Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt
Pneumologie und Immunologie
der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

HABILITATIONSSCHRIFT

Die Entwicklung des kindlichen Asthma bronchiale unter der besonderen Berücksichtigung der Innenraumallergen-Exposition

Zur Erlangung der Venia legendi für das Fach Pädiatrie

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dr. med. Susanne Lau
aus Hamburg

Dekan: Prof. Dr. J. W. Dudenhausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. D. Nowak, München

2. Prof. Dr. C. Rieger, Bochum

eingereicht: 21.05.2001
Datum der Habilitation: 29.01.2002

"Kinder neigen zu Krampfanfällen und Asthma, Krankheiten, die als göttliche Heimsuchungen betrachtet werden, und die Krankheit selbst als heilig."

Nach Hippocrates (460 - 370 AD)

Zusammenfassung

Die Prävalenz allergischer Erkrankungen und des Asthma bronchiale haben bei Kindern und Jugendlichen in den letzten 20 Jahren deutlich zugenommen. Ursächlich scheinen dafür eher veränderte Umweltfaktoren als genetische Mutationen verantwortlich zu sein. Faktoren des Lebensstils, die sich in den letzten 50 Jahren gewandelt haben, wie z. B. Abnahme von schweren Infektionserkrankungen durch Verbesserung der Hygiene und Entwicklung von Antibiotika, Adipositas und Bewegungsmangel, Abnahme der Familiengröße, veränderte Ernährungsgewohnheiten und eine Zunahme der Innenraumallergen-Konzentration durch bauliche Veränderungen kommen als potentielle Risikofaktoren in Betracht.

In einer prospektiven Geburtskohortenstudie (Multizentrische Allergiestudie MAS90) untersuchten wir relevante Expositionsfaktoren wie z. B. Milben- und Katzenallergene im Hausstaub, frühkindliche Infekte und vieles mehr in Hinblick auf die Entstehung des kindlichen Asthma bronchiale. Von den ursprünglich im Jahr 1990 rekrutierten 1314 Neugeborenen lagen uns zum Zeitpunkt 7. Geburtstag von 939 Kindern komplette Informationen vor. Die regelmäßigen Untersuchungen umfassten jährliche Interviews und Blutentnahmen zur Bestimmung von spezifischem Serum-IgE gegen Nahrungsmittel- und Inhalationsallergene und die Quantifizierung von Hausstaubmilben (Dermatophagoides)- und Katzenallergenen im Teppich- und Matratzenstaub an mehreren Zeitpunkten. Im Alter von 7 Jahren wurde bei 645 Kindern eine Lungenfunktionsuntersuchung sowie die Messung der bronchialen Überempfindlichkeit mit Hilfe der Histamin-Provokation gemessen.

Bei 10% (94 von 938) der 7-Jährigen trat eine pfeifende Atmung im Beobachtungszeitraum der letzten 12 Monate vor der Untersuchung auf, 6,1% (57 von 939) der Kinder hatten die Arztdiagnose „Asthma bronchiale“. Eine Sensibilisierung gegen Innenraumallergene war mit Asthma bronchiale und erhöhter bronchialer Empfindlichkeit assoziiert, es gab jedoch keine Beziehung zwischen der Asthmaprävalenz und der Höhe der Milben- oder Katzenallergenexposition im Hausstaub.

Unsere Ergebnisse geben keinen Anhalt für eine kausale Beziehung zwischen Innenraumallergenen und der Entwicklung des kindlichen Asthma bronchiale. Vielmehr scheinen allergische Immunantwort und die Manifestation eines Asthma bronchiale von unterschiedlichen genetischen und Umweltfaktoren beeinflusst zu werden. Die Vermeidung von Innenraumallergenen im Rahmen von Sekundär- und Tertiärprävention scheint weiterhin sinnvoll zu sein, jedoch scheint der Erfolg von Allergenreduktion im häuslichen Milieu hin-

sichtlich der Senkung der Asthmaprävalenz im Kindesalter zweifelhaft. Beim allergisches Asthma bronchiale als Th2-Erkrankung des Immunsystems scheinen insbesondere immunmodulatorische Faktoren wie frühkindliche Infektionen bzw. hoher Endotoxinexposition oder anderen Faktoren, die Gen-Umweltinteraktion und Suszeptibilität des Individuums beeinflussen, von Bedeutung zu sein.

Schlagwörter:

Asthma bronchiale, Kindesalter, Milben- und Katzenallergene im Hausstaub, Prävention

Abstract

Epidemiological surveys indicate that there has been a notable increase in the prevalence of both asthma and other allergic symptoms in children and young adults. Since it seems unlikely that genetic factors contribute to the rising trend, environmental factors might play a major part in the development of childhood asthma. Several potential determinants have been proposed, such as lack of severe and repeated infections, obesity and lack of physical exercise, decreased family size, changing dietary habits, and increase of indoor allergen exposure.

In a prospective birth-cohort study, we assessed the relevance of different exposures like mite and cat allergen exposure and early infectious diseases for the development of childhood asthma up to the age of 7 years. Of 1314 newborn infants enrolled in five German cities in 1990, follow-up data at age 7 years were available for 939 children. Assessments included repeated measurements of specific IgE to food and inhalant allergens, measurement of indoor allergen exposure at 6 months, 18 months, and 3 years of age, and yearly interviews by a paediatrician. At age 7 years, pulmonary function was tested and bronchial hyper-responsiveness was measured in 645 children. At age 7, the prevalence of wheezing in the past 12 months was 10 % (94 of 938), and 6.1 % (57 of 939) parents reported a doctor`s diagnosis of asthma in their children. Sensitization to indoor allergens was associated with asthma, wheeze, and increased bronchial hyper-responsiveness. However, no relation between early indoor allergen exposure and the prevalence of asthma, wheeze, and bronchial-hyperresponsiveness was seen.

Our data do not support the hypothesis that exposure to environmental allergen causes asthma in childhood, but rather the induction of specific IgE responses and the development of childhood asthma are determined by independent factors. Indoor allergen avoidance is recommendable as first line of treatment in secondary and tertiary prevention, however, conclusions should be drawn with caution about the possible effect of primary prevention measures. As allergic asthma seems to be a Th2-disease, immunomodulating factors like early childhood infections and LPS-exposure or other factors influencing gene-environment interaction and individual susceptibility seem to be relevant for the development of childhood asthma.

Keywords:

childhood asthma, mite and cat exposure, sensitization, prevention

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG 1

1.1 Asthma bronchiale 1

1.1.1 Definition und Einteilung 1

1.1.2 Epidemiologie 2

1.1.3 Virale Infekte der Luftwege und ihre Bedeutung für die obstruktive Bronchitis bei Kleinkindern 5

1.1.4 Bedeutung der Atopie für das Asthma bronchiale 6

1.1.5 Genetische Einflüsse 7

1.1.6 Pathophysiologie 8

1.2 Allergene 9

1.2.1 Allergenquellen 11

1.2.1.1 Pollen 11

1.2.1.2 Allergene tierischen Ursprungs 11

1.2.1.3 Hausstaub 13

1.2.1.4 Hausstaubmilben 13

1.2.1.5 Pilzprodukte 15

1.2.1.6 Nahrungsmittel 15

1.2.1.7 Andere Allergenquellen 16

1.2.2 Molekulare Charakterisierung von Allergenen 16

1.2.2.1 Biochemische Charakterisierung 16

1.2.2.2 Majorallergene 18

1.2.2.3 Molekularbiologie und Immunantwort am Beispiel von Milbenallergenen 19

1.2.2.4 Allergennachweis in der Umwelt - Immunologische Testverfahren 21

1.3 Allergenelimination 22

1.4 Gesundheitsökonomische Aspekte des Asthma bronchiale 24

1.5 Die Multizentrische Allergiestudie (MAS-90) 25

2 EIGENE ARBEITEN - FRAGESTELLUNG 26

2.1 Quantifizierung von Innenraum-Allergenen 26

2.2 Epidemiologische Untersuchungen zur Entstehung des kindlichen Asthma bronchiale 26

2.3 Präventionsstudien zur Milbenallergenreduktion 27

3 RELEVANTE ORIGINALARBEITEN 28

3.1 Quantifizierung von Innenraumallergenen und Determinanten der Exposition 28

3.2 Beziehung zwischen spezifischer Sensibilierung und Allergenexposition 29

3.3 Beziehung zwischen Asthma bronchiale, bronchialer Hyperreaktivität und Innenraumallergenexposition 30

3.4 Asthma, Sensibilisierung und frühkindliche Infektionen 31

3.5 Prävalenz und Determinanten der Atopie im Kindesalter 32

3.6 Allergenelimination als Prävention 33

3.6.1 Erfolg von Allergeneliminierenden Maßnahmen hinsichtlich der Reduktion der Innenraumallergenen 33

3.6.2 Klinische Auswirkungen von Innenraumallergenreduktion hinsichtlich bronchialer und kutaner Entzündung bei Asthma bronchiale und atopischem Ekzem 33

4 DISKUSSION 34

4.1 Quantifizierung von Innenraumallergenen im deutschen Raum 34

4.2 Einflussfaktoren der Innenraumallergenexposition 36

4.3 Beziehung zwischen spezifischer Sensibilisierung und Allergenexposition 38

4.4 Beziehung zwischen Asthma bronchiale, bronchialer Hyperreaktivität, Infekten und Innenraumallergenexposition 41

4.5 Allergenelimination und Prävention 49

5 ZUSAMMENFASSUNG 55

6 LITERATUR 59

7 ABKÜRZUNGEN 87

8 TERMINOLOGIE 89

9 DANKSAGUNG 90

1 Einleitung

1.1 Asthma bronchiale

1.1.1 Definition und Einteilung

Das Asthma bronchiale ist die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter. 80% der kindlichen Asthmatiker haben bereits in den ersten 5 Lebensjahren asthmatische Beschwerden. Der Verlauf, das klinische Bild, Pathogenese und Prognose sind auch im Kindesalter sehr heterogen und unterscheiden sich vom Asthma bronchiale des Erwachsenen. Hinter dem Begriff "Asthma" verbergen sich verschiedene Krankheitsentitäten und Phänotypen. Eine Definition des Asthmas, nicht zuletzt auch um die Vergleichbarkeit zwischen international erhobenen epidemiologischen Daten zu erzielen, gestaltet sich schwierig. 1997 veröffentlichte das amerikanische National Heart, Lung and Blood Institute seine von einer Expertenkommision erarbeiteten Richtlinien zur Diagnose und Behandlung des Asthma bronchiale. Die Definition lautet: *Asthma ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, bei der zahlreiche Zellen und Zellelemente eine Rolle spielen, insbesondere Mastzellen, Eosinophile, Lymphozyten, Neutrophile und Epithelzellen. Bei entsprechend reaktionsbereiten Menschen führt diese Entzündung zu rezidivierenden Episoden mit Giemen, Atemnot, Engegefühl in der Brust und Husten, insbesondere nachts und in den frühen Morgenstunden. Diese Episoden sind üblicherweise von einer ausgedehnten, aber variablen Atemwegsobstruktion begleitet, die oft reversibel ist, entweder spontan oder als Folge einer Behandlung. Die Entzündung bewirkt außerdem eine begleitende Erhöhung einer bestehenden bronchialen Hyperreaktivität gegenüber einer Reihe verschiedener Stimuli* (National Heart, Lung and Blood Institute 1997).

Die Einteilung des Asthma bronchiale ist nach pathogenetischen (intrinsic versus extrinsic Asthma) oder aber auch nach klinischen den Schweregrad betreffenden Gesichtspunkten möglich. Obwohl im Kindesalter die extrinsisch-atopische Genese des Asthmas am häufigsten ist, kommt es auf dem Boden der allergischen Entzündung, die die bronchiale Hyperreaktivität erhöht, auch zu Bronchokonstriktionen, die durch nichtatopische Faktoren ausgelöst werden können. Trotz einer Atopie besteht bei Kindern somit nahezu immer eine Asthmamischform. Die Atopie im Kindesalter ist zwar stark mit einem Asthmaausbruch assoziiert, jedoch müssen primäre anatomisch-strukturelle Besonderheiten prädisponierend für ein Asthma vorliegen, damit eine Inhalationssensibilisierung zu einem Asthma bronchiale führt. Dies wird gestützt durch Untersuchungen an Säuglingen und Kleinkindern, die bereits vor Manifestation eines Asthma bronchiale verringerte

Flusswerte und eine erhöhte bronchiale Empfindlichkeit bei Lungenfunktionsuntersuchungen aufwiesen (Stick 1996, Martinez 1988, Clarke 1995). Daher ist eher anzunehmen, dass eine asthmatische Reaktion genetisch determiniert ist und lediglich Asthmaanfälle durch Sensibilisierung und allergische Entzündung getriggert werden. Dies wird jedoch auch hinsichtlich der Bedeutung von Innenraumallergenen für die Genese des Asthma bronchiale im Kindesalter kontrovers diskutiert (Peat 1999, Pearce 2000).

Klinisch ist eine Einteilung des Asthma bronchiale in Schweregrade wie etwa leicht, mittelschwer und schwer sinnvoll. Die Definition hängt im Wesentlichen von der Anzahl der Anfälle und dem Medikationsbedarf ab (Wahn 1999, Warner JO 1998).

1.1.2 Epidemiologie

Zahlreiche Querschnitts- und Longitudinalstudien wurden durchgeführt, um die Prävalenz und Inzidenz allergischer Krankheiten in unterschiedlichen Populationen zu studieren und Hypothesen für Kausalbeziehungen zu generieren. Auch wenn es aufgrund unterschiedlicher Krankheitsdefinition und Erhebungsinstrumente schwankende Angaben zur Häufigkeit des Asthma bronchiale gibt, scheint unbestritten die Prävalenz atopischer Erkrankungen und insbesondere des Asthma bronchiale in westlichen Industrienationen seit Mitte der 60er Jahre zugenommen zu haben (Burr 1989, Yunginger 1992). So berichtet Burr, dass in Südwales die Lebenszeitprävalenz von Asthma bei 12-Jährigen 1973 bei 6% und 1988 bei 12% lag, während die Häufigkeit von aktuellen asthmatischen Beschwerden zum Zeitpunkt der Befragung von 4% auf 9% anstieg. Ein ähnlicher Anstieg wurde auch hinsichtlich der Lebenszeitprävalenz für die allergische Rhinokonjunktivitis (9% versus 15%) und das atopische Ekzem (5% versus 16%) verzeichnet (Abb. 1).

