korrelationen, welche ausschließlich zwischen Geschwistern und nicht innerhalb der Kontrollpaare zu finden sind, beruhen mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einem großen Teil auf gemeinsamen Umweltbedingungen von Geschwisterpaaren. Beispielsweise kann Tabakrauch nur als Anfallstrigger wahrgenommen werden, wenn diesbezüglich auch eine mehr oder weniger regelmäßige Exposition stattfindet. Geschieht dies im häuslichen Milieu, so sind mit großer Wahrscheinlichkeit beide asthmatischen Kinder von einer Tabakrauchexposition betroffen.

Eine genetische Prädisposition der spezifischen Empfänglichkeit für bestimmte Anfallsauslöser ist jedoch ebenso denkbar: Sarafino und Goldfeder untersuchten monozygote und dizygoten Zwillingspaare mit Asthma hinsichtlich elf relevanter Auslöser von Anfällen (Sarafino *et al.* 1995). Signifikante Korrelationskoeffizienten konnten für beinahe alle untersuchten Auslöser sowohl bei eineiigen als auch bei zweieiigen Zwillingen gefunden werden. Für die Anfallstrigger „Atemwegsinfektionen“ und „Anstrengung“ unterschieden sich die Korrelationskoeffizienten zwischen beiden Gruppen jedoch signifikant. Aufgrund der diesbezüglich stärkeren Korrelation bei Monozygoten, stellten die Autoren die Hypothese auf, dass die Neigung, auf Atemwegsinfektionen und Anstrengung mit einem Asthmaanfall zu reagieren, genetisch determiniert sein könnte. Hierbei werden eine vermehrte Freisetzung bronchokonstriktorisch wirkender inflammatorischer Mediatoren (z.B. Acetylcholin) sowie Epithelschäden diskutiert.

Unsere Ergebnisse erlauben keine Aussage über genetische oder umweltbedingte Ursachen der beobachteten Korrelationen. Eine mögliche genetisch prädisponierte Empfänglichkeit für Anstrengung als Auslöser von Asthmaanfällen wurde jedoch bereits in Kapitel 4.3.2.2 diskutiert und kann sicherlich auch als Ursache für die diesbezügliche Korrelation bei Geschwistern in Frage kommen.

Interessanterweise ist die Korrelation hinsichtlich des Auslösers „Infekte“ auch in der Gruppe der Kontrollpaare signifikant. Daraus könnte geschlossen werden, dass die beobachtete Korrelation bei Geschwistern rein zufällig ist und möglicherweise allein dadurch zustande kommt, dass Infekte bei knapp 70% der untersuchten Kinder als Anfallstrigger benannt wurden. Ursache hierfür könnte eine virusinduzierte, unspezifische Steigerung der bronchialen Hyperreagibilität sein (siehe Kapitel 4.3.2.2). Dies steht auf

den ersten Blick im Widerspruch zu der von Sarafino und Mitarbeitern aufgestellten Hypothese, zumal der am häufigsten benannte Auslöser „Gräserpollen / Hausstaub“ innerhalb der Kontrollpaare nicht signifikant korreliert. Da es sich bei unserer Arbeit nicht um eine Zwillingsstudie handelt, ist hier wie schon erwähnt nur ein orientierender Vergleich der Ergebnisse möglich. Hinzu kommt, dass Sarafino et al. die Relevanz jedes einzelnen Auslösers auf einer Skala von 1 bis 5 bewerten ließen und diese skalierten Werte dann innerhalb der Zwillingspaare verglichen, was einen weiteren methodischen Unterschied zu unseren Berechnungen darstellt. Auch wenn die in der vorliegenden Arbeit konstruierten Kontrollpaare methodisch in Frage gestellt werden können, ist schließlich jedoch ebenso denkbar, dass auch mit den von Sarafino und Mitarbeitern verwendeten Methoden Korrelationen innerhalb nicht verwandter Kontrollpaare zu beobachten wären.

Schließlich soll noch erwähnt werden, dass einige der aufgezeigten Korrelationen auch durch „kognitive biases“ zustande kommen können: Im Gegensatz zur allergischen Sensibilisierung konnten die Auslöser von Asthmaanfällen nicht objektiv, sondern nur durch persönliche Befragung erfasst werden. Bei kleinen Kindern zählte dabei die Aussage der Eltern, insbesondere die der Mutter. Denkbar ist, dass in Familien mit zwei asthmatischen Kindern nicht jedes Einzeldetail der Erkrankung – beispielsweise ein spezifische Anfallsauslöser – durch die Eltern wahrgenommen wird und dessen Relevanz auch bei vorhandenen Unterschieden für beide Kinder gleich bewertet wird.

Wie bereits in Kapitel 4.3.2.2 diskutiert, erscheint jedoch die Einbeziehung einzelner Auslöser von Asthmaanfällen – insbesondere „Anstrengung“ – als Subphänotypen der Erkrankung in Genom-Screens sinnvoll.

4.5.3. Asthmaform und Allergische Sensibilisierung

Für ein allergisches Asthma ergeben sich bei Geschwistern und Kontrollpaaren ähnlich hohe Konkordanzraten. Diese sind mitbedingt durch die insgesamt hohe Häufigkeit der extrinsischen Asthmaform in unserer Population (80% der untersuchten Kinder weisen allergische Sensibilisierung auf). Die Konkordanzraten für intrinsisches Asthma sind in beiden Gruppen niedrig, bei Geschwistern dennoch etwas höher als bei den Kontrollpaaren, außerdem zeigt die Korrelation bei den Geschwisterpaaren Signifikanz.

Da mittlerweile auch immunologische Unterschiede zwischen intrinsischer und extrinsischer Asthmaform aufgezeigt werden konnten (*Walker 1993; Kotsimbos et al. 1997; Heinisch et al. 2001*) und von einigen Autoren zudem eine familiäre Häufung des intrinsischen Asthmas ähnlich der des extrinsischen Asthmas beschrieben wird (*Pirson et al. 1991*), ist eine genetische Determination der Asthmaform denkbar.

Allerdings wäre in diesem Zusammenhang ebenso eine Korrelation durch eine bisher fehlende oder nicht ausreichende Allergenexposition bei beiden Geschwistern möglich. Eine allergische Sensibilisierung würde sich unter Umständen erst im weiteren Verlauf entwickeln (siehe hierzu Kapitel 4.3.2.3).

Hinsichtlich der spezifischen allergischen Sensibilisierungen konnten für alle Allergene sowohl mit den Pricktest- als auch den RAST-Ergebnissen signifikante Korrelationen zwischen Geschwistern mit Asthma gefunden werden. Derartige Zusammenhänge ergaben sich bei den Kontrollpaaren nicht und scheinen daher nicht zufällig zustande zu kommen. Einige Zwillingsstudien untersuchten die Koinzidenzen spezifischer allergischer Sensibilisierungen in ähnlicher Weise: In einer Studie von Hopp et al. wurden unter anderem die Korrelationen von Pricktestergebnissen zwischen Monozygoten und Dizygoten verglichen. Ein berechneter „Gesamt-Prick-Test-Score“ (Resultate aller acht untersuchten Aeroallergene zusammengefasst) ergab eine signifikant höhere Korrelation bei eineiigen als bei zweieiigen Zwillingspaaren. Dahingegen zeigte sich beim Vergleich der Einzelallergene lediglich hinsichtlich einer Allergisierung gegenüber einer Baumpollen-Mischung eine signifikant höhere Korrelation bei Monozygoten. Bezüglich einer Sensibilisierung gegen Roggen, Katze und Hausstaub unterschieden sich die Korrelationskoeffizienten zwischen Monozygoten und Dizygoten nicht. Hieraus schließen die Autoren, dass die allgemeine Allergieneigung genetisch bedingt ist, die spezifische allergische Sensibilisierung jedoch von Umweltfaktoren abhängt (*Hopp et al. 1984*).

In Bezug auf Asthma diskordante monozygote Zwillinge unterschieden sich in einer Studie von Duffy et al. hinsichtlich elf untersuchter Aeroallergene am meisten in ihrer Sensibilisierungsrate gegenüber Hausstaubmilben, gefolgt von Katze und Kakerlake. Dagegen unterschieden sich diskordante dizygoten Zwillinge zusätzlich in Ihrer Sensibilisierungsrate gegenüber Pollen und Schimmelpilzen. Hieraus schlussfolgern die Autoren, dass eine Pollenallergie bei Asthmatikern eher Ausdruck einer unspezifischen genetisch determinierten Allergieneigung ist, wohingegen Innenraumallergene eher direkte umweltbedingte kausale Faktoren von Asthma darstellen (*Duffy et al. 1998*). Strachan et al. untersuchten neben anderen Merkmalen die Korrelationen spezifischer IgE-Antikörper gegen Katze, Gräser und D. pter. bei erwachsenen weiblichen Zwillingspaaren, eine Asthmaerkrankung war in dieser Studie als Einschlusskriterium nicht erforderlich (*Strachan et al. 2001*). Für alle Allergene ergaben sich höhere Korrelationen bei Monozygoten, auch wenn die probandenbezogenen Konkordanzraten maximal 71% erreichten. Der Unterschied zu den Konkordanzraten dizygoter Zwillinge war für Gräser und D. pter. signifikant. Die Autoren schließen daraus zwar einen genetischen Einfluss auf die spezifische allergische Sensibilisierung, halten jedoch aufgrund der beobachteten

relativ hohen Diskordanzraten zwischen genetisch identischen Individuen Umweltfaktoren und mögliche Gen-Umwelt-Interaktionen für ebenso bedeutsam.