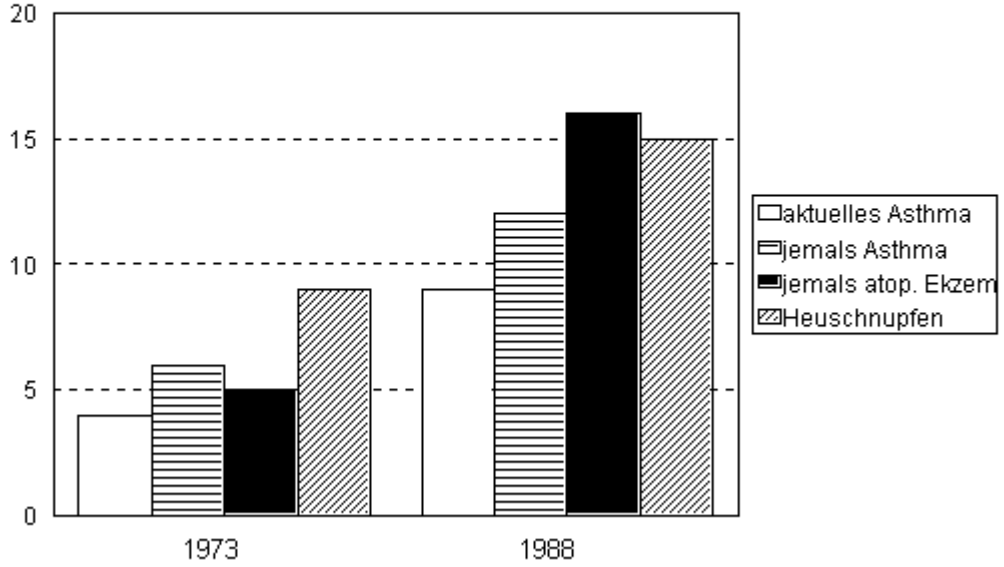

Abb. 1: Asthmaprävalenz bei 12-jährigen Kindern in South Wales, UK (Burr 1989)

Da der genetische Pool sich innerhalb von 1-2 Generationen nicht ändert, müssen wohl eher Umweltfaktoren bzw. veränderte Faktoren des Lebensstils dazu beigetragen haben, dass die Suszeptibilität an Atopie und Asthma zu erkranken gestiegen ist. In den letzten 10 Jahren wurden verschiedene Mechanismen und Determinanten diskutiert: Mangel an schweren und häufigen Infektionen (Shirakawa 1997, Shaheen 1996) und steigende Hygiene (Matricardi 1997), Adipositas und Mangel an körperlicher Bewegung (Shaheen 1999), abnehmende Geschwisterzahl (von Mutius 1994a, Strachan 1989, Rona 1999, Jarvis 1997), sich ändernde Ernährungsgewohnheiten z. B. hinsichtlich von Fettsäuren (Weiland 1999a, Hodge 1997) u. v. a..

Die These, dass die Zunahme von Asthma bronchiale und atopischen Erkrankungen durch eine veränderte Lebensweise bedingt sein könnte, wird durch die Beobachtung gestützt, dass nach der deutschen Wiedervereinigung die Asthma- und Heuschnupfenprävalenz in den neuen Bundesländern deutlich unter den Prävalenzraten der alten Bundesländern lag (Nowak 1996). Für Kinder ergaben sich 1992 Prävalenzraten von 3,9% für Asthma und 2,7% für Heuschnupfen in den neuen Bundesländern versus 5,9% und 8,6% in den alten Bundesländern (OR 1,5 bzw. 3,4; $p<0,0001$; von Mutius 1994b). In einer 1999 veröffentlichten bevölkerungsbezogenen Untersuchung aus Deutschland bei 9 bis 11-jährigen Schulkindern ergab sich eine Asthmaprävalenz von

7,9% in Dresden und 10,3% in München (Weiland 1999b). Bei 5 bis 7-jährigen Kindern dieser Studie lag die Asthmaprävalenz in München bei 10%, in Dresden bei 5,8% und in Leipzig bei 7,5%.

Die aufgrund verschiedener Studien geschätzte Mortalität an Asthma bronchiale beträgt etwa 1%. In Deutschland muss jährlich mit etwa 15 Asthma-Todesfällen bei Kindern und Jugendlichen zwischen 0 und 15 Jahren gerechnet werden.

Die beste internationale Vergleichbarkeit gewährt die "ISAAC-Studie" (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood 1998), wobei in 155 Zentren in der ganzen Welt Daten hinsichtlich der Prävalenz von Asthma bronchiale, allergischer Rhinokonjunktivitis und atopischem Ekzem bei 9 bis 11-jährigen und 13 bis 14-jährigen Kindern mit Hilfe von standardisierten Fragebögen bzw. Videointerviews erhoben wurden (Asher 1995). In Australien, Neuseeland und England wurden Asthma-Prävalenzraten von über 25% beobachtet (Abb. 2). In diesen Regionen ist die Hausstaubmilbenexposition sehr hoch, so dass eine ursächliche Beziehung zwischen Hausstaubmilbenexposition und Zunahme der Asthmaprävalenz von Jennifer Peat vermutet wird (Peat 1999, 1991). Da Personen westlicher Länder sich vor allem in Innenräumen aufhalten, scheint die Expositionsdauer zugenommen zu haben. Es gibt Spekulationen, dass die Halbierung der Innenraumallergenkonzentrationen auch die Asthmaprävalenz halbieren würde (Peat 1996).

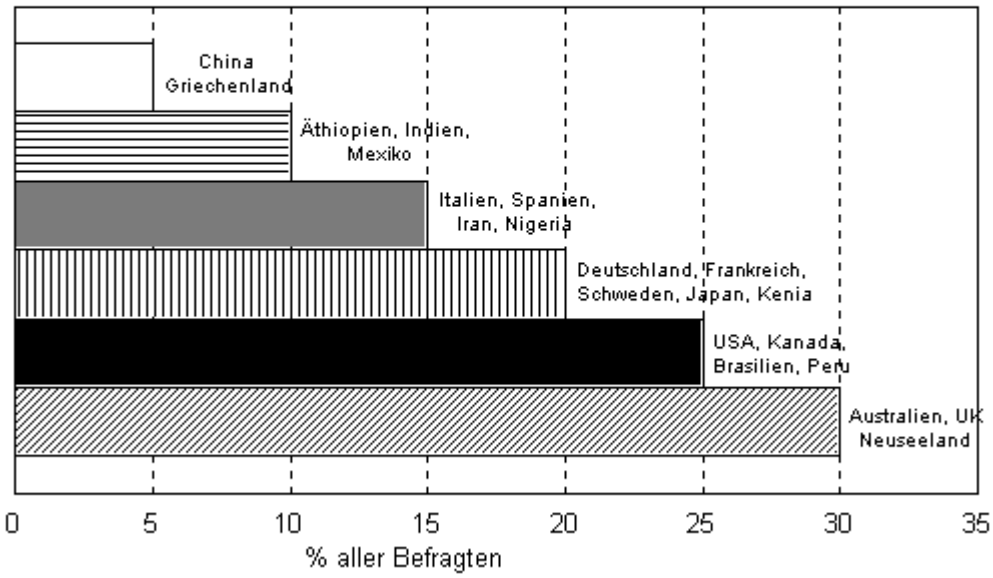

Abb. 2: Prävalenz von aktuellem Asthma in der ISAAC Studie (Lancet 1998)

Auch wurde Tabakrauchexposition immer wieder ursächlich mit erhöhtem allergischen Sensibilisierungsrisiko und Asthma in Verbindung gebracht (Strachan 1998, Neuspiel 1989, Martinez 1992, Kulig 1999, Frischer 1992, Ronchett 1992, Young 1991).

1.1.3 Virale Infekte der Luftwege und ihre Bedeutung für die obstruktive Bronchitis bei Kleinkindern

Im Verlauf von Atemwegsinfekten kann es bei Kindern jeder Altersstufe zu asthmatischen oder obstruktiven Symptomen kommen. Insbesondere Säuglinge neigen zu obstruktiven Bronchitiden aufgrund der anatomischen Besonderheiten. Atemwege sind kurz und eng im Säuglingsalter. Da der Atemwegswiderstand sich umgekehrt proportional zur 4. Potenz des Radius der Atemwege verhält ($R_{aw}=1/r^4$; Hagen-Poiseuille-Gesetz), wirkt sich eine Verkleinerung des Bronchiallumens etwa durch einen Bronchialmuskelspasmus, ein Schleimhautödem oder eine Verstopfung des Bronchius durch Schleim in der frühen Kindheit wesentlich stärker aus als bei Erwachsenen. Im Säuglingsalter führen meist virale Infekte der oberen und unteren Atemwege (Parainfluenza-, Adeno-, Rhino-, Respiratory-Syncytialvirus) zu einer obstruktiven Bronchitis, die vor allem durch exspiratorisches Giemen und Brummen imponiert und im angloamerikanischen Raum auch "wheezy bronchitis" genannt wird. Nur ein Teil der Kinder, die in früher Kindheit infektassoziiert obstruktive Atemwegsbeschwerden aufweisen, werden im Schulalter ein Asthma bronchiale entwickeln. In einer amerikanischen Studie, in die ursprünglich 1246 Neugeborene aufgenommen waren, zeigten etwa 60% der Kinder, die in den ersten 3 Lebensjahren pfeifende Atembeschwerden hatten, keine Beschwerden mehr im 6. Lebensjahr. 13,7% der 1246 Kinder zeigten sowohl in den ersten 3 Lebensjahren als auch mit 6 Jahren obstruktive Atembeschwerden und werden als "persistent wheezers" bezeichnet (Martinez 1995).

Welche Rolle Virusinfektionen, die mit einer obstruktiven Bronchitis im Säuglings- und Kleinkindalter assoziiert sind, bei der Entstehung des Asthma bronchiale spielen, wird kontrovers diskutiert. Einerseits kann eine Virusinfektion zu einer Epithelschädigung führen, die eine bronchiale Hyperreaktivität auslösen bzw. verstärken kann. Auch wird die Induktion der IgE-Synthese (Forster 1996) bzw. ein erhöhtes Risiko für obstruktive Atemwegserkrankungen in der ersten Lebensdekade nach RSV-Infektionen berichtet (Stein 1999). Hinsichtlich Asthma bronchiale in der 2. Lebensdekade stellen RSV-Infektionen der frühen Kindheit kein erhöhtes Risiko mehr dar. Andererseits können Infekte bzw. bestimmte mikrobielle Stimuli zu einer Reifung des Immunsystems führen,

die mit einem erniedrigten Risiko für die Manifestation eines Asthmas einhergehen können (Martinez 1999).

Eine asthmatische Veranlagung scheint die Empfänglichkeit für Pseudokrupp und Atemwegsinfekte mit "asthmatoiden" Viren zu erhöhen (Castro-Rodriguez 2001).

1.1.4 Bedeutung der Atopie für das Asthma bronchiale

Das allergische Asthma bronchiale gehört wie das atopische Ekzem und die allergische Rhinikonjunktivitis zu den atopischen Erkrankungen. Das atopische Ekzem ist in der Regel die früheste Manifestation der Atopie mit einem Inzidenzgipfel im ersten und zweiten Lebensjahr. Das Asthma bronchiale tritt typischerweise gehäuft zwischen dem 3. und 10. Lebensjahr auf (Wahn 2000). In den ersten 2 Lebensjahren finden wir vorwiegend Nahrungsmittelsensibilisierungen bei Atopikern, ab dem 3. Lebensjahr dann auch zunehmend Sensibilisierungen gegen Inhalationsallergene (Kulig 1999a, Rowntree 1985).

Die Atopie, das heißt die Fähigkeit IgE-Antikörper gegen Umweltallergene zu bilden, ist einer der stärksten Einflussfaktoren für die Entstehung eines Asthma bronchiale. Man nimmt an, dass eine Inhalationssensibilisierung das Risiko, an Asthma zu erkranken, um 10-20fach erhöht (Peat 1999). Obwohl Asthma und Atopie interagieren, sind beide Begriffe voneinander abzugrenzen. Obwohl ca. 25% der Kinder und jungen Erwachsenen in den westlichen Industrienationen atopisch sind, entwickelt auch in Ländern mit einer hohen Atopieprävalenz (England, Australien, Neuseeland) nur 1 von 5 Atopikern chronisches Asthma bronchiale. In der Gruppe der schweren Asthmatiker schwindet der Einfluss des Atopiestatus (Pearce 1999).

70-80% der kindlichen Asthmatiker weist eine Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene auf, wobei die Hausstaubmilbensensibilisierung eine besondere Bedeutung hat und mit ganzjährigen Beschwerden assoziiert ist, sogar in Ländern mit niedriger Hausstaubmilbenbelastung (Wickman 1993, Kühr 1995, Platts-Mills 2000).

Atopisch zu reagieren, d. h. die Fähigkeit spezifisches IgE gegen Antigene bzw. Allergene zu bilden, die normalerweise toleriert werden, ist ein Phänomen der Th1/Th2 Imbalanz in Richtung lymphozytärer Th2-Immunantwort, wobei via IL-4, IL-13, IL-5 produzierender Lymphozyten und einer erniedrigten Interferon gamma Produktion sowie IL-12-Produktion der Switch der B-Zellen in Richtung IgE-Produktion induziert wird (Matsui 2000, Jujo

1992, Tang 1995, Vercelli 1990, Nurse 1997). Diese Immundeviation passiert möglicherweise schon in utero bzw. im ersten Lebensjahr (Jones 1998, Prescott 1998, 1999).

1.1.5 Genetische Einflüsse

Asthma wie auch andere allergische Erkrankungen unterliegen einem starken genetischen Einfluss. Eine Studie mit 11688 dänischen Zwillingspaaren zeigt, dass 73% der Empfänglichkeit für Asthma genetisch bedingt sei und ein beträchtlicher Umwelteinfluss bestehe (Skadhauge 1999). Man spricht auch von "gene-environment-interaction", wobei krankmachende Umweltfaktoren beispielsweise die Penetranz eines Gens variieren bzw. nur bei entsprechender genetischer Suszeptibilität wirken können (Holgate 1999, Sengler 2001). Abgesehen von der familiären Häufung von Atopie scheint es auch eine endorganspezifische Vererbung zu geben. Das Asthma bronchiale der Eltern ist der stärkste Risikofaktor für die Entstehung des kindlichen Asthma bronchiale, wobei der genetische Einfluss der Mutter stärker ist als der des Vaters (Litonjua 1998). Ähnliches gilt für die Vererbung des atopischen Ekzems.

Verschiedene genetische Untersuchungsmethoden wie Kandidatengen- und Kopplungs- aber auch ganze Genomuntersuchungen werden und wurden in verschiedenen Populationen angewandt. Je nach Phänotyp und Ethnizität ergeben sich jedoch sehr unterschiedliche Befunde und Assoziationen. Speziell für die Atopie und IgE-Produktion ergaben sich Hinweise auf Kandidatengene, wie beispielsweise den Polymorphismus -589, der eine C zu T Substitution in der Promotorregion auf Chromosom 5q31-33 bewirkt (Marsh 1994) und damit eine erhöhte Transkription von IL-4 sowie eine vermehrte IgE-Produktion. Auch auf Chromosom 11 sind in Regionen, die für den hochaffinen IgE-Rezeptor codieren, (Cookson 1989) als auch in der Promotorregion des Gens für CC16 Polymorphismen bei Atopikern bzw. Patienten mit bronchialer Hyperreaktivität beschrieben. CC16 (Clara cell specific 16-kd protein) ist ein anti-inflammatorisches Protein, das in den Epithelien der Atemwege sowie des Urogenitaltrakts sezerniert wird. Kinder, die homozygot für den Polymorphismus A38G waren, wiesen einen erniedrigten CC16 Serumspiegel und ein 7fach erhöhtes Risiko für ein Asthma bronchiale auf (Laing 1998). In anderen Studien konnte diese Beziehung bisher nicht bestätigt werden. So scheint ein Problem genetischer Studien u. a. zu sein, dass Negativassoziationen ehemals beschriebener potentiell funktioneller Polymorphismen nicht publiziert werden.

Neuere Untersuchungen suggerieren einen protektiven Effekt von frühkindlicher hoher Exposition gegenüber LPS (Lipopolysaccharide) aus gramnegativen Bakterien hinsichtlich der Entwicklung atopischer Erkrankungen (Gereda 2000, von Mutius 2000). Die Bindung von LPS an CD14 auf Monozyten und Makrophagen induziert einen Anstieg der IL-12-Produktion, die wiederum die Differenzierung von Th0-Lymphozyten zu Th1-Lymphozyten fördert. Eine funktionelle Mutation im CD14 Promotor wurde beschrieben und war mit einer Downregulierung des zirkulierenden IgE assoziiert und könnte eine Veränderung des Th1/Th2-Gleichgewichts erklären (Baldini 1999). Da Bauernkinder höheren Endotoxinspiegeln bedingt durch Viehwirtschaft ausgesetzt sind (von Mutius 2000), könnte dies ein pathophysiologischer Erklärungsansatz für die Beobachtung sein, dass Kinder von in der Viehwirtschaft tätigen Eltern seltener an atopischen Erkrankungen leiden als andere (von Ehrenstein 2000, Braun-Fahrländer 1999). Leider konnte bisher keine Assoziation des oben erwähnten Polymorphismus weder mit einem veränderten Sensibilisierungsrisiko, niedrigen oder hohen Serum-IgE-Spiegeln oder erniedrigtem bzw. erhöhtem Risiko für atopische Phänotypen in der MAS-Kohorte gezeigt werden.

Die Annahme, dass veränderte Umweltbedingungen die Suszeptibilität eines Individuums hinsichtlich atopischer Erkrankung bzw. die Penetranz von Genen fördern können, werden durch die Beobachtung unterstützt, dass Immigranten mit zunehmender Adaptation an das Einwanderungsland sich auch den dortigen Atopieprävalenzen annähern bzw. bei Konservierung des Lebensstils des Herkunftslandes weiterhin sich deutlich unterscheiden hinsichtlich allergischer Erkrankungen (Kabesch 1999, Grüber 2000).

1.1.6 Pathophysiologie

Die Leitsymptome des Asthma bronchiale sind ein exspiratorisches Giemen und Brummen, eine exspiratorische Dyspnoe und/oder Husten. Die Symptome werden bedingt durch eine Einengung des Bronchialsystems, an der in unterschiedlichem Maße ein Spasmus der Bronchialmuskulatur (Slott 1995), eine ödematöse Schwellung der Schleimhaut (Wiggs 1992) und eine Schleimdyskrinie, d. h. vermehrte Produktion eines viskösen Schleims, beteiligt sind. Beim Bronchialspasmus führt eine Zunahme des freien intrazellulären Kalziums über einen transmembranären Kalziumeinstrom oder eine Freisetzung aus den Speicherpools (endoplasmatisches Retikulum, Zellmembran) zu einer Kontraktion der Bronchialmuskelzelle. Als maßgebliche Effektorzelle für die Entstehung und Aufrechterhaltung der chronisch-entzündlichen Manifestation in den Bronchien werden Lymphozyten, Mastzellen, vor allem aber Eosinophile und gelegentlich auch neutrophile

Granulozyten betrachtet (Bousquet 1990, Corrigan 1991, Bradley 1991, Foresi 1997, Pizzichini 1997). Diese Zellen haben diverse Interaktionen und setzten eine Reihe von Mediatoren frei als Botenstoffe für andere Zellpopulationen. So ist beispielsweise das Eosinophile kationische Protein (ECP) im Serum prädiktiv für die Schwere eines Asthmas bzw. eine eventuelle Spätreaktion nach bronchialer Provokation (Ronchi 1997).

Die asthmatische Entzündungsreaktion lässt sich in 3 Phasen einteilen:

- Sofortreaktion (Sekunden bis 30 Minuten nach Allergenkontakt oder unspezifischem Stimuli, Freisetzung von präformierten und neugebildeten Mediatoren aus Mastzellen, Makrophagen, Thrombozyten)
- Spätreaktion (24-48 Stunden nach Allergenkontakt oder Provokation, Influx von Monozyten, eosinophilen und neutrophilen Leukozyten und Lymphozyten)
- Chronische Entzündungsreaktion (Persistenz des Entzündungsreizes; chronische Zellinfiltration mit "Remodeling" (Chetta 1997) d. h. typischen bronchialen Veränderungen wie Basalmembranverdickung, Proliferation von Fibroblasten, Kollagenablagerungen in der subepithelialen Lamina reticularis (Cokugras 2001) Muskelhyperplasie, Mukushypersekretion, Epitheldestruktion (Jeffery 1991, Ollerenshaw 1992, Pizzichini 1997).

Charakteristisch für das Asthma bronchiale ist die bronchiale Hyperreaktivität, die genetisch bedingt auftritt, aber auch durch die chronische Entzündung entsteht bzw. verstärkt wird (Chetta 1996, Crimi 1998, Bradley 1991). Sie ist gekennzeichnet durch eine gesteigerte Reaktionsbereitschaft der Bronchien auf exogene und endogene Stimuli und korreliert mit dem Schweregrad des Asthmas sowie mit dem Therapieniveau (Woolcock 1987). Kleine Kinder weisen naturgemäß eine höhere bronchiale Empfindlichkeit gegenüber unspezifischen Stimuli auf als Erwachsene (Niggemann 2001).

1.2 Allergene

Jedes Individuum wird in seinem Leben stetig mit erheblichen Mengen verschiedener artfremder ("nicht-selbst") Antigene konfrontiert, ohne dass die ausgelöste Immunantwort krank macht. Die Antigene erreichen den menschlichen Organismus bzw. die Mukosa durch die Atemwege, den Verdauungstrakt oder auch die Haut. Antigene, die beim Menschen eine IgE-vermittelte Immunantwort und eine lokale oder systemische anaphylaktische Reaktion auszulösen vermögen, nennen wir *Allergene*. Ca. 10-15% der Menschen werden bei entsprechender genetisch determinierter atopischer Prädisposition gegen

Umweltallergene sensibilisiert, bilden spezifisches IgE und entwickeln allergische Krankheitserscheinnungen wie Asthma bronchiale, Rhinokonjunktivitis, atopische Dermatitis und Urticaria. Eine Typ I-Sensibilisierung (nach Coombs und Gell) mit klinischer Reaktion nennen wir *Allergie.*

Wir kennen Inhalationsallergene (Tab. 1), deren Quellen Pflanzen wie Bäume, Gräser, Getreide und Kräuter sind bzw. Tierepithelien, Hausstaubmilben, Schimmelpilze u. v. a.. Andererseits gibt es die Nahrungsmittelallergene, Insektengiftallergene, Nahrungsmittelzusatzstoffe wie Konservierungs- und Farbstoffe, aber auch Medikamente wie das Penicilloyl, das als Hapten durch Bindung beispielsweise an Albumin im menschlichen Körper zum Allergen werden kann. Als typisches Kontaktallergen kennen wir z. B. Chrom- und Nickelverbindungen, die eine Typ-IV-Reaktion hervorrufen können (Wahn 1999).

Warum bestimmte Glykoproteine bevorzugt vom Körper als Allergene erkannt werden, ist nicht vollständig geklärt. Man vermutet u. a. HLA-D-Assoziationen. Das Allergenspektrum variiert gemäß der individuellen Vegetations- und Lebensbedingungen einer geografischen Region. In Gegenden, wo ein spezifisches Allergen wie beispielsweise das Bla g 2 der Küchenschabe Blatella germanica nicht vorkommt (wie z. B. in Berlin), wird man auch keine Patienten finden, die gegen dieses Allergen sensibilisiert sind. Erst der Allergenkontakt macht eine Sensibilisierung möglich. Mittlerweile gibt es erste Daten, die die Möglichkeit einer in utero-Sensibilisierung suggerieren (Warner JO 2000, Szépfalusi 2000).

Tab. 1: Wichtige Inhalationsallergene in Deutschland

Frühblüher	**Gräser/ Getreide**	**Kräuter**	**Tier-epithelien**	**Hausstaub-milbe**	**Schimmel-pilze**
Hasel, Erle, Birke, Weide	Lieschgras, Ruchgras, Roggen bzw. Getreide	Spitzwegerich, Beifuß	Katze, Hund, Pferd etc.	Dermatophagoides pteronyssinus/farinae	Cladosporium herbarum, Alternaria tenuis (saisonal beide), Penicillum notatum

1.2.1 Allergenquellen

1.2.1.1 Pollen

Pollen sind in weiten Regionen der Welt als Auslöser der allergischen Rhinokonjunktivitis aber auch des saisonalen Asthma bronchiale bekannt. Besondere Bedeutung haben Pollen von Gräsern und Getreiden, gegenüber denen sich das Immunsystem des Menschen in hohem Maße kreuzreaktiv verhält, d. h. in verschiedenen Pollen sind Allergene vorhanden, die eine identische IgE-Antikörpergruppe sensibilisierter Menschen binden (Valenta 1991, Matthiesen 1991). Unter Baumpollen haben in unseren Breiten Frühblüher (Birke, Erle, Hasel, Weide) die größte klinische Relevanz. Einzelne ihrer Allergene kreuzreagieren miteinander. Ausdruck einer Kreuzreaktivität ist auch die Unverträglichkeit von Birkenpollen-Allergikern gegenüber bestimmten Obstsorten (z. B. Äpfel oder Steinobst). Neben den erwähnten Pollen spielen auch Pollen verschiedener Unkräuter (Wegerich, Beifuß etc.) schon im Kindesalter eine Rolle.

Profiline, eine Familie konservierter Proteine mit Molekulargewicht zwischen 12 und 15 kd, sind in eukaryonten Zellen omnipräsent und stellen bedeutende Allergene in Pollen und pflanzlichen Nahrungsmitteln dar (Valenta 1992). Die Profilinallergie ist gekennzeichnet durch die Möglichkeit der Sensibilisierung gegen nahezu jedes pflanzliches Lebensmittel bzw. jede Pollenart und ein außerordentlich breit gefächertes Muster der Kreuzreaktivität (van Ree 1993, 1995). Profiline können sehr schwere Typ-I-Reaktionen auslösen. Ein Teil der serologisch oder im Hauttest feststellbaren Profilinsensibilisierungen sind klinisch nicht aktuell. Profiline können als Mediator der Kommunikation zwischen Zellmembran und Zytoskelett angesehen werden (Valenta 1993).

1.2.1.2 Allergene tierischen Ursprungs

Tierhautschuppen und Tierhaare als Träger von Speichelproteinen (z. B. Fel d 1 der Katze) sind potente Allergene, die aufgrund der Bindung an kleinste Schwebepartikel von ca. 5 µm Durchmesser und kleiner sehr lange in der Raumluft verbleiben und dort nur schlecht zu eliminieren sind (de Blay 1991a, b, 1998, Luczynska 1990, Woodfolk 1992, Custovic 1997). Sie können auch an Textilien haften und in andere Wohnungen oder öffentliche Gebäude (Schule z. B.) getragen werden (Munir 1993a, 1995a, D'Amato 1997, Almqvist 1999). Unter den Tierallergenen scheint das Fel d 1 der Katze das potenteste zu

sein, das nicht nur in Speichel- sondern auch in anderen Drüsen produziert wird (Dornelas de Andrede 1996). Die Menge an produziertem Allergen ist intraindividuell verschieden und scheint Geschlechtshormon-abhängig zu sein. Kater produzieren mehr Allergen als weibliche Tiere (Zielonica 1994).

Fel d 1 ist ein Heterodimer, Kette 1 mit 70 Aminosäuren und Kette 2 mit 90 bzw. 92 Aminosäuren (Schou 1993). 90% aller Katzenallergiker weisen IgE-Antikörper gegen Fel d 1 auf, was ungefähr 50% der IgE-Antikörper gegen Katzenallergene ausmacht. Die Absorption von Fel d 1 aus einem Katzenextrakt reduziert ca. 60-95% der Allergenität eines Katzenhaar-Extraktes (Schou 1993, de Groot 1988). T-Zellstudien wurden durchgeführt, um T-Zell-aktivierende Peptide des Fel d 1 für eine Hyposensibilisierungsbehandlung zu entwickeln. Klinische Studien mit dieser Vakzine mussten aufgrund der gravierenden Nebenwirkungen abgebrochen werden (Norman 1996).

Sensibilisierungen gegen Katzenallergene werden schon am ersten Geburtstag im Serum nachgewiesen (Wahn 1997), was oft erst Jahre später klinisch symptomatisch wird. Die Allergenexposition im ersten Lebensjahr scheint bei diesem Inhalationsallergen wie auch beim Hausstaubmilbenallergen von besonderer Bedeutung zu sein für atopisch prädisponierte Individuen.

Die Allergene Can f 1 und Can f 2 des Hundes sind identifiziert und kloniert und scheinen immunologisch etwas weniger potent zu sein als Fel d 1. Ca. 70% des gegen Hundeepithelien und -haare gebildeten IgE ist gegen Can f 1 und 23% gegen Can f 2 gerichtet (de Groot 1991). Auch Serum oder Urin von Tieren wie beispielsweise Mäusen und Ratten enthalten Allergene, die an kleinste Partikel binden und oft bei berufsbedingtem Kontakt Sensibilisierungen auslösen können (Lieutier-Colas 2001, Platts-Mills 1986a).