Interessanterweise liegen unsere ermittelten Konkordanzraten für die drei untersuchten Allergene (Katze 56%, Gräser 76%, D. pter. 70%) bei gleich gewähltem Cutoff-Point von 35 kU/L deutlich über den von Strachan für dizygote Zwillinge berechneten Werten (Katze 40%, Gräser 32%, D. pter. 36%) und sind hier eher mit den Konkordanzraten für Monozygote vergleichbar (Katze 43%, Gräser 71%, D. pter. 70%). Da es sich bei unseren Geschwisterpaaren ausschließlich um zwei Kinder mit Asthma handelt, könnte diese Beobachtung zum einen durch den genetischen Zusammenhang zwischen Asthma und allergischer Sensibilisierung zustande kommen und zum anderen einen weiteren Hinweis auf die genetische Prädisposition für einzelne spezifische allergische Sensibilisierungen geben.

Die von uns beobachteten Korrelationen zwischen asthmatischen Geschwistern hinsichtlich der spezifischen allergischen Sensibilisierung kommt mit großer Wahrscheinlichkeit durch eine Kombination von genetischen und umweltbedingten Faktoren zustande. Bei ausschließlicher Betrachtung von Konkordanzraten ist auch – wie anhand der genannten Beispiele gezeigt – in Zwillingsstudien keine genaue Aussage darüber möglich, wie groß jeweils der genetische oder umweltbedingte Einfluss ist.

Wie bereits in Kapitel 4.4 erörtert, ergeben sich aus Genetik-Studien zahlreiche Hinweise auf eine genetische Beeinflussung der spezifischen Sensibilisierung durch das HLA-System und andere Kandidatengene.

4.6. VERBINDUNG ZWISCHEN KLINIK UND GENETIK / AUSBLICK

Die klinische Heterogenität des Asthma bronchiale beruht auf einem komplexen Zusammenspiel aus Umwelt und Genetik.

Einige Zusammenhänge konnten in der Vergangenheit bereits aufgeklärt werden, man denke hierbei an die positive Auswirkung einer längeren Stilldauer auf die Vermeidung der Entwicklung von Allergien bei prädisponierten Kindern (*Oddy et al. 1999; Wright et al. 1999*). Wenn es gelingt, weitere Teile dieser komplexen Interaktionen aufzudecken, wird die frühzeitige Identifizierung genetisch prädisponierter Individuen wesentlich zu einer effektiven Prävention beitragen können.

4.6.1. Klassifikation von Familien nach Subphänotypen

Die Identifizierung der für die Entwicklung von Asthma bronchiale und Allergie verantwortlichen Gene wird erschwert durch klinische und genetische Heterogenität, was die zum

Teil sehr inkonsistenten Ergebnisse bisher durchgeführter Linkage-Studien im Affected-Sib-Pair-Design erklärt (Altmüller et al. 2001; S. 936-45).

Mit der Methode der Identifizierung von Kandidatengenen konnten bereits Gene gefunden werden, welche einzelne Merkmale des Asthma bronchiale zu modifizieren scheinen. Analog konnten einige Autoren zeigen, dass auch in Kopplungsanalysen die statistische Power signifikant ansteigt, wenn anstelle einer binären Asthmadefinition einzelne quantitative und qualitative Asthmasubphänotypen berücksichtigt werden. Dabei scheint jeder Phänotyp durch mehrere Gene – teils unabhängig, teils interagierend – beeinflusst zu werden (Palmer et al. 1998; Kurz et al. 2000).

Wie bereits mehrfach erwähnt, kann aus der Korrelation bestimmter Krankheitsmerkmale zwischen einzelnen Familienmitgliedern nicht automatisch eine genetische Ursache geschlussfolgert werden. Wenn jedoch ein Merkmal genetisch bedingt ist, sollte man davon ausgehen können, dass trotz genetischer Heterogenität zumindest bei Familienmitgliedern – insbesondere Geschwistern – mit der gleichen Erkrankung *und* dem gleichen Erkrankungssubphänotyp auch die verantwortliche Genkombination gleich ist.

Einige in der vorliegenden Arbeit untersuchten Merkmale erscheinen dabei für die Einbeziehung in Genom-Screens geeignet:

Spezifische Allergische Sensibilisierung:

Alle untersuchten spezifischen Sensibilisierungen korrelierten unter Geschwistern, zudem war für den Großteil der Allergien ein elterlicher Einfluss nachweisbar, für einzelne Allergene insbesondere ein Einfluss durch den Vater.

Die in Kapitel 4.4 erwähnten und diskutierten Studien geben deutliche Hinweise auf eine genetische Beeinflussung der spezifischen allergischen Sensibilisierung, insbesondere im Zusammenhang mit dem HLA-System. Auch unterschiedliche väterliche und mütterliche Einflüsse sind hiernach denkbar. Zusätzlich sei an dieser Stelle noch eine Studie von D'Amato et al. erwähnt, in der mithilfe des affected sib pair designs eine Kopplungsanalyse hinsichtlich einer spezifischen Sensibilisierung für *Parietaria* durchgeführt wurde. Geschwisterpaare, die für eine Sensibilisierung (Pricktest, spezifisches IgE oder IgG) konkordant waren, hatten signifikant mehr identische Allele als diskordante Geschwisterpaare (D'Amato et al. 1999).

Auch in unserer Population könnten einzelne Subgruppen gebildet werden, in denen beide asthmatischen Geschwister die gleiche allergische Sensibilisierung aufweisen. Idealerweise könnte dabei zusätzlich die gleiche Sensibilisierung bei Vater oder Mutter sowie die entsprechende Allergenkonzentration im Hausstaub berücksichtigt werden.

Asthmaschweregrad:

Der Asthmaschweregrad korreliert in der vorliegenden Arbeit unter Geschwistern. Ein Polymorphismus des β -Adrenorezeptor-Gens auf Chromosom 5 konnte bereits mit dem Asthmaschweregrad in Verbindung gebracht werden. Denkbar wäre eine ausschließliche Betrachtung von Familien mit konkordantem Schweregrad der asthmatischen Geschwister und hier eine weitere Einteilung in Untergruppen anhand der 5 einzelnen Scores. Die Größe der einzelnen Subgruppen würde sich dadurch allerdings drastisch verkleinern und eine statistisch signifikante Aussage wäre relativ unwahrscheinlich (*Altmüller et al. 2001, S. 936-45*). Außerdem existiert, wie in Kapitel 4.3.1 erörtert, beim Asthma bronchiale bisher kein Goldstandard für eine retrospektive Schweregradeinteilung. Auch in unserer Einteilung bestehen möglicherweise Überschneidungen zwischen den einzelnen Schweregraden. Bei der Bildung von Subgruppen erscheint daher eine gröbere Einteilung in Familien mit Kindern mit eher schwerem und Familien mit Kindern mit eher leichtem Asthma sinnvoller (siehe Kapitel 3.6).

Idealerweise könnten gleichzeitig einzelne Merkmale, welche in der vorliegenden Arbeit klinisch mit dem Schweregrad assoziiert und möglicherweise auch genetisch gekoppelt sind, berücksichtigt werden: Beispielsweise als ausschließliche Betrachtung von Familien mit Kindern mit schwerem Asthma *und* einem frühen Symptombeginn bzw. Anstrengung als relevanten Anfallsauslöser. Allerdings müsste mit großer Wahrscheinlichkeit auch hier die Gesamtpopulation deutlich vergrößert werden.

Asthmaform:

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Konkordanzraten für die intrinsische Asthmaform sind trotz bestehender Signifikanz gering, jedoch erscheint eine ausschließliche Betrachtung der Familien mit Konkordanz für ein allergisches Asthma sinnvoll.

Neben der Berücksichtigung der genannten Subphänotypen in Genom-Screens wäre unter der Annahme, dass asthmatische Geschwister mit sehr ähnlichem klinischen Erscheinungsbild eine ähnliche Kombination an relevanten Genen aufweisen, auch eine Bildung einer Untergruppe aus Familien mit mehreren konkordanten Asthmaparametern denkbar (siehe Kapitel 3.6.3).

4.6.2. Erste Ergebnisse

In der zweiten Phase der Asthma-Familien-Genetik-Studie wurde der Genom-Scan mit 408 Mikrosatellitenmarkern auf insgesamt 201 Familien erweitert. Hierbei wurden unter anderem auch einzelne anhand der vorliegenden Arbeit definierte Subphänotypen berück-

sichtigt (Altmüller et al. 2005). Die einbezogenen Untergruppen sind in Tabelle 4.6-1 dargestellt.

Subphänotyp	Definition	Anzahl der Familien
Früher Symptomenbeginn	Auftreten erster Asthmasymptome bei Kind A innerhalb der ersten zwei und bei Kind B innerhalb der ersten vier Lebensjahre	67
Extrinsisches Asthma	Alle Kinder zeigen mindestens eine nachweisbare allergische Sensibilisierung in Prick und / oder RAST	134
D. far. Prick	Mindestens 3 Familienmitglieder zeigen eine im Pricktest nachweisbare allergische Sensibilisierung gegen D. far.	33
D. far. RAST	Mindestens 3 Familienmitglieder zeigen eine im RAST nachweisbare allergische Sensibilisierung gegen D. far.	42
Schweres Asthma	Asthmascore 4 oder 5 bei Kind A und Asthmascore 3, 4 oder 5 bei Kind B	56
Winter-Typ	Kind A zeigt ausschließlich Asthmasymptome im Winter Kind B zeigt Asthmasymptome nicht ausschließlich im Sommer	39
Sommer-Typ	Kind A zeigt ausschließlich Asthmasymptome im Sommer Kind B zeigt Asthmasymptome nicht ausschließlich im Winter	35
Deutsche Nationalität	Beide Eltern sind Deutsche	170

Tabelle 4.6-1: Im Genom-Scan der zweiten Phase der Asthma-Familien-Genetik-Studie berücksichtigte Subphänotypen.