In 30-60% der deutschen Haushalte werden Haustiere gehalten, daher ist die Exposition gegenüber Tierallergenen fast ubiquitär (Lau 1992, Custovic 1996b).

Die Sensibilisierung gegen Küchenschaben wie beispielsweise Blatella germanica spielt in den USA und Südamerika eine bedeutende Rolle, da ihre Allergene dort in großen Mengen vorkommen (Sporik 1999). In Deutschland werden kaum Sensibilisierungen gefunden, da das Allergen Bla g 2 (Arruda 1995) entweder selten (Hirsch 2000) oder gar nicht nachgewiesen wird (Berliner Daten).

1.2.1.3 Hausstaub

Von den hier aufgeführten Allergenquellen ist Hausstaub mit Abstand die heterogenste Mischung von Substanzen, die tierischer und pflanzlicher Herkunft sein können. Eine "Allergie gegenüber Hausstaub" sollte daher unbedingt näher definiert werden, insbesondere wenn eine Hyposensibilisierung erwogen wird. Eine Hyposensibilisierungsbehandlung mit "Hausstaub" ist heute obsolet.

1.2.1.4 Hausstaubmilben

In den sechziger Jahren wurden die Hausstaubmilben der Spezies Dermatophagoides als Verursacher der Hausstauballergie von Voorhorst und Spieksma identifiziert (Voorhorst 1967). Wir kennen Dermatophagoides pteronyssinus, farinae und microceras (Bronswijk 1971, Arlian 1978). Im Kindesalter finden wir bei 60-80% der in Mitteleuropa und in den USA lebenden Asthmatiker eine Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben der Spezies Dermatophagoides (Warner JO 1987). In Australien, wo aufgrund günstiger klimatischer Bedingungen eine besonders hohe Milbenallergendichte zu verzeichnen ist, wurde in einigen Regionen parallel zur steigenden Milbenallergenexposition und Sensibilisierung gegen Dermatophagoides (Tab. 2) steigende Asthmaprävalenzen bei Erwachsenen und Kindern beobachtet (Peat 1995, 1996, Turner 1988, Dowse 1985).

Tab. 2: Beziehung zwischen Hausstaubmilben-Exposition und Sensibilisierung in New South Wales, Australien

	Mittelwert Der p 1 (Mikrogramm/g)	Prävalenz einer Hausstaub-milbensensibilisierung
Broken Hill	0,7	12%
Wagga	2	20%
Moree	9	25%
Sydney	25	32%
Belmont	40	30%
Lismore	60	29%

Nach Peat et al., Am J Respir Crit Care Med 1996

In tropischen Gegenden spielt auch Blomia tropicalis eine bedeutende Rolle (Arruda 1997, Fernandez-Caldas 1993). Des weiteren gibt es nicht nur bei der Landbevölkerung Sensibilisierungen gegen Euroglyphus maynei und Vorratsmilben wie Acarus siro, Lepidophagus destructor, Glycophagus domesticus, Tyrophagus putrescentiae und Blomia tjibodas, deren Allergene partielle Kreuzreaktivität aufweisen können (van Hage-Hamsten 1985, Iversen 1990).

Perenniale asthmatische Beschwerden sind sehr häufig mit einer Milbensensibilisierung assoziiert (Platts-Mills 2000).

In Mitteleuropa und den USA finden wir oft eine beträchtliche Exposition gegenüber Milbenallergen, vorzugsweise in Matratzen, Teppichen und Polstermöbeln (Tovey 1981b, Cloosterman 1999), aber auch an Arbeitsplätzen und öffentlichen Gebäuden mit Teppichböden wie z. B. Schulen sind Allergene der Hausstaubmilbe Dermatophagoides zu finden (Dybendal 1994, Friedman 1991, Wickens 1997). Hausstaubmilben benötigen zum Wachstum Temperaturen um 24° C und eine relative Luftfeuchtigkeit von 70-80% (Arlian 1977, 1978). Diese Bedingungen findet die Milbe in unseren gut isolierten Wohnungen sehr häufig sogar ganzjährig vor, die sogenannte "Niedrig-Energie-Bauweise" führt zur Verminderung der Luftaustauschrate und Erhöhung der Luftfeuchtigkeit in den Wohnungen. Dies hat dazu geführt, dass sogar in skandinavischen Wohnungen, wo ursprünglich Milben aufgrund des kühlen Klimas nicht gut gediehen, die Hausstaubmilbenbelastung in Innenräumen zunahm (Korsgaard 1983b, Munir 1997, Wickman 1991, 1993). In einigen Regionen der Welt finden wir einen saisonalen Anstieg der Milbenpopulationen im Spätsommer und Herbst (Platts-Mills 1987). Parallel dazu kann es bei Asthmatikern zum Anstieg der bronchialen Empfindlichkeit kommen (van der Heide 1994).

Dermatophagoides farinae ist gegenüber einer Absenkung der Feuchtigkeit in der Umgebung resistenter als Dermatophagoides pteronyssinus (Arlian 1977, 1978, van Bronswijk 1971, Korsgaard 1983a).

Bei entsprechender Bewegung im Raum werden Milbenallergene nur für kurze Zeit in die Luft gewirbelt. Da sie an gößere Staubpartikel geheftet sind (>10 μm Durchmesser), sedimentieren sie schnell (Swanson 1998, de Blay 1991).

1.2.1.5 Pilzprodukte

Die Zahl der Pilzarten in unserer Umwelt wird auf über 100000 geschätzt. Obwohl die meisten dieser Pilze Sporen produzieren, die über den Luftweg transportiert werden, sind nur 10-20 Pilzarten als Allergieauslöser bekannt. Die Sporen von Schimmelpilzen sind ähnlich wie Pollen in der Lage, allergische Symptome der Atemwege auszulösen (D`Amato 1995). Unter ihnen kommen in Deutschland aber auch andernorts Alternaria tenuis und Cladosporium herbarium als Vertreter der extramuralen Schimmelpilze besondere klinische Bedeutung zu (Chinn 1998, Halonen 1997). Ihre Sporen erreichen im Sommer Spitzenkonzentrationen. In gemäßigten Klimazonen ist die Luft im Winter praktisch sporenfrei, wodurch Pilzallergien manchmal eine saisonale Charakteristik haben können. Hingegen stellen Penicillum notatum, Aspergillus fumigatus und Mucor racemosus ganzjährig zu findende Schimmelpilze dar, die wahrscheinlich vorwiegend intramural wachsen. Ihr Wachstum ist mit hoher Innenraumfeuchtigkeit assoziiert. Pilzsporen stellen besonders komplexe Allergen-Mischungen dar, die bis zu 30 Allergene enthalten können (D`Amato 1995). Die Inhalation von Pilzsporen kann nicht nur IgE-vermittelte (Typ-I), sondern auch Immunkomplex-vermittelte (Typ-III) Allergien auslösen, wie z. B. durch Aspergillus fumigatus, dessen Majorallergen Asp f 1 isoliert und charkterisiert ist (Sporik 1993).

1.2.1.6 Nahrungsmittel

Die für das frühe Kindesalter wichtigsten Nahrungsmittelallergene finden wir in der Kuhmilch und im Hühnerei (Sampson 1985). Weiterhin bedeutsam sind Nüsse, insbesondere Erdnüsse, häufig assoziiert mit Anaphylaxie, Fisch und Soja, in Einzelfällen auch andere Nahrungsquellen. Nahrungsmittelallergien finden wir besonders oft bei Patienten mit atopischer Dermatitis in den ersten vier Lebensjahren. Nur ca. 25% der Nahrungsmittelsensibilisierungen dieser Patientengruppe sind klinisch relevant (Bock 1990). Eine Nahrungsmittelallergie als Trigger für ein Asthma bronchiale ist im späteren Kindesalter eher selten anzutreffen.

1.2.1.7 Andere Allergenquellen

In den letzten Jahren hat die Sensibilisierung gegen Latex zunehmend an Bedeutung gewonnen. Besonders gefährdet sind Personen, die in medizinischen Berufen arbeiten (Handschuhe), aber auch Kinder mit Spina bifida oder angeborenen Fehlbildungen des Harntrakts, d. h. solche, die gehäuft medizinischen Eingriffen ausgesetzt oder mit latexhaltigen Kathetern in Kontakt kommen (Buck 2000, Ylitalo 1997, Chen 1997).

1.2.2 Molekulare Charakterisierung von Allergenen

1.2.2.1 Biochemische Charakterisierung

Allergene sind Proteine bzw. Glykoproteine mit einem Molekulargewicht im Allgemeinen zwischen 5 und 70 kd, es sind allerdings auch Allergene höherer und niedrigerer Molekulargewichte beschrieben (Lind 1988). Die untere Grenze des Molekulargewichtes ist begründet dadurch, dass ein Molekül eine bestimmte strukturelle Komplexität haben muss, um immunogen zu sein. Das obere Limit erklärt sich dadurch, dass sehr große Moleküle die Mukosabarriere nicht überwinden können.

In den vergangenen 15 Jahren sind Allergene isoliert, biochemisch und molekulargenetisch charakterisiert worden (Lind 1979, 1985, 1986a, Tovey 1989, Heyman 1989, Morgenstern 1991, Arruda 1995, Chua 1988, Dilworth 1991, Trudinger 1991). Von vielen Allergenen kennen wir Aminosäuresequenz und Genstruktur, so dass Allergene auch kloniert werden können. Wir kennen z. T. die Epitope, an die humanes IgE bindet, so wie die T-Zellepitope, die zur Stimulierung von T-Helferzellen führen.

Die Isolierung und Charakterisierung der verschiedenen Allergene erfolgte auf unterschiedliche Art und Weise. Zuerst versuchte man, die Proteine nach Molekulargewicht mit SDS-Gelelektrophorese oder Gelfiltration bzw. nach isoelektrischem Punkt (Isoelektrische Fokussierung) aus wässrigen Allergenextrakten aufzutrennen (Lind 1988). Eine weitere Methode, um insbesondere die biologische Relevanz der isolierten Proteine abschätzen zu können, ist die gekreuzte Radioimmunelektrophorese, in der im ersten Schritt Proteine zweidimensional in einem elektrischen Feld aufgetrennt und dann in einem zweiten Schritt mit Patientenserum mit spezifischen IgE-Antikörpern gegen die Proteinquelle und in einem dritten Schritt mit radioaktiv markiertem Anti-IgE inkubiert werden. Nach ca.

10-tägiger Exposition auf einem Röntgenfilm kann man anhand der Schwärzung die für eine Sensibilisierung relevanten Allergene erkennen. Unterschiede in Abhängigkeit vom Patienten gemäß individueller Sensibilisierung kommen vor, so dass man am besten mit einem gepoolten Allergikerserum arbeitet. Eine weitere Möglichkeit der Allergenidentifikation ist die Herstellung von Antikörperseren nach Immunisierung von Versuchstieren bzw. die Herstellung monoklonaler Antikörper (Chapmann 1989, Lind 1986b).

Alle potentiellen Allergene besitzen nicht die gleiche allergene Potenz für eine Sensibilisierung, obwohl es klare Hinweise gibt, dass Allergenexposition und Sensibilisierungsgrad miteinander korrelieren. Die Immunantwort von atopischen Patienten auf ein Allergengemisch zeigt eine große Individualität bezüglich Intensität und Spezifität. Jedes Antigen, das IgE bindet, ist ein allergenes Molekül.

Mittlerweile bedient man sich molekularbiologischer Methoden, um Allergene bzw. ihre DNA zu sequenzieren und Allergene rekombinant herzustellen (Chapman 2000).

Jedes isolierte Allergen besitzt verschiedene z. T. spezies-spezifische Epitope, das heißt Erkennungsstellen für das Immunsystem, in diesem Fall für IgE-Antikörper, aber auch für T-Zellen. Die Epitope können durch die Reihenfolge bestimmter Aminosäuren (Sequenzepitope) aber auch durch die räumliche Faltung, der Tertiärstruktur (Konformationsepitope) gebildet werden. Hitzebehandlung, enzymatische Spaltung oder Inkubaktion mit organischen Substanzen ändern die Allergenität eines Proteins. Von Seiten der molekularen Charakterisierung ist bisher unklar geblieben, wieso bestimmte Proteine vorzugsweise die Produktion von IgE-Antikörpern hervorrufen und dadurch eine allergische Reaktion provozieren können. Es konnte in größeren Kollektiven eine Assoziation zwischen HLA-D-Loci und beispielsweise Sensibilisierung gegen das Majorallergen von Ambrosie ("Ragweed") nachgewiesen werden (Marsh 1982). Auch scheint die Fähigkeit, große Mengen IgE zu produzieren ("high IgE-responder"), mit einem Gen des Chromosom 12 assoziiert zu sein, zumindest in bestimmten Populationen (Nickel 1997b). Es sei darauf hingewiesen, dass gerade in genetischen Studien bei multifaktoriellen Zusammenhängen wie beim atopischen Formenkreis angetroffen sich populationsabhängig unterschiedliche Ergebnisse hervorbringen lassen.

1.2.2.2 Majorallergene

Majorallergene nennt man jene Allergene, gegen die mindestens 50% der Patienten mit Sensibilisierung gegen die Allergenquelle mindestens 10% ihres spezifischen IgE gebildet haben. Im Gegensatz dazu stehen die Minor-Allergene. Die einzelnen Allergene stehen im nativen Protein in einem bestimmten Mengenverhältnis zueinander, was bei der Herstellung von Standard- bzw. Hyposensibilisierungsextrakten berücksichtigt werden muss.

Tab. 3: Wichtige Majorallergene

Allergenquelle	**Majorallergen**
Birke (Betula verrucosa)	Bet v 1
Katze (Felis domesticus)	Fel d 1
Hund (Canis familiaris)	Can f 1
Hausstaubmilbe (Dermatophagoides pteronyssinus und farinae)	Der p 1 und Der f 1, Milbe Gruppe 2

In Tabelle 3 sind einige Majorallergene aus der Gruppe der Inhalationsallergene aufgeführt, wobei die von der WHO vorgeschlagene Nomenklatur verwendet wird (King 1994). Die Allergene sind mit den ersten Buchstaben (die ersten drei des Nomens und der erste des dazugehörigen Adjektivs) des lateinischen Namens abgekürzt und arabisch durchnummeriert.

Viele Majorallergene zeigen bezüglich ihres isoelektrischen Punktes eine gewisse Heterogenität. Die chemische Grundlage dafür ist genetischer Polymorphismus, d. h.

- gewisse Aminosäuren können ausgetauscht sein,
- Desaminierung von Asparagin oder Glutamin,
- Unterschiede der Glykosylierung (Chua 1988, Thomas 1997).

Die meisten Majorallergene sind Glykoproteine. Der Kohlehydratanteil schwankt im Allgemeinen zwischen 2% und 10-15% (bei Cla h 2 aus Cladosporium herbarum sogar bis 80%).