Für einige Subphänotypen konnten dabei signifikantere Kopplungen gefunden werden als für das Merkmal „Asthma“ als binäre Variable, so für die Untergruppen mit einem frühen Symptomenbeginn, hohem Asthmaschweregrad, bevorzugt auftretenden Symptomen im Sommer und einer spezifischen allergischen Sensibilisierung gegen *D. far.*

Daher erscheint die Einbeziehung klinischer Subphänotypen in zukünftige Genom-Screens zur Verminderung der genetischen Heterogenität und zur vollständigen Identifizierung aller an Asthma beteiligten Gene erfolgversprechend.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Asthma bronchiale ist in den Industrienationen mittlerweile die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter.

Viele ätiologische, pathogenetische und epidemiologische Faktoren konnten durch zahlreiche, insbesondere in den letzten zwei Jahrzehnten durchgeführte Studien bereits aufgedeckt werden. Für andere ergeben sich jedoch – bedingt durch ein komplexes Zusammenspiel zwischen Umwelt und Genetik – immer wieder konträre und noch nicht zufriedenstellende Ergebnisse. Daher sind, vor allem unter dem Anspruch der Entwicklung effektiver Präventionsstrategien und der Verbesserung der individuellen Therapie, weitere detaillierte Untersuchungen hinsichtlich spezieller Einzelaspekte der Erkrankung und deren spezifischer familiärer Assoziationen erforderlich.

Mit dem Ziel der Identifizierung von Genen für Asthma wurden im Rahmen der Asthma-Familien-Genetik-Studie des gsf-Forschungszentrums für Umwelt und Gesundheit (Oberschleißheim, Institut für Epidemiologie) 217 Familien mit insgesamt 449 betroffenen Kindern rekrutiert. Neben den ausführlichen genetischen Untersuchungen (Kopplungsanalysen anhand eines Genomscreens mit 408 Mikrosatellitenmarkern unter Anwendung der „Affected-Sib-Pair“-Methode) wurden umfangreiche klinische Daten aller Familienmitglieder erhoben. Diese umfassten standardisierte Befragungen zu einzelnen Krankheitsmerkmalen des Asthma bronchiale sowie eine allergologische Diagnostik mit Hautpricktestung und Detektierung spezifischer Immunglobuline im Serum (RAST).

Anhand klinischer Parameter konnte ein Asthmaschweregrad erstellt werden, der mithilfe eines logistischen Regressionsmodells auf mögliche Einflüsse untersucht wurde.

Es zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen einem frühen Erkrankungsbeginn und dem Asthmaschweregrad, da der Anteil der Kinder, deren Asthmasymptome sich bereits innerhalb der ersten beiden Lebensjahre manifestiert hatten, mit steigendem Schweregrad zunimmt.

Des Weiteren steigt mit zunehmender Schwere der Erkrankung die Empfindlichkeit gegenüber zahlreichen Auslösern von Asthmaanfällen. Dies kann einer gesteigerten bronchialen Hyperreagibilität zugeschrieben werden. Möglicherweise besteht bei den Anfallstriggern „Anstrengung“ und „Atemwegsinfektionen“ zudem ein direkter pathogenetischer Zusammenhang zum Asthmaschweregrad.

Darüber hinaus wird der Asthmaschweregrad offensichtlich von einigen spezifischen allergischen Sensibilisierungen beeinflusst. Insbesondere gilt dies für die Allergene

D. pter., D. far., Katze und Altern. alt.. Wiederum nimmt hier der Anteil der betroffenen Kinder mit steigendem Asthmascore signifikant zu.

Die in der vorliegenden Arbeit aufgedeckten Assoziationen zum Schweregrad des Asthma bronchiale erlauben keine direkten kausalen Schlussfolgerungen. Die möglichen Zusammenhänge können zum einen genetisch bedingt sein, zum anderen durch Immunmodulation oder direkte Epithelschädigung zustande kommen.

Unter der Annahme, dass der Schweregrad sowohl genetisch determiniert ist als auch exogenen Einflüssen unterliegt, könnte sich die frühzeitige Identifizierung prädisponierter Individuen und darauffolgende Vermeidung relevanter Risikofaktoren – beispielsweise die effektive Reduktion der Exposition gegenüber den hier genannten Allergenen – positiv auf den individuellen Verlauf der Erkrankung auswirken. Eine Berücksichtigung des Asthmaschweregrades und der aufgezeigten möglichen Einflussfaktoren in zukünftigen genetischen und epidemiologischen Studien erscheint daher sinnvoll.

Die Untersuchung der Assoziationen zwischen Kindern und Eltern – ebenfalls durchgeführt mithilfe eines logistischen Regressionsmodells – ergab für nahezu alle untersuchten spezifischen allergischen Sensibilisierungen sowohl im Prick als auch im RAST einen signifikanten Einfluss durch zwei betroffene Eltern. Darüber hinaus zeigte sich für die Allergene D. far., Gräser und Hund ein unabhängiger väterlicher Einfluss, welcher hinsichtlich einer mütterlichen Sensibilisierung nicht gefunden wurde. Dies widerspricht Arbeiten anderer Autoren, die von einem stärkeren mütterlichen Einfluss auf die kindliche allergische Sensibilisierung ausgehen.

Eine genetische Ursache der dargestellten Zusammenhänge, basierend auf einem komplexen Vererbungsmuster, ist anzunehmen und kann zum Teil bereits durch genetische Studien belegt werden. Zur vollständigen Aufklärung dieser Vererbungsmuster sind weitere große Familien-Genetik-Studien erforderlich: Hier ist beispielsweise eine Rekrutierung von Familien denkbar, in denen zwei betroffene asthmatische Kinder zusätzlich eine bestimmte spezifische allergische Sensibilisierung aufweisen. Des Weiteren sollte ein besonderes Augenmerk auf unterschiedliche mütterliche und väterliche Einflüsse hinsichtlich bestimmter atopischer Phänotypen gelegt werden, da klinische Studien hier Hinweise auf Unterschiede geben, die in genetischen Studien jedoch noch nicht genügend untermauert werden konnten.

Die in der vorliegenden Arbeit berechneten Konkordanzraten hinsichtlich einzelner Krankheitsmerkmale bei asthmatischen Geschwistern (Asthmaschweregrad, Symptomen-

beginn, Anfallsauslöser, Asthmaform und spezifische allergische Sensibilisierung) sind insgesamt relativ gering und unterstreichen erneut die klinische und genetische Heterogenität des Asthma bronchiale. Verglichen mit nicht-verwandten Kontrollpaaren zeigen sich jedoch deutliche Korrelationen, hier sind möglicherweise wiederum komplexe Gen-Umwelt-Interaktionen ursächlich.

Die Verknüpfung einzelner hier dargestellten Ergebnisse zu klinischen Charakteristika des Asthma bronchiale mit den durchgeführten genetischen Kopplungsanalysen mit 408 Mikrosatellitenmarkern ergab für einige klinisch definierte Subphänotypen signifikantere Kopplungen als für das Merkmal „Asthma“ als binäre Variable.

Da auch in Familienstudien Genetik und Umwelt unvermeidbar koexistieren, ist zur vollständigen Aufklärung der Pathogenese des Asthma bronchiale mit allen beteiligten Genen, exogenen Risikofaktoren und Gen-Umwelt-Interaktionen eine stärkere Verknüpfung von klinischen, epidemiologischen und genetischen Untersuchungen erforderlich.

Wie die dargestellten Ergebnisse suggerieren, ist hierzu die Berücksichtigung einzelner klinischer Erkrankungsmerkmale wie Asthmaschweregrad, Symptomenbeginn, Anfallsauslöser, Asthmaform sowie die spezifische allergische Sensibilisierung erfolgversprechend.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Altmüller J, Palmer LJ, Fischer G, Scherb H, Wjst M. Genomewide scans of complex human diseases: true linkage is hard to find. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 69: 936 - 950
2. Altmüller J, Seidel C, Lee YA, Loesgen S, Bulle D, Friedrichs F, Jellouschek H, Kelber J, Keller A, Schuster A, Silbermann M, Wahlen W, Wolff P, Schlenvoigt G, Ruschendorf F, Nürnberg P, Wjst M. Phenotypic and genetic heterogeneity in a genome-wide linkage study of asthma families. *BMC. Pulm. Med.* 2005; 5: 1
3. Arshad SH, Stevens M, Hide DW. The effect of genetic and environmental factors on the prevalence of allergic disorders at the age of two years. *Clin. Exp. Allergy* 1993; 23: 504 - 511
4. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 483 - 491
5. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 538 - 543
6. Barbee RA, Lebowitz MD, Thompson HC, Burrows B. Immediate skin-test reactivity in a general population sample. *Ann. Intern. Med.* 1976; 84: 129 - 133
7. Berdel D. Die "Nationale Versorgungsleitlinie Asthma Bronchiale" - Pädiatrischer Teil -. *Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis* 2004; 2: 6 - 14
8. Bergmann KC. Spezifische Immuntherapie bei allergischem Asthma. *Pneumologie* 2003; 57: 84 - 90
9. Bernstein IL, Blessing-Moore J, Fineman S, Gutman AA, Lee RE Jr, Nicklas RA, Pearlman DS, Spector SL. Establishing practice parameters: parameters for the diagnosis and treatment of asthma. *Ann. Allergy* 1993; 71: 197 - 199
10. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 6 - 12
11. Blair H. Natural history of childhood asthma. 20-year follow-up. *Arch. Dis. Child* 1977; 52: 613 - 619
12. Boner AL, Bodini A, Piacentini GL. Environmental allergens and childhood asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28 Suppl 5: 76 - 81
13. Braback L, Kjellman NI, Sandin A, Bjorksten B. Atopy among schoolchildren in northern and southern Sweden in relation to pet ownership and early life events. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2001; 12: 4 - 10
14. Brostoff J und Hall T. Grundlagen der Immunpathologie von allergischen Reaktionen. In: „Kurzes Lehrbuch der Immunologie“, Roit IM, Brostoff J und Male DK, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York; 3., neubearbeitete Auflage 1995; Kapitel 19; S. 281 - 283
15. Brussee JE, Smit HA, van Strien RT, Corver K, Kerkhof M, Wijga AH, Aalberse RC, Postma D, Gerritsen J, Grobbee DE, de Jongste JC, Brunekreef B. Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years. *J. Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 946 - 952