Die Entfernung der Kohlehydrate (z. B. auch bei in E. coli rekombinant hergestellten Allergenen) kann die Immunogenität und Bindung mit bestimmten Antikörpern verändern. Die meisten IgE-bindenden Epitope bleiben jedoch unverändert. Im Gegensatz dazu steht der Effekt von proteindenaturierenden Substanzen. Die Empfindlichkeit der einzelnen allergenen Proteine gegenüber einem physikalischen oder chemischen Agens hängt von den das Molekül stabilisierenden Kräften ab. Besonders Moleküle mit komplexer Quartärstruktur (Amb a 1, Fel d 1) verlieren zum größten Teil ihre Allergenität, wenn sie in Untereinheiten dissoziieren. Dies geschieht z. B. auch nach Proteinauftrennung per SDS-PAGE, welche unter denaturierenden Bedingungen stattfindet. Der Transfer auf Nitrozellulose (Immunoblot) kann das Protein zumindest partiell renaturieren.

Es gibt auch unterschiedliche Empfindlichkeiten gegenüber extremen pH-Werten und erhöhter Temperatur. Der p 1 z. B. erfährt eine irreversible Denaturierung bei einem pH-Wert von 3, während Der p 2 und das Katzenallergen Fel d 1 längere Zeit bei einem pH-Wert von 2-2,5 bestehen kann. Hitzelabile Antigene wie z. B. Asp f 1 (Aspergillus fumigatus) und Der p 1 werden rasch bei 56° C zerstört, während Fel d 1, Der p 2 und Bet v 1 (Birke) bei Temperaturen um 100° C 15-30 Minuten erhalten bleiben (Lind 1988).

Ähnliche Unterschiede kann man bezüglich der Empfindlichkeit verschiedener Allergene gegenüber proteolytischen Enzymen beobachten. Graspollen wie Lol p 1 und Amb a 5 werden schnell durch Trypsin und Chymotrypsin abgebaut, während das Graspollenallergen Amb a 1 und das Pferdeantigen Equ c 2 sowie das Hausstaubmilbenantigen Der p 1 relativ trypsin-resistente Proteine darstellen.

1.2.2.3 Molekularbiologie und Immunantwort am Beispiel von Milbenallergenen

Für die Hausstaubmilben Dermatophagoides pteronyssinus und farinae wurden bisher jeweils 11 Allergene identifiziert (Der 1-10, Gruppe 14) (Platts-Mills 1997, Chapman 2000).

Die Gruppe 1 Allergene der Hausstaubmilbe Dermatophagoides pteronyssinus und D. farinae, Der p 1 und Der f 1, werden vor allem mit Fäzes ausgeschieden (Tovey 1981a), haben ein Molekulargewicht von 24 kd und entsprechen einer Cysteinprotease des Verdauungssystems (Chua 1988). Gruppe 2 Allergene Der p 2 und Der f 2 haben ein Molekulargewicht von 14 kd und werden vorwiegend im Körper der Milben gefunden. Ihre Funktion ist noch nicht geklärt, evtl. stammen sie aus Fortpflanzungsorganen (Thomas 1995).

80% der milbensensibilisierten Patienten haben IgE-Antikörper gegen diese beiden Allergengruppen. Molekularbiologische Untersuchungen zeigen in der Aminosäuresequenz eine 78% Homologie zwischen Gruppe 1 Allergenen beider Milbenspezies und 88% Homologie zwischen Gruppe 2 Allergenen (Stewart 1986, Heymann 1989). Die N-terminale Aminosäuresequenz der Gruppe 3 Allergene (Serinprotease) zeigt eine 75%ige Homologie. Daher werden große Mengen kreuzreagierender IgE-Antikörper, die sowohl mit Epitopen auf Der p 1 bzw. Der f 1 reagieren, von allergischen Patienten gebildet. Ähnliche Kreuzreaktivität gilt für IgE-Antikörper gegen Der p 2 bzw. Der f 2, aber auch für Der p 5 und Blo t 5 (von Blomia tropicalis), zwischen den Gruppe 5 Allergenen dieser beider Spezies besteht eine ca. 40%ige Homologie (Arruda 1992, 1997).

Ungefähr 50% der Seren von milbensensibilisierten Patienten reagieren gegen Der p 7 (Shen 1995), auch gibt es häufig IgE-Antworten gegen Der p 6 (Chymotrypsin) oder Der p 9 (Kolllagenolytische Serinprotease) (King 1996), jedoch nach den Definitionskriterien für Majorallergene, würden nur Gruppe 1 und 2 Allergene der Hausstaubmilbe Dermatophagoides als Majorallergene betrachtet werden (Platts-Mills 1997). Gegen sie ist ca. 80% des milbenspezifischen IgE gerichtet (Meyer 1994).

Wird Der p 1 rekombinant in dem Bakterium Escherichia coli exprimiert, reagieren nur noch ca. 40% der humanen IgE-Antikörper, die das native Der p 1 erkennen, mit dem rekombinanten Molekül. Rekombinantes Der p 2 hingegen behält fast seine komplette Immun-Reaktivität für monoklonale und humane IgE-Antikörper, woraus geschlossen werden muss, dass die Glykosylierung des Proteins für die Epitope von Der p 1 eine entscheidende Rolle, aber für die Epitope von Der p 2 eine untergeordnete Rolle spielen (Tovey 1989, Platts-Mills 1992). Viele Probleme hinsichtlich der Tertiärstruktur rekombinanter Proteine können durch Expression in eukaryonten Systemen (z. B. Hefe oder Baculovirus) überwunden werden (Chapman 2000).

Studien zur T-Zellerkennung von Milbenallergenen haben Proliferation, Epitop-Spezifität und Phänotypen der Zellen von Atopikern und Nicht-Atopikern verglichen. Häufig wurden PBMC (Polymorphe mononukleäre Zellen des Blutes), T-Zelllinien und Klone verwandt, um Oberflächenmarker und Zytokinmuster zu untersuchen. Lymphozyten von Milbenallergikern proliferieren in der Regel gleich gut nach Stimulation mit Der p 1 und Der p 2 (O`Brien 1992, 1994). Einige Labors haben Peptide von Der p 1 und Der p 2 identifiziert, die eine T-Zellproliferation induzieren (van Neerven 1996). Im Fall von Der p 1 befinden sich die T-Zell-stimulierenden Regionen im Zentrum des Moleküls, im Fall von Der p 2 sind die Regionen über das gesamte Molekül verteilt (O`Hehir 1993, Okano 1996).

Auch wurde die HLA-Restriktion untersucht. Es wurde keine einheitliche Assoziation gefunden, lediglich berichtete eine Studie von einer erhöhten T-Zellantwort gegen Der p 2, die mit HLA-DQ7 assoziiert war (O`Brien 1996).

Auch berichten eine australische und eine englische Arbeitsgruppe, dass bereits Nabelschnurlymphozyten auf Der p 1 und Der p 2 proliferieren können (Miles 1996, Holt 1995). Ob dies prädiktiv für spätere atopische Manifestationen ist, oder eine unspezifische Reaktion oder nur ein physiologisches Phänomem als Ausdruck einer normalen Immunantwort auf Umweltantigene wird kontrovers diskutiert, zumal IgG-Antworten und transitorische niedrige IgE-Antworten auch bei Nicht-Atopikern ohne jeglichen Krankheitswert beobachtet werden (Mariani 1992).

1.2.2.4 Allergennachweis in der Umwelt - Immunologische Testverfahren

Die klassische Methode der Quantifizierung von Inhalationsallergenen war die Pollenfalle. Diese Methode ist nur für Allergene, die an größere Partikel gebunden sind, wie z. B. Pollen und Pilzsporen anwendbar. Tier- und Milbenallergene, die an kleine Eiweißpartikel gebunden sind, sowie der immunologisch relevante Gehalt an Majorallergen kann nur mit speziellen immunologischen Testverfahren erfasst werden. Hausstaubmilben wurden vor der Etablierung solcher Verfahren mikroskopisch gezählt (Bronswijk 1971, Korsgaard 1983b, Sarsfield 1974, Gillies 1987).

Nachdem in den 80er Jahren viele Majorallergene isoliert sowie biochemisch charakterisiert wurden (Elsayed 1983, Lind 1988), konnten Assays zur Quantifizierung etabliert werden. Dies geschah, um die Allergenbelastung besonders im häuslichen Milieu eines atopischen Patienten abschätzen zu können und eventuell eine Korrelation zwischen Allergenexposition und Sensibilisierungsgrad sowie Erkrankungsschwere zu erstellen. An größeren Kollektiven in fast allen Regionen der zivilisierten Welt sind Untersuchungen erfolgt, um regionale Besonderheiten des Allergenvorkommens zu studieren. Die Quantifizierung von Allergenen ist eine Quantifizierung von Proteinen. Meist werden allergenspezifische Antikörper in den Tests verwandt. Polyklonale, monospezifische oder auch monoklonale Antikörper gegen Majorallergene werden eingesetzt in sogenannten RIAs oder ELISAs (Chapman 1988, 1989, Luczynska 1988, 1989, Lind 1986b, Platts-Mills 1985, 1986b). Bei entsprechender Technik sind diese Assays sehr sensitiv und spezifisch. Die Messergebnisse werden meist in Gewichtseinheiten angegeben, die auf einen

internationalen Referenzstandard (WHO) bezogen werden, so dass Ergebnisse unterschiedlicher Laboratorien vergleichbar sind.

Die biologische Aktivität verschiedener Allergene kann auch mit Hilfe von sogenannten RAST- oder ELISA-Inhibitionstests angegeben werden, in denen humanes IgE als Reagenz verwandt wird (Maasch 1994).

Zum Nachweis von Inhalationsallergenen wie z. B. Milben- und Tierhaarallergene können Staubproben von Matratzen, Teppichen oder auch Luftproben gesammelt werden. Positionsartikel zur Standardisierung der Staubsammlung wurden veröffentlicht (Dreborg 1995). Zur Sammlung von Luftproben werden Staubsauger bzw. Spezialgeräte wie z. B. der "cascade impactor" eingesetzt, die Luft kontinuierlich ansaugen, und die in der Luft befindlichen Teilchen nach Größe über Filter auftrennen. Aufgrund der besonderen Eigenschaften der Milbenallergene, die in der Regel an größere ca. 10 µm große Fäkalpartikel gebunden sind und daher nur sehr kurze Zeit in der Luft schweben und schnell sedimentieren, hat es sich als günstig erwiesen, Matratzenstaub zu sammeln, um eine repräsentative Aussage über die Milbenallergenbelastung des jeweiligen Haushalts zu machen (Platts-Mills 1992, 1997). Tierhaarallergene wie z. B. das Majorallergen der Katze Fel d 1 sind an sehr viel kleinere Partikel gebunden, bleiben sehr lange als Schwebepartikel in der Luft und sedimentieren nur zu ca. 30%. Daher ist eine Luftprobe zum Tierallergennachweis aussagekräftiger als eine Matratzen- oder Teppichstaubprobe (Luczynska 1990, de Blay 1991a,b, Platts-Mills 1997).

1.3 Allergenelimination

Bei Inhalationsallergie gegen Innenraumallergene und entsprechender klinischer Symptomatik im Sinne eines Asthma bzw. einer allergischen Rhinokonjunktivitis scheint neben der Pharmako-Therapie die Allergenelimination das vorrangigste Ziel (Warner JO 1998, Custovic 1998a) und von großer gesundheitsökonomischer Relevanz zu sein.

Aus Veröffentlichungen der 80er Jahre weiß man, dass bei drastischer Milbenallergenreduktion im Umfeld des milbenallergischen Asthmatikers beispielsweise durch Hospitalisierung oder Aufenthalt im Höhenklima nach etwa 3-4 Monaten die bronchiale Überempfindlichkeit sinkt (Platts-Mills 1982, Peroni 1994, Boner 1985).

In der Literatur findet man in Querschnittsstudien Angaben von Schwellenwerten um 2 µg Major-Milbenallergen/g Staub, oberhalb derer das Sensibilisierungsrisiko gegen

Hausstaubmilben bei Atopikern drastisch erhöht ist (Lau 1989, Kühr 1994). Platts-Mills gibt eine Konzentration von 10 µg Major-Milbenallergen/g Staub an, oberhalb der das Risiko eines akuten Asthmaanfalls eines milbenallergischen Asthmatikers signifikant steigt (Platts-Mills 1987b). Für Katzenallergen gibt es nur vorläufige Schätzungen über eine signifikante Schwellenkonzentration (im Feststaub ca. 8 µg/g), zumal hier die Messungen im Schwebstaub relevanter scheinen als Allergenmessungen im Reservoirstaub. Schwedische Untersuchungen suggerieren, dass bei Kindergartenkindern eine spezifischer Sensibilisierung gegen Innenraumallergene auch bei niedrigeren Konzentrationen möglich ist (Munir 1997). Hiermit werden Kriterien für jeden Versuch der Elimination gesetzt. Es ist zu fordern, dass eine erfolgreiche Allergenreduktion in Innenräumen die Allergenkonzentration unterhalb der vermuteten Risikoschwellen zu senken vermag und mit einer klinischen Verbesserung assoziiert sein muss (Sekundär- bzw. Tertiärprävention) (Platts-Mills 1997). Für Maßnahmen im Sinne einer primären Prävention muss die Allergenelimination noch radikaler sein als bei einer Tertiärprävention bei bereits sensibilisiertem und atopisch erkranktem Individuum und bei Kindern möglichst vor der Geburt durchgeführt werden, da die Konzentrationen, die eine Sensibilisierung atopisch Prädisponierter bewirken, kleiner zu sein scheinen, als die Allergenmengen, die allergische Symptome hervorrufen (Björksten 1996, Munir 1997).