16. Burney PG, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. *BMJ* 1990; 300: 1306 - 1310
17. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 954 - 960
18. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch. Dis. Child* 1989; 64: 1452 - 1456
19. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 271 - 277
20. Burrows B, Sears MR, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Relationships of bronchial responsiveness assessed by methacholine to serum IgE, lung function, symptoms, and diagnoses in 11-year-old New Zealand children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 90: 376 - 385
21. Burrows B, Sears MR, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Relations of bronchial responsiveness to allergy skin test reactivity, lung function, respiratory symptoms, and diagnoses in thirteen-year-old New Zealand children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95: 548 - 556
22. Cane RS, Ronganathan SC, McKenzie SA. What do parents of wheezy children understand by "wheeze". *Arch. Dis. Child* 2000; 82: 327 - 328
23. Chan-Yeung M, McClean PA, Sandell PR, Slutsky AS, Zamel N. Sensitization to cat without direct exposure to cats. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 762 - 765
24. Chetta A, Foresi A, Donno MD, Bertorelli G, Pesci A, Olivieri D. Airway remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of asthma. *Chest* 1997; 111: 852 - 857
25. Chinn S, Burney P, Sunyer J, Jarvis D, Luczynska C. Sensitization to individual allergens and bronchial responsiveness in the ECRHS. *European Community Respiratory Health Survey. Eur. Respir. J.* 1999; 14: 876 - 884
26. Clifford RD, Radford M, Howell JB, Holgate ST. Prevalence of respiratory symptoms among 7 and 11 year old schoolchildren and association with asthma. *Arch. Dis. Child* 1989; 64: 1118 - 1125
27. Cline MG, Dodge R, Lebowitz MD, Burrows B. Determinants of percent predicted FEV1 in current asthmatic subjects. *Chest* 1994; 106: 1089 - 1093
28. Colice GL, Burgt JV, Song J, Stampone P, Thompson PJ. Categorizing asthma severity. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 1999; 160: 1962 - 1967
29. Cooke RA, van der Veer A jr. Human sensitization. *J. Immunol.* 1916; 1: 201
30. Cookson WO. Asthma genetics. *Chest* 2002; 121: 7S - 13S
31. Cookson WO, Moffatt MF. Genetics of asthma and allergic disease. *Human Molecular Genetics* 2000; 9: 2359 - 2364
32. Cookson WO, Young RP, Sandford AJ, Moffatt MF, Shirakawa T, Sharp PA, Faux JA, Julier C, Nakumuura Y, Nakumura Y. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. *Lancet* 1992; 340: 381 - 384

33. Cools M, Van Bever HP, Weyler JJ, Stevens WJ. Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either house-dust mite or to both house-dust mite and grass pollen. *Allergy* 2000; 55: 69 - 73
34. Cypcar D, Stark J, Lemanske RF, Jr. The impact of respiratory infections on asthma. *Pediatr. Clin. North Am.* 1992; 39: 1259 - 1276
35. D'Amato M, Picardi A, Menna T, Di Somma C, Ariano R, Di Pietro A, Charron D, Maggi E, Matricardi P, Plebani A, Poto S, Testa G, Sacerdoti G, Ruffilli A. HLA-DRB1* and allergy to *Parietaria*: linkage and association analyses. *Human Immunology* 1999; 60: 1250 - 1258
36. De Marco R, Locatelli F, Cerveri I, Bugiani M, Marinoni A, Giammanco G. Incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: 228 - 235
37. Demissie K, Ernst P, Gray DK, Joseph L. Usual dietary salt intake and asthma in children: a case-control study. *Thorax* 1996; 51: 59 - 63
38. Dewar JC, Wilkinson J, Wheatley A, Thomas NS, Doull I, Morton N, Lio P, Harvey JF, Liggett SB, Holgate ST, Hall IP. The glutamine 27 beta2-adrenoceptor polymorphism is associated with elevated IgE levels in asthmatic families. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100: 261 - 265
39. Diepgen TL, Blettner M. Analysis of familial aggregation of atopic eczema and other atopic diseases by odds ratio regression models. *J. Invest Dermatol.* 1996; 106: 977 - 981
40. Dold S, Wjst M, von Mutius E, Reitmeir P, Stiepel E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch. Dis. Child* 1992; 67: 1018 - 1022
41. Donfack J, Tsalenko A, Hoki DM, Parry R, Solway J, Lester LA, Ober C. HLA-DRB1*01 alleles are associated with sensitization to cockroach allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 960 - 966
42. Doull IJ. Maternal inheritance of atopy? *Clin. Exp. Allergy* 1996; 26: 613 - 615
43. Ducharme FM. Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: systematic review of current evidence. *BMJ* 2002; 324: 1545
44. Duffy DL, Mitchell CA, Martin NG. Genetic and environmental risk factors for asthma: a cotwin-control study. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 1998; 157: 840 - 845
45. Duhme H, Weiland SK, Rudolph P, Wienke A, Kramer A, Keil U. Asthma and allergies among children in West and East Germany: a comparison between Münster and Greifswald using the ISAAC phase I protocol. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Eur. Respir. J.* 1998; 11: 840 - 847
46. Edfors-Lubs ML. Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol.* 1971; 26: 249 - 285
47. Eggleston PA. Exercise-induced asthma in children with intrinsic and extrinsic asthma. *Pediatrics* 1975; 56: 856 - 859
48. Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 1998; 53: 927 - 932
49. Frye C, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Increasing prevalence of bronchial hyperresponsiveness in three selected areas in East Germany. Bitterfeld Study Group. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 451 - 458

50. Gelber LE, Seltzer LH, Bouzoukis JK, Pollart SM, Chapman MD, Platts-Mills TA. Sensitization and exposure to indoor allergens as risk factors for asthma among patients presenting to hospital. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 573 - 578
51. Gern JE. Mechanisms of virus-induced asthma. *J. Pediatr.* 2003; 142: S9 - 13
52. Gotzsche PC, Hammarquist C, Burr M. House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis. *BMJ* 1998; 317: 1105 - 1110
53. Gustafsson PA, Kjellman NI, Bjorksten B. Family interaction and a supportive social network as salutogenic factors in childhood atopic illness. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2002; 13: 51 - 57
54. Hakonarson H, Wjst M. Current concepts on the genetics of asthma. *Curr. Opin. Pediatr.* 2001; 13: 267 - 277
55. Hall IP. The future of asthma. *BMJ* 1997; 314: 45 - 49
56. Hall IP. Genetic factors in asthma severity. *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28 Suppl 5: 16 - 20
57. Hall IP, Wheatley A, Wilding P, Liggett SB. Association of Glu 27 beta 2-adrenoceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects. *Lancet* 1995; 345: 1213 - 1214
58. Hall JG. Genomic imprinting. *Arch. Dis. Child* 1990; 65: 1013 - 1015
59. Happle R, Schnyder UW. Evidence for the Carter effect in atopy. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1982; 68: 90 - 92
60. Heinisch IV, Bizer C, Volgger W, Simon HU. Functional CD137 receptors are expressed by eosinophils from patients with IgE-mediated allergic responses but not by eosinophils from patients with non-IgE-mediated eosinophilic disorders. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 21 - 28
61. Heinrich J, Richter K, Frye C, Meyer I, Wolke G, Wjst M, Nowak D, Magnussen H, Wichmann HE. Die Europäische Studie zu Atemwegserkrankungen bei Erwachsenen (ECRHS). Bisherige Ergebnisse und der Beitrag der beiden deutschen Studienzentren. *Pneumologie* 2002; 56: 297 - 303
62. Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Bjorksten B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 611 - 617
63. Hill MR, James AL, Faux JA, Ryan G, Hopkin JM, le Souef P, Musk AW, Cookson WO. Fc(epsilon)RI-(beta) polymorphism and risk of atopy in a general population sample. *BMJ* 1995; 311: 776 - 779
64. Hizawa N, Freidhoff LR, Chiu YF, Ehrlich E, Luehr C, Anderson JL, Duffy DL, Dunston GM, Weber JL, Huang SK, Barnes KC; Marsh DG, Beaty TH. and the Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA). Genetic regulation of *Dermatophagoides pteronyssinus*-specific IgE responsiveness: a genome-wide multipoint linkage analysis in families recruited through 2 asthmatic sibs. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998a; 102: 436 - 442
65. Hizawa N, Freidhoff LR, Enunlu T, Chiu YF, Duffy DL, Schou C, Dunston GM, Beaty TH, Marsh DG, Barnes KC; Huang SK. and the Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA). Genetic influences of chromosomes 5q31-Q33 and 11q13 on specific IgE responsiveness to common inhaled allergens among African American families. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998b; 102: 449 - 453