Bisherige Empfehlungen bezüglich Elimination von Innenraumallergenen wie z. B. Beseitigung von Staubfängern (Gardinen, Teppiche, Polstermöbel) beruhten mehr oder minder auf Empirie ohne eindeutige wissenschaftliche Belege. Normales Staubsaugen beseitigt bei einer Saugzeit von 10 Minuten nur maximal 3% der Allergenmenge von Matratzen und Teppichen. Man müsste täglich über 12 Stunden saugen, um die Milbenallergenbelastung signifikant zu reduzieren, was nicht praktikabel ist (Munir 1993c). Wir unterscheiden milbentötende und allergendenaturierende Maßnahmen. Waschen von Textilien und Kuscheltieren über 20 Minuten bei einer Temperatur von 60° C vermag über 99% der Milben zu töten, jedoch werden nur ca. 50% der Allergene entfernt (Andersen 1989). Auch können Pflanzenöle wie Eukalyptusöl als Waschzusatz schon bei niedrigeren Temperaturen Milben erfolgreich abtöten (Tovey 1997, McDonald 1993). Der Versuch, ein Substrat der Milbe, nämlich Schimmelpilze, der Nahrungskette mit Natamycin zu entziehen, zeigte weder einen Effekt auf Allergenkonzentration noch auf klinische Parameter (Reiser 1990). Andere erfolgreichere Verfahren wie die Anwendung von flüssigem Stickstoff ist für den täglichen Gebrauch unpraktikabel (Dorward 1988, Colloff 1986). Die Erprobung von milbentötenden Chemikalien wie beispielsweise Benzylbenzoat oder Pirimyphos-Methyl (Mitchell 1985) erfolgte meist in unkontrollierten Studien (Morrow Brown 1991) oder erzielte keine ausreichende Allergenreduktion (Dietemann 1993, Huss 1994). Auch fehlten häufig klinische Daten, wie z. B. auch für das Pflanzenalkaloid Caffein, das durch die Hemmung

der Phosphodiesterase die Futteraktivität und die Reproduktion von Insekten und auch Milben als spinnenartige herabsetzt (Russell 1991).

Erste Studien mit Plastikbezügen für Matratzen konnten z. T. eine Verbesserung der Peak Flow-Werte und Absenkung der bronchiale Empfindlichkeit beobachten (Murray 1983), z. T. zeigte sich jedoch keine klinische Besserung, was dadurch bedingt sein kann, dass die Allergenkonzentrationen nicht überwacht wurden (Burr 1976). Erst in jüngerer Zeit gibt es einige Langzeitstudien, die allergenreduziernde Maßnahmen in Placebo-kontrollierten Studien untersuchten und die Verbesserung von allergischen Atemwegssymtomen evaluierten. Hier kamen auch allergendenaturierende Substanzen wie die Tanninsäure zum Einsatz (Miller 1989), die aber durch Hemmung von in Immunassays verwandten Enzymen oft in ihrer Wirkung überschätzt wurde (Woodfolk1994).

1.4 Gesundheitsökonomische Aspekte des Asthma bronchiale

Die Prävalenz des Asthma bronchiale ist in industrialisierten Ländern dramatisch angestiegen und stellt somit eine volkswirtschaftliche Belastung der Gesellschaft dar. In den USA sind ungefähr 15 Millionen Menschen von Asthma bronchiale betroffen, davon müssen sich pro Jahr ca. 500000 einer stationären Behandlung unterziehen, und es werden um die 5000 Todesfälle jährlich verzeichnet. Die daraus resultierenden Kosten belaufen sich jährlich in den USA auf ca. 12,7 Milliarden US $. Hierbei sind auch indirekte Kosten wie Arbeitsausfall z. B. mit berücksichtigt (Weiss 2001).

In der Bundesrepublik Deutschland wird die Diagnose "Asthma bronchiale" bei ca. 1,5% der in den Arztpraxen behandelten Patienten gestellt. Bezieht man diese Diagnosehäufigkeit auf die Gesamtausgaben der gesetzlichen Krankenversicherungen für ambulante Arztleistungen im Jahr 1996, ergeben sich Kosten in Höhe von etwa 590 Millionen DM. Da gemäß der amtlichen Statistik des statistischen Bundesamtes der Anteil der gesetzlichen Krankenkassen an den Kosten der ambulanten Versorgung zwei Drittel beträgt, ergeben sich Gesamtkosten für die ambulante Versorgung asthmaerkrankter Patienten in Höhe von 885 Millionen DM. Insgesamt ergeben sich für das Jahr 1996 Ausgaben für die ambulante Versorgung aller allergischen Krankheiten in Höhe von 1,475 Milliarden DM.

Bei der Berechnung der Kosten der stationären Behandlung allergieerkrankter Patienten verursachte Asthma bronchiale 61,8% der Fälle und 58,4% der Aufenthaltstage. Auf die stationäre Behandlung allergischer Erkrankungen der Atmungsorgane entfallen Kosten in Höhe von 380,9 Millionen DM. (61% der Kosten durch Krankenhausaufenthalt bei

allergiekranken Patienten). Hierbei werden besonders Patienten unter 5 und über 74 Jahren stationär bei einem Asthma bronchiale behandelt (Quelle Statistisches Bundesamt "Spezialbericht Allergie" 2000).

Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern verursachen Patienten mit hohem Schweregrad dreimal soviel Kosten verglichen mit solchen Patienten mit nur leichtem Schweregrad, wobei der Löwenanteil durch stationäre Kosten verursacht wird (Schulenburg 1996).

1.5 Die Multizentrische Allergiestudie (MAS-90)

In einer prospektiven Kohortenstudie wurden 1314 Neugeborene rekrutiert aus 7609 Kindern eines Geburtsjahrgangs (1990) aus 6 geburtshilflichen Abteilungen in 5 deutschen Städten (Freiburg, Düsseldorf, München, Mainz, Berlin) (Bergmann 1994). 499 Kinder (38%) wiesen ein erhöhtes Risiko für eine atopische Erkrankung auf, d. h. mindestens 2 Verwandte ersten Grades zeigten eine positive Familienanamnese hinsichtlich Asthma und/oder Allergie bzw. die Neugeborenen hatten ein erhöhtes (>0,9 kU/L) Nabelschnur-IgE, was als prädiktiv für eine spezifische Sensibilisierung ertrachtet wurde. Die Kontrollgruppe umfasste 815 Kinder (62%) und wies ein durchschnittliches Risiko für atopische Erkrankungen auf. Bei Geburt, nach 1, 3, und 12 Monaten sowie dann jährlich erfolgte eine körperliche Untersuchung und ein standardisiertes Interview, wobei speziell nach Symptomen allergischer und asthmatischer Erkrankungen sowie nach Lebensbedingungen (Sozialstatus, Wohnverhältnisse) gefragt wurde. Eine Blutentnahme zur Bestimmung von spezifischem und Gesamt-IgE im Serum wurde zum Zeitpunkt der Geburt und dann jährlich durchgeführt. Auch wurden genetische Untersuchungen hinsichtlich Atopie, Asthma und atopischen Ekzemen unternommen. Im Alter von 6 und 18 Monaten sowie 3 und 5 Jahren erfolgte eine Staubsammlung auf Teppichen und Matratzen zur Bestimmung der häuslichen Innenraumallergenexposition. Zum 7. Geburtstag wurde eine Ruhelungenfunktion bzw. eine Histaminprovokation zur Messung der bronchialen Überempfindlichkeit durchgeführt. Des weiteren wurde während der ersten 4 Lebensjahre die Cotininausscheidung gemessen als Marker der Tabakrauchexposition.

Ziel dieser prospektiven Longitudinaluntersuchung war, den natürlichen Verlauf atopischer Erkrankungen ("atopic march") zu studieren und Einflussfaktoren der Umwelt und Genetik zu identifizieren, um in Folge dann eventuelle Präventionsstrategien zu entwickeln.

2 Eigene Arbeiten - Fragestellung

Ziel der Untersuchungen war, das Vorkommen und die Verteilung der Innenraumallergene und ihre Bedeutung für atopische Sensibilisierung und Entstehung von Asthma bronchiale longitudinal zu studieren. Es sollte die Frage beantwortet werden, ob Innenraumallergen einen Kausalfaktor für die zunehmende Prävalenz von Asthma bronchiale und atopischen Erkrankungen darstellen. Studien zur Milbenallergenreduktion sollten der Evaluierung verschiedener Eliminationsstrategien hinsichtlich des therapeutischen Erfolges bei Milbenallergie und Asthma bzw. atopischem Ekzem dienen.

2.1 Quantifizierung von Innenraum-Allergenen

1987-1988 wurde in Zusammenarbeit mit Peter Lind, Kopenhagen, zuerst polyklonale und später monoklonale Antikörper gegen die Majorallergene der Hausstaubmilben Dermatophagoides pteronyssinus und farinae generiert und ein quantitativer Sandwich-ELISA etabliert. Danach wurden innerhalb der Allergie-Ambulanz der Kinderabteilung des Krankenhauses Zehlendorf/Bereich Heckeshorn und der Allergiesprechstunde der Universitätskinderklinik des Kaiserin-Auguste-Viktoria-Hauses Matratzen- und Teppichstaubproben gesammelt und im Rahmen einer Querschnittsstudie die Innenraumallergene quantifiziert und in Bezug zu atopischer Erkrankung und spezifischem Serum-IgE gesetzt. Auch wurden zelluläre Untersuchungen an basophilen Leukozyten parallel durchgeführt. Dieses Projekt wurde von der DFG finanziert (Projekt Wa 409/5-1: *Untersuchungen zur Bedeutung von Allergenen der Milben Dermatophagoides pteronyssinus und Dermatophagoides farinae für den Verlauf des kindlichen Asthma bronchiale).*

Im Anschluss wurden dann auch modifizierte quantitative und semiquantitative Assays zur Messung von Innenraumallergenen und Guanin, einem Exkretionsprodukt von Echsen, Milben und Vögeln untersucht und die Präzision im Vergleich zum ELISA und der klinische Nutzen abgeschätzt. *(Lau et al. 1989, 1990a, b, 1991a, 1992, 2001)*

2.2 Epidemiologische Untersuchungen zur Entstehung des kindlichen Asthma bronchiale

Es wurde prospektiv in einer Neugeborenen-Kohortenstudie (MAS-90) die Entwicklung des Asthma bronchiale und einer spezifischen Sensibilisierung gegen Innenraumallergene

unter Berücksichtigung der Innenraumallergenbelastung untersucht. Erstmals konnte dieser Einflussfaktor longitudinal auch im Hinblick auf Dauer und Dosis der Exposition untersucht werden. Hierzu wurde ein multivariates logistisches Regressionsmodell erstellt, in dem auch der Einfluss von elterlichem Rauchen, frühkindlichen Infektionen sowie Sozialstatus auf die Manifestation atopischer Erkrankungen analysiert wurde. Diese Untersuchung wurde bis 1998 vom BMFT (07 ALE 27) bzw. später vom BMBF gefördert und ist dann in die Klinische Forschergruppe "Determinanten und Pathomechanismen bei Atopie und Asthma" (Leiter: Prof. A. Fischer, Sprecher: Prof. Dr. U. Wahn) an der Charité übergegangen. Hierbei wurden auch die Einflussfaktoren für die Entstehung einer bronchialen Hyperreaktivität sowie der Ruhelungenfunktion analysiert *(Bergmann et al. 1994, 1999, Wahn et al. 1997, Lau et al. 2000, Niggemann et al. 2001, Illi et al. 2001, Forster et al. 1996, Kulig et al. 1999a, b, Nickel et al. 1997a).*

2.3 Präventionsstudien zur Milbenallergenreduktion

1988-1992 sowie 1999-2000 wurden verschiedene Studien zur Innenraumallergen-Eliminierung durchgeführt mit dem Ziel, Allergenreduktions-Maßnahmen zu validieren und die klinischen Auswirkungen zu studieren. Im Rahmen des DFG-Projekts Wa 409/5-2 wurde dann eine Studie zum Kurzzeiteffekt des Benzylbenzoats auf Milbenallergenkonzentrationen in Teppichen und Matratzen plazebokontrolliert durchgeführt und eine Einjahresstudie initiiert, wo erstmals in der Welt der klinische Effekt, d. h. der Einfluss auf die bronchiale Hyperreaktivität bei Kindern mit Milbenallergie und Asthma bronchiale durch milbendichte Matratzenbezüge untersucht wurde. Darauffolgend wurde in ähnlichem Studiendesign der klinische Effekt von Encasings bei milbensensibilisierten Patienten mit atopischem Ekzem studiert (DFG Wa 409/5-3). Des weiteren wurden Untersuchungen zur milbenallergenreduzierenden Wirkung von einem Gemisch aus Benzylbenzoat und Tanninsäure auf Teppichen unternommen.

Ein multizentrisches industriegefördertes Projekt zur Eliminierung von Tierallergenen aus der Luft mittels Hepafiltern bei tierallergischen Asthmatikern in Hinblick auf den Einfluss auf die unspezifische bronchiale Hyperreaktivität wurde 1999 begonnen und die Feldarbeit Anfang 2001 abgeschlossen *(Lau et al. 1991b, 1995, 2002, Ehnert et al. 1992, Rebmann et al. 1996).*

3 Relevante Originalarbeiten

3.1 Quantifizierung von Innenraumallergenen und Determinanten der Exposition

- **Lau S**, Weber A-K, Werthmann I, Wahn U. Saisonale Schwankungen von Hausstaubmilbenallergenen - Bedeutung für atopische Kinder. Mschr Kinderheilk 1990; 138: 58-61.
- **Lau-Schadendorf S**, Ehnert B, Weber A, Schulz J, Büttner P, Schou C, Wahn U. Determinants for Indoor Allergens in Atopic and Nonatopic Families in Germany. Allergo Journal 1992; 2: 28-33.
- **Lau S**, Rusche A, Weber A, Werthmann I, Büttner-Götz P, Wahn U. Nachweis von Hausstaubmilbenallergenen - ELISA und Guaninbestimmung im Vergleich. Allergologie 1990; 1: 12-15.
- **Lau S**, Schulz G, Sommerfeld C, Wahn U. Comparison of quantitative ELISA and semiquantitative "*Dustscreen*™" for determination of Der p 1, Der f 1 and Fel d 1 in domestic dust samples. Allergy 2001; 56: 993-5.

3.2 Beziehung zwischen spezifischer Sensibilierung und Allergenexposition

- **Lau S**, Falkenhorst G, Weber A, Werthmann I, Lind P, Büttner-Götz P, Wahn U. High mite-allergen exposure increases the risk of sensitization in atopic children and young adults. J Allergy Clin Immunol 1989; 84: 718-725.
- Wahn U, **Lau S**, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, Bauer C-P, 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.
- **Lau-Schadendorf S**, Wahn U. Exposure to indoor allergens and development of allergy (review). Ped Allergy Immunol 1991; 2: 63-69.

3.3 Beziehung zwischen Asthma bronchiale, bronchialer Hyperreaktivität und Innenraumallergenexposition

- **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 the development of childhood asthma: a cohort study. Lancet 2000; 356:1392-97.
- Niggemann B, Illi S, Madloch C, Völkel K, **Lau S**, Bergmann R, von Mutius E, Wahn U. Histamine challenges discriminate between symptomatic and asymptomatic children. Eur Respir J 2001; 17: 246-253.

3.4 Asthma, Sensibilisierung und frühkindliche Infektionen

- Forster J, Tacke U, Krebs H, Streckert HJ, Werchau H, Bergmann RL, Schulz J, **Lau S**, Wahn U. Respiratory syncytial virus infection: its role in aeroallergen sensitization during the first two years of life. Pediatr Allergy Immunol 1996; 7: 55-60.
- 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.

3.5 Prävalenz und Determinanten der Atopie im Kindesalter

- Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, **Lau S**, Wahn U. Socioeconomic status is a risk factor for allergy in parents but not in their children. Clin Exp Allergy 2000; 30: 1740-1745.
- Bergmann RL, Bergmann KE, **Lau-Schadendorf S**, Luck W, Dannemann A, Bauer CP, Dorsch W, Forster J, Schmidt E, Schulz J, Wahn U. Atopic diseases in infancy. The German multicenter atopy study (MAS-90). Pediatr Allergy Immunol 1994; 5 (Suppl 1): 19-25.
- Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, **Lau S**, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U. Sensitization to hen`s egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 613-617.
- Kulig M, Luck W, **Lau S**, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U, Multicenter Allergy Study Group, Germany. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Allergy 1999; 54: 220-228.
- Kulig M, Tacke U, Forster J, Edenharter G, Bergmann R, **Lau S**, Wahn V, Zepp F, Wahn U and the MAS Study Group. Serum IgE levels during the first 6 years of life. J Pediatr 1999; 134: 453-458.

3.6 Allergenelimination als Prävention

3.6.1 Erfolg von Allergeneliminierenden Maßnahmen hinsichtlich der Reduktion der Innenraumallergenen

- **Lau-Schadendorf S**, Rusche AF, Weber A-K, Büttner-Götz P, Wahn U. Short-term effect of solidified benzyl benzoate on mite-allergen concentrations in house dust. J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 41-47.
- Rebmann H, Weber AK, Focke I, Rusche A, **Lau S**, Ehnert B, Wahn U. Does benzyl benzoate prevent colonization of new mattresses by mites? Allergy 1996; 51: 876-82.

3.6.2 Klinische Auswirkungen von Innenraumallergenreduktion hinsichtlich bronchialer und kutaner Entzündung bei Asthma bronchiale und atopischem Ekzem

- Ehnert B, **Lau-Schadendorf S**, Weber A, Büttner P, Schou C, Wahn U. Reducing domestic exposure to dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 135-138.

4 Diskussion

4.1 Quantifizierung von Innenraumallergenen im deutschen Raum

Die Majorallergene der Hausstaubmilben Dermatophagoides pteronyssinus und farinae sowie auch das Majorallergen der Katze Fel d 1 sind ubiquitär in Deutschland zu finden. In den Teppichstaubproben der MAS-Kinder konnten während der ersten 2 Lebensjahre bei 88% der Haushalte Milben- und bei 83% der Haushalte Katzenallergene nachgewiesen werden. Die Konzentrationen schwanken in einem mehrere Logarithmen umfassenden Bereich, wie auch anderenorts beschrieben (Platts-Mills 1997, Wickman 1991). Im Falle des Katzenallergens haben wir im Feststaub sicher nur einen Bruchteil der Gesamtexposition erfasst (Platts-Mills 1997), da der Großteil des Allergens Fel d 1 in der Luft verbleibt und nicht sedimentiert. Daher korrelieren Allergenkonzentration in Luft- und Feststaubproben nicht immer (Bollinger 1998).

Die höchsten Milbenallergenkonzentrationen finden sich in Matratzen, sie liegen um den Faktor 10 höher als auf Teppichen (Medianwerte der Summe Der p 1+Der f 1: 5000 ng/g auf der Matratze versus 480 ng/g auf dem Teppich, Zeitpunkt 5. Geburtstag MAS). Für Matratzen liegen die Medianwerte für die Summe der beiden Majorallergene um den Faktor 10 niedriger als in Hochexpositionsregionen wie England oder Australien (Sporik 1990, 1998). Hinsichtlich der Belastung auf Teppichböden liegen die in der MAS-Studie gefundenen Allergenkonzentrationen für Milbe und Katze sogar um den Faktor 100 niedriger, entsprechen aber den Expositionswerten einer holländischen prospektiven Präventionsstudie (Brunekreef, unveröffentlicht). Es zeigte sich eine Korrelation zwischen den Allergenkonzentrationen in Teppich- und Matratzenstaub, die besser für die Hausstaubmilben- als für die Katzenallergenmessungen war ($r=0,67$ für Milbenallergenmessungen; $r=0,33$ für Katzenallergenmessungen, $p<0,01$), entgegen den Beobachtungen einer französischen Arbeitsgruppe (Pauli 1997). Zwar ergab sich für Der p 1- und Der f 1-Werte keine Korrelation, dies liegt an den etwas unterschiedlichen Anforderungen hinsichtlich optimaler Wachstumsbedingungen der beiden Spezies und entspricht den Beobachtungen aus der holländischen PIAMA-Studie (Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy). Dahingegen zeigen die Konzentrationen der Gruppe 2 Milbenallergene und der Gruppe 1 Milbenallergene (Der p 1, Der f 1) zwar eine gute Korrelation ($r=0,83$), Gruppe 2-Konzentrationen sind aber 6-10fach niedriger als Gruppe 1-Konzentrationen. In Japan beispielsweise finden sich diese Unterschiede nicht so ausgeprägt (Sakagushi 1999). Die unterschiedlichen Konzentrationen und Verteilungsmuster lassen sich am ehesten auf die unterschiedlichen Umgebungsbedingungen zurückführen: in England und

Australien finden wir für Hausstaubmilben günstigere klimatische Bedingungen mit einer erheblich höheren relativen Luftfeuchtigkeit und in Australien auch gleichbleibend höhere Temperaturen. In Berlin mit seinem Kontinentalklima finden wir daher auch vor allem Dermatophagoides farinae, die resistenter gegenüber niedriger Luftfeuchtigkeit ist.

Die Hausstaubmilbenallergenkonzentrationen, die in unseren Untersuchungen gefunden wurden, sind vergleichbar mit Expositionen in den neuen Bundesländern, so dass die Ost-Westunterschiede hinsichtlich der Atopieprävalenz sicher nicht auf unterschiedlich hohe Milbenallergenexposition zurückzuführen sind (Hirsch 1998).

Saisonale Schwankungen der Allergenexposition können nicht in allen Haushalten beobachtet werden (Lau 1990b). Einige Autoren beobachten saisonale Schwankungen (Platts-Mills 1987a), andere nicht (Kalra 1992).

Katzenallergene können ebenfalls in erheblicher Schwankungsbreite nachgewiesen werden. Die Medianwerte sind in Haushalten mit Katzen höher als in Haushalten ohne Katzen, jedoch gibt es eine bemerkenswerte Überlappung, die auf Verschleppung der Allergene durch Katzenhalter zurückzuführen ist. Insgesamt war in der MAS-Kohorte die Anzahl der Familien, in denen Tiere gehalten wurden, niedriger als beispielsweise in Schweden (35% versus 60%), jedoch vergleichbar mit Ergebnissen einer kanadischen Studie (Noertjojo 1999). Es ergab sich erstaunlicherweise bezüglich der Tierhaltung kein Unterschied zwischen MAS-Familien mit und ohne Atopiker. Diese Beobachtung wurde auch von anderen Autoren gemacht (Hesselmar 1999).

Hinsichtlich der Reproduzierbarkeit zeigte sich zwischen den verschiedenen Messpunkten eine gute Korrelation (r=0,6 für Katzenallergen-Messungen, r=0,7 für Milbenallergenmessungen), übereinstimmend mit den Ergebnissen von Marks (1995a).

Es gab immer wieder Diskussionen in der Vergangenheit, ob die Menge an Milbenallergen beispielsweise als "total allergen load" (ng/m^2) oder Konzentration (ng/g). Da die unterschiedlichen Angaben miteinander korrelieren und laut Brunekreef die Angaben der absoluten Menge (ng/m^2) eher unter der Konzentrationsangabe liegt (persönliche Mitteilung), wird die letztere bevorzugt (Platts-Mills 1997).

Außer des quantitativen ELISA wurden auch andere Testverfahren evaluiert, um direkt und indirekt die Innenraumallergenkonzentration im Hausstaub zu messen. Hierbei zeigte sich, wie auch von anderen Autoren berichtet z. B. für das Guanin (Bronswijk 1986,

Ransom 1991, Quoix 1993), das mit Fäzesallergenen der Hausstaubmilbe ausgeschieden wird, eine gute Korrelation, jedoch ergab sich im mittleren Konzentrationsbereich eine erhebliche Überlappung (Lau 1990a). Auch war die Diskriminierung der Farbabstufungen nicht immer eindeutig möglich.

Der Immunodot "Dustscreen®" zeigte eine sehr gute Übereinstimmung mit dem ELISA in allen Konzentrationsbereichen. Lediglich bei Fel d 1 Konzentrationen über 500000 ng/g lag der Variationskoeffizient mit ca. 100% deutlich höher, was klinisch aber eher irrelevant ist (Lau 2001).

4.2 Einflussfaktoren der Innenraumallergenexposition

Verschiedene Determinanten, die die Vermehrungsfähgkeit der Hausstaubmilben bestimmen, wie Luftfeuchte und Temperatur, werden von Wohnbedingungen beeinflusst. Wohnfaktoren, die in der MAS-Studie in den ersten drei Lebensjahren mit der Höhe der Innenraumallergenkonzentration in positivem Zusammenhang standen, waren ländliche Umgebung, einzeln stehendes Haus, Wohnbereich im Erdgeschoss und eine Wohnfläche pro Person unter 32 m^2. Lau (1992), Munir (1993b), Kühr (1994a), Hirsch (1998) und Luczynska (1998) teilten übereinstimmende Ergebnisse mit, wobei die ländliche Umgebung von diesen Autoren als Einflussfaktor unerwähnt bleibt. Einzeln stehende Häuser gewähren eine höhere Luftfeuchtigkeit und könnten daher die erhöhte Milbenbelastung erklären. In Freiburg wohnten überdurchschnittlich häufig Studienteilnehmer der MAS in Einzelhäusern, dementsprechend lag die mittlere Milbenallergenkonzentration höher als in den anderen Studienzentren. Der Zusammenhang zwischen ländlicher Wohnlage und höherer Hausstaubmilbenallergenkonzentration könnte mit der höheren Luftfeuchtigkeit ebenfalls erklärt werden, die z. B. Hirsch (1998) in seiner Untersuchung in Häusern ländlicher Umgebung gemessen hat. Eine hohe Katzenallergenkonzentration war in erster Linie an die Anwesenheit einer Katze im Haushalt gebunden, jedoch waren auch in Haushalten ohne Katzenhaltung Katzenallergene nachzuweisen, was die bekannte und nicht unbedeutende Möglichkeit eines passiven Transports in Zusammenhang mit Sensibilisierung und atopischer Erkrankung bestätigt (Munir 1993b, D`Amato 1997, Almqvist 1999). Keine Bedeutung für die Höhe der Allergenkonzentration hatte wie in den Untersuchungen von JA Warner (1990) und Atkinson (1999) beschrieben ein Teppich oder Teppichboden im Schlafraum des Kindes. Swanson (1989), Meijer (1995) und Luczynska (1998) kamen zu einem entgegengesetzten Ergebnis. Die Erklärung für diesen Widerspruch könnte die nicht einheitliche Definition von Größe und Beschaffenheit des

Teppichs und Teppichbodens in den Studien sein, die für die Aufnahmekapazität und Haftung von Allergenen wichtig sind.

Erstaunlicherweise standen Milbenallergen- und Katzenallergenexposition in vielen Haushalten invers zueinander, was nicht vollständig erklärbar ist. Auch wiesen Haushalte, in denen viel geraucht wird, niedrigere Milbenallergenkonzentrationen auf, was mit dem vermehrten Lüftungsverhalten erklärt werden könnte. Dies berichtet auch Atkinson (1999) in einer englischen prospektiven Kohortenstudie.

Insgesamt haben sich Wohnfaktoren, die in der MAS mit einer hohen Allergenkonzentration im Hausstaub während der ersten drei Lebensjahre einhergingen, nicht als primäre Kausalfaktoren für die Manifestation von atopischen Erkrankungen in den ersten 7 Lebensjahren herausgestellt.

Es zeigte sich, dass in Familien mit niedrigerem Sozialstatus die Innenraumallergenexposition höher waren als in Familien mit höherem SÖS (Abb. 3).

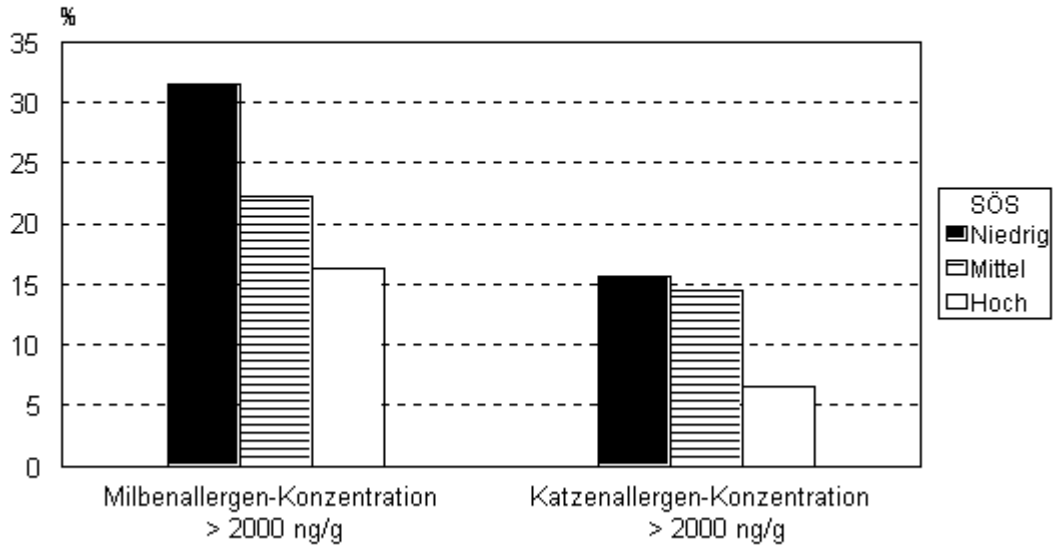

Abb. 3: Sozioökonomischer Status (SÖS) und Innenraumallergenexposition (MAS 90)

Hinsichtlich sekundärer Präventivmaßnahmen müssten vor allem Veränderungen der Wohnbedingungen, die wir in unteren sozialen Schichten finden (Wohnlage und -fläche),

berücksichtigt werden, andererseits finden wir in Familien mit höherem Sozialstatus die höchsten Atopieprävalenzen, wie auch von anderen Autoren berichtet (Forastiere 1997, Strachan 1995, Heinrich 1998). Für das Asthma gibt es in der MAS-Studie allerdings eher eine Assoziation mit niedrigerem Sozialstatus, wenn auch nur schwach. Diese Diskrepanzen dämpfen eher die Erwartungen, dass Veränderungen der Verhaltensweisen und Wohnbedingungen und damit der Innenraumallergenbelastung das Fortschreiten der Ausbreitung atopischer Erkrankungen beeinflussen könnten.