66. Hizawa N, Collins G, Rafnar T, Huang SK, Duffy DL, Weber JL, Freidhoff LR, Ehrlich E, Marsh DG, Beaty TH, Barnes KC and the Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA). Linkage analysis of *Dermatophagoides pteronyssinus*-specific IgE responsiveness with polymorphic markers on chromosome 6p21 (HLA-D region) in Caucasian families by the transmission/ disequilibrium test. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998c; 102: 443 - 448
67. Hizawa N, Yamaguchi E, Jinushi E, Kawakami Y. A Common FCER1B gene promoter polymorphism influences total serum IgE levels in a Japanese population. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2000; 161: 906 - 909
68. Hopp RJ, Bewtra AK, Watt GD, Nair NM, Townley RG. Genetic analysis of allergic disease in twins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1984; 73: 265 - 270
69. Humbert M. Does "intrinsic" asthma exist?. *Rev. Mal. Respir.* 2000; 17: 245 - 254
70. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, Wahn U. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001; 322: 390 - 395
71. Ingram JM, Sporik R, Rose G, Honsinger R, Chapman MD, Platts-Mills TA. 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. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 96: 449 - 456
72. ISAAC. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 315 - 335
73. Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, de Marco R, Heinrich J, Jarvis D, Kuenzli N, Leynaert B, Luczynska C, Neukirch F, Svanes C, Sunyer J, Wjst M. The European Community Respiratory Health Survey: What are the main results so far? *European Community Respiratory Health Survey II. Eur. Respir. J.* 2001; 18: 598 - 611
74. Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, Carlin JB, Flander LB, Giles GG. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *BMJ* 1994; 309: 90 - 93
75. Johnson CC, Ownby DR, Peterson EL. Parental history of atopic disease and concentration of cord blood IgE. *Clin. Exp. Allergy* 1996; 26: 624 - 629
76. Kaufman HS, Frick OL. The development of allergy in infants of allergic parents: a prospective study concerning the role of heredity. *Ann. Allergy* 1976; 37: 410 - 415
77. Kelley CF, Mannino DM, Homa DM, Savage-Brown A, Holguin F. Asthma phenotypes, risk factors, and measures of severity in a national sample of US children. *Pediatrics* 2005; 115: 726 - 731
78. Kilpelainen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30: 201 - 208
79. Konig P, Godfrey S. Exercise-induced bronchial lability in monozygotic (identical) and dizygotic (nonidentical) twins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1974; 54: 280 - 287
80. Koppelman GH, Los H, Postma DS. Genetic and environment in asthma: the answer of twin studies. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 2 - 4
81. Kotsimbos AT, Humbert M, Minshall E, Durham S, Pfister R, Menz G, Tavernier J, Kay AB, Hamid Q. Upregulation of alpha GM-CSF-receptor in nonatopic asthma but not in atopic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 666 - 672

82. Kramer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1999; 353: 450 - 454
83. Kuehr J, Frischer T, Meinert R, Barth R, Schraub S, Urbanek R, Karmaus W, Forster J. Sensitization to mite Allergens is a risk factor for early and late onset of asthma and for persistence of asthmatic signs in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95: 655 - 662
84. Kuehr J, Karmaus W, Forster J, Frischer T, Hendel-Kramer A, Moseler M, Stephan V, Urbanek R, Weiss K. Sensitization to four common inhalant allergens within 302 nuclear families. *Clin. Exp. Allergy* 1993; 23: 600 - 605
85. Kulig M, Bergmann R, Edenharter G, Wahn U. Does allergy in parents depend on allergy in their children? Recall bias in parental questioning of atopic diseases. Multicenter Allergy Study Group. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000a; 105: 274 - 278
86. Kulig M, Klettke U, Wahn V, Forster J, Bauer CP, Wahn U. Development of seasonal allergic rhinitis during the first 7 years of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000b; 106: 832 - 839
87. Kurz T, Strauch K, Heinzmann A, Braun S, Jung M, Ruschendorf F, Moffatt MF, Cookson WO, Inacio F, Ruffilli A, Nordskov-Hansen G, Peltre G, Forster J, Kuehr J, Reis A, Deichmann KA. A European study on the genetics of mite sensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 925 - 932
88. Lau S. Die Entwicklung des kindlichen Asthma bronchiale unter der besonderen Berücksichtigung der Innenraumallergen-Exposition. Habilitationsschrift; Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin; 2002
89. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, Wahn U. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000; 356: 1392 - 1397
90. Lebowitz MD, Barbee R, Burrows B. Family concordance of IgE, atopy, and disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1984; 73: 259 - 264
91. Lee TH. Precipitating Factors of Asthma. *Br. Med. Bull.* 1992; 48: 169 - 178
92. Lemanske RF, Jr., Busse WW. 6. Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 502 - 519
93. Liccardi G, Cazzola M, D'Amato M, D'Amato G. Pets and cockroaches: two increasing causes of respiratory allergy in indoor environments. Characteristics of airways sensitization and prevention strategies. *Respir. Med.* 2000; 94: 1109 - 1118
94. Lindfors A, Hage-Hamsten M, Rietz H, Wickman M, Nordvall SL. Influence of interaction of environmental risk factors and sensitization in young asthmatic children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 755 - 762
95. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 1998; 158: 176 - 181
96. Loren ML, Chang KC, Chai H, Barwise G. Age of onset in a group of severely asthmatic children. *Ann. Allergy* 1978; 40: 15 - 17
97. Louis R, Lau LC, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanovic R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2000; 161: 9 - 16

98. Magnusson CG. Cord serum IgE in relation to family history and as predictor of atopic disease in early infancy. *Allergy* 1988; 43: 241 - 251
99. Marsh DG, Meyers DA, Bias WB. The epidemiology and genetics of atopic allergy. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305: 1551 - 1559
100. Martinez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics* 1992; 89: 21 - 26
101. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 133 - 138
102. Matricardi PM, Franzinelli F, Franco A, Caprio G, Murru F, Cioffi D, Ferrigno L, Palermo A, Ciccarelli N, Rosmini F. Sibship size, birth order, and atopy in 11,371 Italian young men. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: 439 - 444
103. Matsuoka S, Nakagawa R, Nakayama H, Yamashita K, Kuroda Y. Prevalence of specific allergic diseases in school children as related to parental atopy. *Pediatr. Int.* 1999; 41: 46 - 51
104. McNichol KN, Williams HB. Spectrum of asthma in children - 1, clinical and physiological components. *BMJ* 1973; 4: 7 - 12
105. Moffatt MF, Cookson WO. The genetics of specific allergy. *Monogr Allergy* 1996; 33:71-96.: 71 - 96
106. Moffatt MF, Cookson WO. The genetics of asthma. Maternal effects in atopic disease. *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28 Suppl 1: 56 - 61
107. Molina C. Chronicle of an announced death: the end of intrinsic asthma. *Bull. Acad. Natl. Med.* 1990; 174: 799 - 804
108. Morris MJ, Vaughan H, Lane DJ, Morris PJ. HLA in asthma. *Monogr Allergy* 1977; 11: 30 - 34
109. Murray AB, Ferguson AC, Morrison BJ. The frequency and severity of cat allergy vs. dog allergy in atopic children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1983; 72: 145 - 149
110. NAEPP Report (National Asthma Education Program). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: S142 - S209
111. National Heart LaBI (National Heart, Lung and Blood Institute). Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication Nr. 97-4051 A 1997
112. Nelson HS, Szeffler SJ, Jacobs J, Huss K, Shapiro G, Sternberg AL. The relationships among environmental allergen sensitization, allergen exposure, pulmonary function, and bronchial hyperresponsiveness in the childhood asthma management program. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 775 - 785
113. Nicolaides NC, Holroyd KJ, Ewart SL. Interleukin 9: a candidate gene for asthma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 1997; 94: 13175 - 13180
114. Niemeijer NR, de Monchy JG. Age-dependency of sensitization to aero-allergens in asthmatics. *Allergy* 1992; 47: 431 - 435
115. Nowak D, von Mutius E. Asthma bronchiale im Kindes- und Erwachsenenalter: Risikofaktoren, Diagnose, Standardtherapie. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2004; 129: 509 - 516

116. O'Driscoll BR, Hopkinson LC, Denning DW. Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. *BMC. Pulm. Med.* 2005; 5: 4
117. O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ, Sachs MI. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 359 - 363
118. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ, Kendall GE, Burton PR. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ* 1999; 319: 815 - 819
119. Openshaw PJ, Dean GS, Culley FJ. Links between respiratory syncytial virus bronchiolitis and childhood asthma: Clinical and Research Approaches. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003; 22: S58 - S64
120. Ostergaard PA. Non-IgE-mediated asthma in children. *Acta Paediatr. Scand.* 1985; 74: 713 - 719
121. Ostergaard PA. A prospective study on non-IgE-mediated asthma in children. *Acta Paediatr. Scand.* 1988; 77: 112 - 117
122. Palmer LJ, Daniels SE, Rye PJ, Gibson NA, Tay GK, Cookson WO, Goldblatt J, Burton PR, LeSouef PN. Linkage of chromosome 5q and 11q gene markers to asthma-associated quantitative traits in Australian children. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 1998; 158: 1825 - 1830
123. Parronchi P, De Carli M, Manetti R, Simonelli C, Sampognaro S, Piccinni MP, Macchia D, Maggi E, Del Prete G, Romagnani S. IL-4 and IFN (alpha and gamma) exert opposite regulatory effects on the development of cytolytic potential by Th1 or Th2 human T cell clones. *J. Immunol.* 1992; 149: 2977 - 2983
124. Peat JK, Tovey E, Toelle BG, Haby MM, Gray EJ, Mahmic A, Woolcock AJ. House dust mite allergens. A major risk factor for childhood asthma in Australia. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 1996; 153: 141 - 146
125. Peat JK, Woolcock AJ. Sensitivity to common allergens: relation to respiratory symptoms and bronchial hyper-responsiveness in children from three different climatic areas of Australia. *Clin. Exp. Allergy* 1991; 21: 573 - 581
126. Peroni D, Piacentini GL, Boner AL. The effects of antigen avoidance at high altitude in allergic asthmatic children. *Aci Int* 1996; 8: 151 - 154
127. Pin I, Siroux V, Cans C, Kauffmann F, Maccario J, Pison C, Dizier MH. Familial resemblance of asthma severity in the EGEA* study. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2002; 165: 185 - 189
128. Pirson F, Charpin D, Sansonetti M, Lanteaume A, Kulling G, Charpin J, Vervloet D. Is intrinsic asthma a hereditary disease? *Allergy* 1991; 46: 367 - 371
129. Platts-Mills TA. Asthma severity and prevalence: an ongoing interaction between exposure, hygiene, and lifestyle. *PLoS. Med.* 2005; 2: e34
130. Platts-Mills TA, Carter MC. Asthma and indoor exposure to allergens. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1382 - 1384
131. Platts-Mills TA, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Champman MD. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1992; 89: 1046 - 1060

132. Platts-Mills TA, Tovey E, Mitchell EB. Reduction of bronchial hyperreactivity following prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2 (8300): 675 - 678
133. Pollart SM, Chapman MD, Fiocco GP, Rose G, Platts-Mills TA. Epidemiology of acute asthma: IgE antibodies to common inhalant allergens as a risk factor for emergency room visits. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989; 83: 875 - 882
134. Poysa L. Atopy in children with and without a family history of atopy. II. Skin reactivity. *Acta Paediatr. Scand.* 1989; 78: 902 - 906
135. Rackemann FM. A working classification of asthma. *Am. J. Med.* 1947; 3: 601 - 606
136. Rance F, Dutau G. Asthma and food allergy: report of 163 pediatric cases. *Arch. Pediatr.* 2002; 9 Suppl 3: 402s - 407s
137. Regnard J. Cold and the airways. *Int. J. Sports Med.* 1992; 13 Suppl 1: S182 - S184
138. Rolinck-Werninghaus C, Wahn U, Hamelmann E. Anti-IgE therapy in allergic asthma. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4 (5): 551 - 64
139. Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: regulation of differentiation and role in protection and immunopathology. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1992; 98: 279 - 285
140. Romanet-Manent S, Charpin D, Magnan A, Lanteaume A, Vervloet D. Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference? *Allergy* 2002; 57: 607 - 613
141. Ronchi MC, Piragino C, Rosi E, Stendardi L, Tanini A, Galli G, Duranti R, Scano G. Do sputum eosinophils and ECP relate to the severity of asthma? *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1809 - 1813
142. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, Mitchell H, McNiff-Mortimer K, Lynn H, Ownby D, Malveaux F. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1356 - 1363
143. Sandford AJ, Pare PD. The genetics of asthma. The important questions. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2000; 161: S202 - S206
144. Sandford AJ, Shirakawa T, Moffatt MF, Daniels SE, Ra C, Faux JA, Young RP, Nakamura Y, Lathrop GM, Cookson WO. Localisation of atopy and beta subunit of high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on chromosome 11q. *Lancet* 1993; 341: 332 - 334
145. Sarafino EP, Dillon JM. Relationships among respiratory infections, triggers of attacks, and asthma severity in children. *J. Asthma* 1998; 35: 497 - 504
146. Sarafino EP, Goldfeder J. Genetic factors in the presence, severity, and triggers of asthma. *Arch. Dis. Child* 1995; 73: 112 - 116
147. Sarpong SB, Karrison T. Skin test reactivity to indoor allergens as a marker of asthma severity in children with asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1998; 80: 303 - 308
148. Schuetze G, Storm van's Gravesande K, Sparhold S, Frischer T, Kuehr J. Comparison between serial skin-prick tests and specific serum immunoglobulin E to mite allergens. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1999; 10: 138 - 142
149. Schwartz J, Weiss ST. Relationship of skin test reactivity to decrements in pulmonary function in children with asthma or frequent wheezing. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 1995; 152: 2176 - 2180

150. Sears MR. Evolution of asthma through childhood. *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28 Suppl 5: 82 - 89
151. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1993; 23: 941 - 948
152. Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, Silva PA. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1989; 19: 419 - 424
153. Shaheen SO. Changing patterns of childhood infection and the rise in allergic disease. *Clin. Exp. Allergy* 1995; 25: 1034 - 1037
154. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77 - 79
155. Siersted HC, Boldsen J, Hansen HS, Mostgaard G, Hyldebrandt N. Population based study of risk factors for underdiagnosis of asthma in adolescence: Odense schoolchild study. *BMJ* 1998; 316: 651 - 655
156. Silverman M, Wilson N. Wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997; 52: 936 - 937
157. Silvestri M, Oddera S, Crimi P, Rossi GA. Frequency and specific sensitization to inhalant allergens within nuclear families of children with asthma and/or rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1997; 79: 512 - 516
158. Skadhauge LR, Christensen K, Kyvik KO, Sigsgaard T. Genetic and environmental influence on asthma: a population-based study of 11,688 danish twin pairs. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 8 - 14
159. Sopo SM, Macchiaiolo M, Zorzi G, Tripodi S. Sublingual immunotherapy in asthma and rhinoconjunctivitis; systematic review of paediatric literature. *Arch. Dis. Child* 2004; 89: 620 - 624
160. Sporik R, Chapman MD, Platts-Mills TA. House dust mite exposure as a cause of asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1992; 22: 897 - 906
161. Sporik R, Ingram JM, Price W, Sussman JH, Honsinger RW, Platts-Mills TA. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 1995; 151: 1388 - 1392
162. Sporik R, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house dust mite allergen of children admitted to hospital with asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1993; 23: 740 - 746
163. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259 - 1260
164. Strachan DP, Wong HJ, Spector TD. Concordance and interrelationship of atopic diseases and markers of allergic sensitization among adult female twins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 901 - 907
165. Szalai C, Kozma GT, Nagy A, Bojszko A, Krikovszky D, Szabo T, Falus A. Polymorphism in the gene regulatory region of MCP-1 is associated with asthma susceptibility and severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 375 - 381
166. Takabayashi A, Ihara K, Sasaki Y. Childhood atopic asthma: positive association with a polymorphism of IL-4 receptor alpha gene but not with that of IL-4 promoter or Fc epsilon receptor I beta gene. *Exp Clin Immunogenet* 2000; 17: 63 - 70

167. Tan S, Hall IP, Dewar J, Dow E, Lipworth B. Association between beta 2-adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitisation in moderately severe stable asthmatics. *Lancet* 1997; 350: 995 - 999
168. Thole H, Kroegel C, Bassler D, Fessler J, Forster J, Franzen D, Geraedts M, Morike K, Schmitz M, Scholz R, Kirchner H, Ollenschlager G. Das Leitlinien-Clearingverfahren Asthma bronchiale – 2. Empfehlungen zu Eckpunkten für eine nationale Leitlinie Asthma bronchiale. *Pneumologie* 2004; 58: 165 - 175
169. Thompson PJ. Unique role of allergens and the epithelium in asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28 Suppl 5: 110 - 116
170. Togias A, Horowitz E, Joyner D, Guydon L, Malveaux F. Evaluating the factors that relate to asthma severity in adolescents. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1997; 113: 87 - 95
171. Traherne JA, Hill MR, Hysi P, D'Amato M, Broxholme J, Mott R, Moffatt MF, Cookson WO. LD mapping of maternally and non-maternally derived alleles and atopy in Fc epsilon RI-beta. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12: 2577 - 2585
172. Ulrik CS. Eosinophil count in asthma. A marker of disease activity in intrinsic and extrinsic asthma. *Ugeskr. Laeger* 1996; 158: 3612 - 3616
173. van der Veen MJ, Mulder M, Witteman AM, van Ree R, Aalberse RC, Jansen HM, van der Zee JS. False-positive skin prick test responses to commercially available dog dander extracts caused by contamination with house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 1028 - 1034
174. Virchow C. Intrinsisches Asthma. *Prax. Pneumol.* 1973; 27: 578 - 591
175. Virchow JC, Jr. Asthma bronchiale: extrinsisch, intrinsisch oder gemischtförmig? *Wien. Med. Wochenschr.* 1996; 146: 415 - 418
176. von Ehrenstein OS, von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30: 187 - 193
177. von Mutius E. The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28 Suppl 5: 45 - 49
178. von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 9 - 19
179. von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: S525 - S532
180. von Mutius E, Martinez FD, Fritsch C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 1994b; 308: 692 - 695
181. von Mutius E, Martinez FD, Fritsch C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 1994a; 149: 358 - 364
182. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, Bauer CP, Guggenmoos-Holzmann I. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 763 - 769
183. Walker C. The immunology of extrinsic and intrinsic asthma. *Agents Actions Suppl* 1993; 43: 97 - 106

184. Weiland SK, von Mutius E, Hirsch T, Duhme H, Fritzsche C, Werner B, Husing A, Stender M, Renz H, Leupold W, Keil U. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 862 - 870
185. Weiss ST, van Natta ML, Zeiger RS. Relationship between increased airway responsiveness and asthma severity in the childhood asthma management program. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2000; 162: 50 - 56
186. Wenzel SE. Factors determining the severity of asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28 Suppl 5: 119 - 125
187. Wenzel SE, Szefer SJ, Leung DYM, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 1997; 156: 737 - 743
188. Wichmann HE. Possible explanation for the different trends of asthma and allergy in East and West Germany. *Clin. Exp. Allergy* 1996; 26: 621 - 623
189. Wickens K, Pearce N, Crane J. Antibiotic use in early childhood and the development of asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29: 766 - 771
190. Witteman AM, Stapel SO, Perdok GJ, Sjamsoedin DH, Jansen HM, Aalberse RC, van der Zee JS. The relationship between RAST and skin test results in patients with asthma or rhinitis: a quantitative study with purified major allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 97: 16 - 25
191. Wittig HJ, McLaughlin ET, Leifer KL, Belloit JD. Risk factors for the development of allergic disease: analysis of 2190 patient records. *Ann. Allergy* 1978; 41: 84 - 88
192. Wjst M. Genetik von Asthma im Kindesalter. Habilitationsschrift; Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München; Institut für Epidemiologie, GSF Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg; 1998
193. Wjst M. Specific IgE - one gene fits all? German Asthma Genetics Group. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29 Suppl 4: 5 - 10
194. Wjst M. Untersucher-Handbuch Asthma-Genetik-Studie. 2000
195. Wjst M, Fischer G, Immervoll T, Jung M, Saar K, Rueschendorf F, Reis A, Ulbrecht M, Gomolka M, Weiss EH, Jaeger L, Nickel R, Richter K, Kjellman NI, Griese M, von Berg A, Gappa M, Riedel F, Boehle M, van Koningsbruggen S, Schoberth P, Szczepanski R, Dorsch W, Silbermann M, Wichmann HE. A genome-wide search for linkage to asthma. German Asthma Genetics Group. *Genomics* 1999; 58: 1 - 8
196. Woodcock A, Custovic A. ABC of allergies. Avoiding exposure to indoor allergens. *BMJ* 1998; 316: 1075 - 1078
197. Wright AL, Sherrill D, Holberg CJ, Halonen M, Martinez FD. Breast-feeding, maternal IgE, and total serum IgE in childhood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 589 - 594
198. Zimmerman B, Feanny S, Reisman J, Hak H, Rashed N, McLaughlin FJ, Levison H. Allergy in asthma. I. The dose relationship of allergy to severity of childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988a; 81: 63 - 70
199. Zimmerman B, Chambers C, Forsyth S. Allergy in asthma. II. The highly atopic infant and chronic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988b; 81: 71 - 77

7. ANHANG

1.	Dr. Böhle Prof. Dr. Heimann H. Jellouschek Dr. Kusenbach Dr. Baker	Klinik für Kinderheilkunde der medizinischen Fakultät der RWTH Aachen, Pauwelstr., 52074 Aachen
2.	Dr. F. Friedrichs Dr. Döhmen Dr. K. Zima	Praxis für Kinderheilkunde, Rathausstr. 10, 52072 Aachen-Laurensberg
3.	Dr. M. Silbermann C. Seidel G. Skiba	Praxis für Kinderheilkunde, Bundesallee 89, 12161 Berlin
4.	Dr. R. Nickel Dr. K. Beyer Prof. Dr. U. Wahn	Virchow Klinikum - Kinderklinik, Abteilung für Pneumologie und Immunologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
5.	Prof. Dr. W. Leupold Dr. Hirsch Dr. J. Kelber	Klinik für Kinder und Jugendliche, Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
6.	Prof. Dr. A. Schuster	Universitätskinderklinik Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
7.	Dr. J. Tücke Prof. Dr. Riedel	Klinik für Kinder und Jugendmedizin, St. Josef Hospital Bochum, Alexandrinenstr 5, 44791 Bochum
8.	Prof. Dr. H. Magnussen Dr. Richter Fr. Janiki	Krankenhaus Großhansdorf, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Wöhrendamm 80, 22927 Hamburg
9.	Dr. W. Rebien Dr. A. Keller	Praxis für Kinderheilkunde, Stormannplatz 8, 22415 Hamburg
10.	Dr. W. Wahlen E. Staß	Praxis für Kinderheilkunde, Talstr. 49, 66424 Homburg
11.	Dr. Y. Güsewell PD Dr. M. Gappa Prof. Dr. H. von der Hardt	Abteilung für Kinderheilkunde I, Medizinische Hochschule Hannover, Konstanty-Gutschow-Str.8, 30623 Hannover
12.	Dr. S. von Königsbruggen Dr. Rietschel	Abteilung Pulmonologie, Kinderklinik der Universität zu Köln, Joseph-Stelzmann-Straße 9, 50927 Köln
13.	Dr. P. Schoberth	Kinderkrankenhaus, Amsterdamer Str. 59, 51058 Köln
14.	M. Kjellman, M.D.	Dept of Pediatrics, University Hospital, S-58185 Linköping, Schweden
15.	PD. Dr. Griese Prof. Dr. D. Reinhardt Dr. A. Demirsoy	Kinderpoliklinik der Universität München, Pettenkoferstr. 8 a, 80336 München
16.	Prof. Dr. W. Dorsch L. Schmied	Praxis für Kinderheilkunde, Aidenbachstr. 118, 81379 München
17.	PD Dr. J. Seidenberg M. Schulze-Becking	Städtische Kinderklinik Oldenburg, Cloppenburger Str. 363, 26133 Oldenburg
18.	Dr. G. Damm Dr. Szczepanski	Kinderhospital Osnabrück, Iburger Str. 187, 49082 Osnabrück
19.	Dr. P. Wolff M. Müller	Praxis für Kinderheilkunde, Am Stadtweiher 9, 88630 Pfullendorf
20.	Dr. D. Bulle Fr. Zanutta	Praxis für Kinderheilkunde, Seestr. 43, 88214 Ravensburg
21.	Dr. A. Martin Dr. A. von Berg Prof. Dr. D. Berdel	Marienhospital Wesel, P.-Janssenstr. 8, 46483 Wesel

Tabelle 7-1: Klinische Kooperationspartner

Interview-Bogen "Proband"

Alle Felder müssen ausgefüllt werden!

P01 Datum des Interviews 19
P02 Familienname des/der Interviewers/in
<i>(Bitte in Druckbuchstaben eintragen)</i>	
P03 Fragebogennummer (FBNR) des/der Probanden/-in
P04 Familiennummer (FAMNR) des/der Probanden/-in

Bitte beginnen Sie das Interview mit: Ich möchte Ihnen jetzt einige Fragen stellen. Für die spätere Auswertung ist es wichtig, daß Sie möglichst genau antworten. Ihre Angaben in diesem Interview werden selbstverständlich vertraulich gehalten.

P05 Wann sind Sie geboren?	am 19
P06 Geschlecht des/der Probanden/in	männlich <input type="radio"/> weiblich <input type="radio"/>
P07A Haben Sie die deutsche Nationalität?	ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/>
P07B wenn nein, welche Nationalität?
<i>(Nationalität bitte in Druckbuchstaben eintragen)</i>	
P08A Wer beantwortet die Fragen ?	Proband selbstjaO neinO
P08B	Geschwister jaO neinO
P08C	Vater jaO neinO
P08D	Mutter jaO neinO
P08E	sonstige Person jaO neinO

131

Fragen zu Asthma und bronchialer Hyperreaktivität

P09A	Wurde bei Ihnen jemals Asthma <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> O von einem Arzt diagnostiziert?	nein <input type="radio"/> O weiß nicht <input type="radio"/> O
<i>Wenn ja, bitte die folgenden Fragen stellen, wenn nein weiter bei P10.</i>		
P09B	Wie häufig hatten Sie in den letzten 12 Monaten Asthma-Anfälle?	keine <input type="radio"/> O höchstens einmal pro Monat <input type="radio"/> O höchstens einmal pro Woche <input type="radio"/> O mehrmals pro Woche <input type="radio"/> O ständig <input type="radio"/> O
<i>Asthmaanfall ist akute Atemnot mit pfeifender Atmung</i>		
P09C	Wie schnell entwickelt sich meistens ein Anfall? Innerhalb von	Sekunden <input type="radio"/> O Minuten <input type="radio"/> O Stunden <input type="radio"/> O Tagen <input type="radio"/> O
P09D	Wie lange dauert meist ein Anfall?	Minuten <input type="radio"/> O Stunden <input type="radio"/> O Tage <input type="radio"/> O
P09EA	Was glauben Sie, löst bei Ihnen	Infekte <input type="radio"/> O
P09EB	Asthma-Anfälle aus?	Anstrengung <input type="radio"/> O
P09EC		Klima, Wetter <input type="radio"/> O
P09ED		Gräserpollen, Hausstaub <input type="radio"/> O
P09EE		Tierhaare <input type="radio"/> O
P09EF		Nahrungsmittel, z.B. Erdbeeren <input type="radio"/> O
P09EG		Aspirin, andere Medikamente <input type="radio"/> O
P09EH		Tabakrauch, Luftverschmutzung <input type="radio"/> O
P09EI		Stoffe am Arbeitsplatz <input type="radio"/> O
P09EJ		Stress, psychische Belastung <input type="radio"/> O
P09EK		sonstige Auslöser <input type="radio"/> O
P09EM		weiß nicht <input type="radio"/> O
P09F	Haben Sie schon einmal wegen des Asthmas Cortison-Tabletten oder Cortison-Sprays eingenommen?	ja <input type="radio"/> O nein <input type="radio"/> O
P09G	Sind Sie schon wegen Asthmas im Krankenhaus stationär behandelt worden?	ja <input type="radio"/> O nein <input type="radio"/> O
P10	Wurde bei Ihnen jemals asthmoide, spastische oder obstruktive Bronchitis von einem Arzt diagnostiziert?	ja <input type="radio"/> O nein <input type="radio"/> O weiß nicht <input type="radio"/> O

P17A Hatten sie in den letzten 12 Monaten Husten mit Auswurf?	ja nein weiß nicht	O O O							
P17B Falls ja, über mindestens 3 aufeinanderfolgende Monate?	ja nein	O O							
P18 Hatten sie in den letzten 12 Monaten nachts trockenen Husten ohne erkältet zu sein?	ja nein O weiß nicht	O O O O							
Müssen Sie in folgenden Situationen husten, zum Beispiel <i>Bitte ganze Liste vorlesen.</i>									
P19A nachts und morgens beim Aufstehen	ja	nein							
P19B bei körperl. Anstrengung, z.B. Treppensteigen, Radfahren oder Joggen	ja	nein							
P19C bei Temperaturschwankung, wenn Sie im Winter das Haus verlassen oder aus der Dusche kommen	ja	nein							
P19D während der Pollensaison im Frühjahr/Sommer	ja	nein							
P19E beim Putzen oder Staubsaugen in der Wohnung	ja	nein							
P19F bei Kontakt mit Tieren, z.B. mit Katzen oder Hunden	ja	nein							
P19G bei verschmutzter Luft, z.B. in verrauchten Räumen	ja	nein							
Falls Sie mindestens eine Frage mit ja beantwortet haben, geben Sie bitte an, in welchem Alter der Husten das erste mal und wann das letzte Mal aufgetreten ist. <i>Bitte Zahl in das entsprechende Feld eintragen: 0=nie, 1=ja</i>									
P19GA-I <i>KINDER</i>									
Alter	0-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18
P19HA-I <i>ERWACHSENE</i>									
Alter	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	60-70	>70	unklar
P20A Hatten sie in den letzten 12 Monaten eine Erkältung? (Bronchitis, Infekt der oberen Luftwege, mit oder ohne Fieber)	ja nein	O O weiß nicht							
Wenn ja, wie oft in den letzten 12 Monaten?								

P21A Hatten Sie schon einmal das Gefühl, in Ruhe nicht richtig Luft zu bekommen ohne aber erkältet zu sein?	ja nein weiß nicht	O O O							
Wenn ja, geben Sie dann bitte an, in welchem Alter diese Symptome aufgetreten sind. <i>Bitte Zahl in das entsprechende Feld eintragen: 0=nie, 1=ja</i>									
P21BA-I <i>KINDER</i>									
Alter	0-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18
P21CA-I <i>ERWACHSENE</i>									
Alter	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	60-70	>70	unklar
P22A Haben Sie schon einmal im Krankenhaus gelegen? (Entbindungen ausgenommen)	ja	O nein weiß nicht	O O O						
Wenn ja, wann und warum?									
P22BA/B	19	wegen						
P22CA/B	19	wegen						
P22DA/B	19	wegen						
<i>Bei über 3 Aufenthalten, bitte nur die letzten 3 aufführen.</i>									

Fragen zu weiteren allergischen Erkrankungen

Leiden Sie an einer der folgenden Krankheiten (<i>Liste bitte langsam vorlesen</i>):			
P23A	Heuschnupfen (Allergie auf Pollen/Staub)	ja	nein
P23B	Allergie auf Haustiere (Katzen, Hunde, Meersch., Pferde)	ja	nein
P23C	Allergie auf Insektenstiche (Bienen)	ja	nein
P23D	Allergie auf Lebensmittel oder Zusatzstoffe	ja	nein
P23E	Kontaktallergie (Heftpflaster, Nickel)	ja	nein
P23F	Medikamenten-Allergie (Penicillin)	ja	nein
P23G	Nesselsucht (Urticaria)	ja	nein

P24A	Habe Sie manchmal eine laufende oder verstopfte, juckende Nase ohne erkältet zu sein?	nein	ja O weiß nicht	O					
P24B	Haben Sie dabei auch tränende, juckende Augen?	ja	O nein weiß nicht	O					
Wenn "JA" bei P24A: Geben Sie bitte an, in welchem Alter die Symptome das erste Mal und wann das letzte Mal aufgetreten sind. Bitte Zahl in das entsprechende Feld eintragen: 0=nie, 1=ja									
P24CA-1	KINDER					
Alter	0-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18
P24DA-1	ERWACHSENE
Alter	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	60-70	>70	unklar
P25A	Hatten Sie schon einmal solche Symptome?		ja nein weiß nicht	O O O					
Bitte die Bilderserie vorlegen!									
P25B	Waren das mehrfach wiederkehrende juckende, schuppige Hautveränderungen in der Ellbeuge oder Kniekehle (Beugeneckzern*)?	ja nein	O O weiß nicht	O					
Der Schweregrad ist zunächst nicht wichtig, sondern nur ob eine der Hautveränderungen überhaupt aufgetreten ist.									
Wenn "JA" bei P25A: In welchem Alter das erste Mal und in welchem Alter sind diese Symptome das letzte Mal aufgetreten. Bitte Zahl in das entsprechende Feld eintragen 0=nie, 1=ja. Bei "NEIN" weiter mit P26									
P25BA-1	KINDER					
Alter	0-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	17-18
P25CA-1	ERWACHSENE
Alter	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	60-70	>70	unklar
* ggf. auch in Kombination mit anderen Lokalisationen									

P26A	Wurde bei Ihnen jemals die Diagnose atopisches Ekzem, Neurodermitis oder endogenes Ekzem gestellt?	ja	O nein weiß nicht	O			
Wenn "JA" bei P25A oder P26A:							
P26B	Wie häufig waren Sie deshalb beim Arzt?	nie	O gelegentlich ständig	O			
Geben Sie bitte an, welche Faktoren diese Symptome auslösen oder verschlimmern:							
P26CA	Pollen	jaO	neinO	weiß nicht O			
P26CB	Hausstaub	jaO	neinO	weiß nicht O			
P26CC	chemische Substanzen	jaO	neinO	weiß nicht O			
P26CD	Nahrungsmittel	jaO	neinO	weiß nicht O			
P26CE	Infektionen	jaO	neinO	weiß nicht O			
P26CF	Hormonelle Schwankungen	jaO	neinO	weiß nicht O			
P26CG	Stress, psychische Belastung	jaO	neinO	weiß nicht O			
P26CG	Schwitzen	jaO	neinO	weiß nicht O			
P26CG	Wetter, Klima, Kälte/Hitze	jaO	neinO	weiß nicht O			
Bitte alle Probanden (auch Kinder) fragen:							
P27A	Haben Sie/Hast Du jemals geraucht?	ja	O nein weiß nicht	O O			
P27BA-H Wenn ja, wieviele Zigaretten täglich?*							
			
			
im Alter <=10		11-15	16-20	21-30	31-40	41-50	51-60
>60							
* pro 1 Gramm Pfeifentabak 1 Zigarette eintragen, bzw. pro 1 Zigarre 3 Zigaretten eintragen							

DANKSAGUNG

Ich danke Herrn PD Dr. M. Wjst für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung und Betreuung meiner Arbeit.

Danken möchte ich ebenso Frau Dr. J. Altmüller für ihre konstruktiven Anregungen und die Durchsicht des Manuskripts.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. M. Silbermann und seinen Mitarbeiterinnen Frau M. Everett und Frau B. Lewicki für die unerlässliche Hilfe bei der Rekrutierung der Berliner Familien.

Dazu danke ich Herrn G. Fischer für seine Hilfe bei der Bewältigung der Datenmenge.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich ebenfalls für ihre geduldige Unterstützung.

Nicht zuletzt gilt mein besonderer Dank allen Kindern und ihren Familien, die bereit waren sich an dieser Studie zu beteiligen.

LEBENS LAUF

ZUR PERSON

Corinna Seidel
geboren am 22.08.1975 in Berlin
corinna.seidel@gmx.net

SCHULBILDUNG

1982 – 83 Ernst-Wildangel-Schule, Berlin-Mitte
1983 – 87 35. Oberschule, Berlin-Marzahn
1987 – 88 Alt-Schmargendorf-Grundschule, Berlin-Wilmersdorf
1988 – 95 Hildegard-Wegscheider-Oberschule, Berlin-Wilmersdorf
Abitur im Juni 1995

FREIWILLIGES SOZIALES JAHR

1995 – 96 Hôpital des Diaconesses, Paris, Frankreich

AKADEMISCHE AUSBILDUNG

10 / 1996 – 10 / 2003 Studium der Humanmedizin an der Humboldt-Universität Berlin
08 / 1998 Physikum
10 / 1999 – 06 / 2000 Studienaufenthalt an der Universität Padua, Italien
im Rahmen des Erasmus-Austauschprogrammes
08 / 1999 Erstes Staatsexamen
03 / 2002 Zweites Staatsexamen
08 / 2002 – 08 / 2003 Praktisches Jahr
Pädiatrie: Charité, Campus Virchow Klinikum, Berlin
Innere Medizin: St.-Hedwigs-Krankenhaus, Berlin
Chirurgie: Hospital Calixto Garcia, Havanna, Kuba
10 / 2003 Drittes Staatsexamen

BERUFSTÄTIGKEIT

11 / 2003 – 09 / 2004 Ärztin im Praktikum und
seit 10 / 2004 Assistenzärztin in der Kinderklinik des
Werner Forßmann Krankenhauses, Eberswalde

DISSERTATION

11 / 2000 – 07 / 2001 Befragung und klinische Untersuchung von 38 Berliner Familien
für die Asthma-Familien-Genetik-Studie
04 / 2003 – 07 / 2003 Datenauswertung am gsf-Forschungszentrum für
Umwelt und Gesundheit, Neuherberg

PUBLIKATION

Phenotypic and genetic heterogeneity in a genome-wide linkage study of asthma families.
Altmüller J, Seidel C, Lee YA, Loesgen S, Bulle D, Friedrichs F, Jellouschek H, Kelber J,
Keller A, Schuster A, Silbermann M, Wahlen W, Wolff P, Schlenvoigt G, Ruschendorf F,
Nürnberg P, Wjst M. BMC. Pulm. Med. 2005; 5: 1