4.3 Beziehung zwischen spezifischer Sensibilisierung und Allergenexposition

Für die Induktion einer spezifischen Sensibilisierung scheint die Exposition während der ersten Lebensjahre von größter Bedeutung zu sein. Zwar lassen sich in Querschnittsstudien auch noch im Schulalter Assoziationen zwischen Innenraumallergenexposition und spezifischer Sensibilisierung nachweisen, jedoch zeigt sich in der prospektiven longitudinalen Kohortenstudie MAS, dass die stärkste Assoziation hinsichtlich Innenraumallergen-Sensibilisierung für die Exposition im Alter von 6 und 18 Lebensmonaten zu beobachten ist (Wahn 1997, Lau 2000). Dies lässt sich für die Hausstaubmilbe in noch stärkerem Maße als für die Katzenallergenexposition nachweisen. Die Katzensensibilisierung ist schon früher zu verzeichnen als die Hausstaubmilbensensibilisierung und immunologisch scheint das Majorallergen Fel d 1 eine Sonderstellung einzunehmen, da es auch immer wieder Hinweise in der Literatur gibt, die eine potentielle Toleranzinduktion bei früher sehr hoher Katzenallergenexposition suggerieren (Platts-Mills 2001, Roost 1999, Hesselmar 1999). Auch diese Autoren postulieren, dass die ersten 2 Lebensjahre hinsichtlich des immunologischen Primings und der Th1/Th2 Imbalanz entscheidend sind.

Eine klare Definition von Schwellenwerten der Exposition, wie früher postuliert (Platts-Mills 1992), die ein Sensibilisierungsrisiko signifikant erhöhen, scheint angesichts der Erkenntnis, dass bei hochsuszeptiblen Individuen es bei einer Hausstaubmilbenallergenexposition von 500 ng/g zu einer Sensibilisierung kommen kann, nicht sinnvoll (Wahn 1997, Warner JA 1990, Munir 1997). Auch in England und Schweden werden Sensibilisierungen bei Milbenallergenkonzentrationen unter 2000 ng/g beobachtet (Wickman 1993, Munir 1995b). Es ist jedoch so, dass sich bei Kindern mit und ohne atopische Familienanamnese eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Milben- bzw. Katzenallergenexposition in den ersten 2 Lebensjahren und spezifischer Sensibilisierung zum Zeitpunkt 3., 5. und 7. Geburtstag ergibt, wobei bei einer Exposition von 2000 ng/g Teppichstaub in der Gruppe der Kinder mit atopischer Familienanamnese 4% zum Zeitpunkt 3. Geburtstag sensibilisiert

sind, während es in der Gruppe ohne familiäres Atopierisiko lediglich 1,5% sind (Wahn 1997).

Auch andere Querschnittsstudien finden Beziehungen zwischen Milbenallergenen und Sensibilisierung im Kindesalter (Lau 1989, Kühr 1994b, Munir 1995b).

In der Gruppe der Kinder, die eine Katzenallergenexposition über 10000 ng/g aufwiesen, konnten wir im Gegensatz zu einigen kürzlich erschienenen Publikationen keinen Hinweis einer Toleranzinduktion finden (Platts-Mills 2001). Auch schützt die Haltung von Katzen während der ersten Lebensjahre weder vor Sensibilisierung noch vor Asthma bronchiale, entgegen den Ergebnissen der Querschnittsstudie von Hesselmar, der bei 13-jährigen Kindern ein erniedrigtes Risiko hinsichtlich Asthma und Katzensensibilisierung beobachtete, wenn eine Katze im ersten Lebensjahr im Haushalt lebte. Spätere Tierhaltung erwies sich als nicht protektiv in dieser schwedischen Studie (Hesselmar 1999). Hinsichtlich der Hierarchie der Evidenz sollte immer eine Longitudinalstudie die größere Aussagekraft haben (Hill 1971), jedoch könnte es denkbar sein, dass protektive Effekte einer exzessiv hohen Allergenexposition in der MAS verborgen blieben, da wir uns im mittleren bis niedrigen Expositionsbereich bewegen. Aus der Arbeitsmedizin sind Phänomene im Sinne einer IgG4- und Toleranzinduktion bei extrem hoher Allergenexposition gegenüber Baumwolle bekannt, allerdings auch Beobachtungen, dass ungewohnt hohe Allergenexposition gegenüber Soja zu einer Zunahme der Asthmamorbidität führen kann (Antó 1989). Eine Toleranzinduktion durch exzessiv hohe Allergenexposition ist der Mechanismus, der einer Hyposensibilisierungsbehandlung entsprechen würde (Müller 1998) über die Wirkung von IL-10 und IL-4, Interleukine, die in vitro die Bildung von IgG4 fördern und die IgE-Synthese unterdrücken (Jeannin 1998). Hohe allergenspezifische IgG- bzw. IgG4-Spiegel, die gegen Bienengift und Tierallergene gerichtet sind, wurden auch bei Imkern und Laboranten, die Tierversuche durchführen, beobachtet (Aalberse 1983, Rowntree 1987).

Aus der kürzlich veröffentlichten Literatur scheint jedoch zunehmend Evidenz dafür zu bestehen, dass immunologisch das Katzenallergen Fel d 1 und die Gruppe 1-Milbenallergene sich hinsichtlich der Wirkung auf das Bronchialepithel unterscheiden. Die Beobachtung, dass die enzymatische Aktivität der Gruppe 1-Milbenallergene die "tight junctions" zerstören können (Wan 1999), deutet darauf hin, aber auch die Beobachtung, dass durch physikalische Unterschiede mindestens 100-1000fach mehr Katzenallergen auf das Bronchialepithel trifft als beispielsweise Milbenallergen, bei vergleichbarer Allergenkonzentration im Reservoirstaub (Platts-Mills, persönliche Mitteilung).

Auch der Umstand, dass in Australien viel häufiger Hausstaubmilben- als Katzensensibilisierungen zu verzeichnen sind, deutet darauf hin, dass es sich um allergenspezifische Pathophysiologie handeln kann.

Bisher haben wir durch die Ergebnisse unserer Studie hierfür jedoch keinen Hinweis. Es könnte denkbar sein, dass eine Toleranzinduktion und eine "switch" von IgE-Antwort in Richtung IgG4 erst später in der Adoleszenz zu beobachten sein wird, wie auch in der Studie von Hesselmar (1999), der einen protektiven Effekt durch Katzenhaltung im frühsten Lebensalter erst im Alter von 12 bis 13 Jahren beobachtete, jedoch nicht bei den 7 bis 8-jährigen Kindern.

In der MAS wiesen 70% der Kinder mit Asthma bronchiale im Alter von 6-7 Jahren eine Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene auf. Eine Innenraumallergensensibilisierung stellte ein Risiko für das Auftreten eines Asthma bronchiale und einer erhöhten bronchialen Reaktivität dar (Lau 2000). Dies ist im Einklang mit Querschnittsuntersuchungen (Sears 1989, Kühr 1995, Sporik 1999, Simpson 2001, Huss 2001). In Gegenden, in denen Milbenallergene hingegen nicht vorkommen, sind Sensibilisierungen gegen andere in der Umwelt vorhandene Allergene, wie beispielsweise Alternaria in der Tuscon-Studie (Halonen 1997), mit Asthma assoziiert.

Bei Erwachsenen hingegen, die in der Landwirtschaft tätig und hohen Hausstaub- und Vorratsmilbenkonzentrationen ausgesetzt sind, findet sich vielleicht bedingt durch die protektive hohe Endotoxin-Exposition nur eine schwache Assoziation für Der p 1-Belastung und spezifischer Der p 1-Sensibilisierung (Radon 2000).

Des weiteren stellt die frühe Sensibilisierung gegen Ei ein erhöhtes Risiko für eine spätere Inhalationsallergie in der MAS-Studie dar (Nickel 1997a, Kulig 1999c). Die Eisensibilisierung in den ersten 2 Lebensjahren ist prädiktiver für ein späteres Asthma als die Kuhmilchsensibilisierung. Ähnlich wie bei den Innenraumallergenen scheint es allergenspezifische Besonderheiten zu geben. Es ist angesichts der geringen Exposition gegenüber Hühnerei bemerkenswert, dass die Sensibilisierungsfrequenz und Allergenpotenz so hoch ist.

4.4 Beziehung zwischen Asthma bronchiale, bronchialer Hyperreaktivität, Infekten und Innenraumallergenexposition

In der prospektiven Kohortenstudie MAS-90 war das kindliche Asthma bronchiale zum Zeitpunkt 7 Lebensjahre nicht mit der Exposition gegenüber Katzen-und Milbenallergenen im häuslichen Milieu in den ersten 2 Lebensjahren assoziiert (Lau 2000). Dies galt auch für die Untergruppe der atopisch prädisponierten Hochrisikokinder. Die Ergebnisse stimmen mit einer französischen Studie überein, in der die kumulative Asthmaprävalenz bei 10 bis11-jährigen milbensensibilisierten Schulkindern nicht mit der Höhe der Hausstaubmilbenallergenkonzentration auf Matratzen assoziiert war, wobei 94% der Kinder eine Gruppe 1 Konzentration über 2000 ng/g aufwies (Vervloet 1999).

Im Gegensatz dazu sah eine britische Kohortenstudie eine Assoziation zwischen dem Zeitpunkt der ersten obstruktiven Bronchitis und der Der p 1-Konzentration im Matratzenstaub während des ersten Lebensjahres. Allerdings schloss diese Studie eine sehr niedrige Fallzahl ein, und viele der obstruktiven Bronchitiden waren eher virusinduziert als durch Allergenkontakt ausgelöst (Sporik 1990).

Der kürzlich erschienene Artikel von Apelberg (2001) fasst die Ergebnisse vieler Studien hinsichtlich der Bedeutung von Haustieren in Hinblick auf die Entstehung eines Asthma bronchiale im Kindesalter zusammen, wobei sich eher eine positive Assoziation zwischen Tierhaltung und Asthmaentstehung bei Schulkindern erkennen lässt. Kinder unter 6 Jahren wiesen eine inverse Beziehung zwischen Tierallergenexposition bzw. Tierhaltung und Asthma auf, was evtuell durch Toleranzinduktion aber auch durch selektive Vermeidung der Allergenquelle bei atopischer Prädisposition erklärt werden könnte. Dies wird auch von einem Autor vermutet, der lediglich einen protektiven Effekt durch aktuelle Haustierhaltung hinsichtlich spezifischer Sensibilisierung beobachtete (OR 0,69), wobei bei älteren Kindern sich Haustierhaltung während der ersten Lebensjahre als Risiko für Asthma bronchiale herausstellte (OR 1,85; Anyo 2001). In einer Querschnittstudie mit kanadischen Erwachsenen (Noertjojo 1999) erwies sich das Halten einer Katze als bedeutender Risikofaktor für Asthma und spezifische Sensibilisierung, während eine andere Studie eine inverse Beziehung zwischen spezifischer Sensibilisierung im Schulalter und gleichzeitiger Katzenhaltung beobachtete. Allerdings war insgesamt Katzenhaltung mit einem höheren Sensibilisierungsrisiko gegen Katze assoziiert, wenn man Erwachsene und Kinder der Kohorte aus Ostersund in Nordschweden betrachtete (Braback 2001).

In den USA gibt es in Haushalten ubiquitär Küchenschaben, und die Exposition gegenüber hohen Konzentrationen des Küchenschaben-Allergens Bla g 2 ist mit einem 4fach erhöhten Asthma-Risiko assoziiert (Litonjua 2001). Allerdings ist das "Inner-City"-Asthma der Vereinigten Staaten phänotypisch anders als das Asthma, das wir beispielsweise in Deutschland beobachten. In den USA ist der niedrige Sozialstatus ein entscheidender Risikofaktor für schweres Asthma gerade unter Afro-Amerikanern, die demnach in schlechten Wohnbedingungen mit entsprechender Küchenschabenexposition leben (Sarpong 1996). Insgesamt sind die Resultate in Querschnitt- und Longitudinalstudien kontrovers bezüglich Art des Innenraumallergens und Ort sowie Population, die untersucht wurden.

In der MAS-Studie war die bronchiale Hyperreaktivität gemessen mittels Histaminprovokation stärker mit der Innenraumallergensensibilisierung als mit der Sensibilisierung gegenüber Pollen assoziiert, jedoch nicht mit der Inneraumallergenexposition. Der Schweregrad des Asthmas erwies sich zwar als ein Einflussfaktor für erniedrigte Flusswerte der Ruhelungenfunktion mit 6 Lebensjahren, war jedoch unabhängig von der häuslichen Allergenbelastung.

Bei 13-jährigen Schulkindern hingegen stellten sich in einer Münchner Querschnitts-Untersuchung die Innenraumfeuchtigkeit und Milbenbelastung als Risikofaktoren für bronchiale Überempfindlichkeit in einer Gruppe von ca. 200 asthmatischen Kindern heraus (OR 5,8 bzw. 2,3; Nicolai 1998).

Die Befunde der MAS-Kohorte relativieren die Vermutungen aus Querschnittsstudien, dass hohe Hausstaubmilbenexposition eine primäre Ursache für Asthma sei (Peat 1996, Custovic 1998b, Platts-Mills 2000) und bestätigen damit die Hypothese, dass die Exposition gegenüber Innenraumallergenen zwar sekundär bei entsprechender Sensibilisierung Asthmaanfälle triggern kann und die Chronifizierung fördert, jedoch keinen primären Kausalfaktor darstellt. Auch eine amerikanische Case-Control Studie fand, dass häusliche Milben- und Küchenschabenallergenkonzentrationen in Wohnungen von 12 bis14-jährigen Kindern mit Asthma bronchiale zwar mit der allergischen Immunantwort jedoch nicht mit der klinischen Aktualität des Asthma bronchiale assoziiert waren (Sporik 1999).

Obwohl die MAS-Untersuchung eine bezüglich des Atopierisikos angereicherte Studie ist, lassen sich die Befunde populationsbezogen betrachten. Die MAS-Kohorte weist einen etwas höheren Sozialstatus auf als die Durchschnittsbevölkerung und einen geringeren

Anteil an Rauchern. Trotzdem scheint ein systematischer Fehler durch "participation bias", also Selektion, unwahrscheinlich.

Auffällig ist jedoch, dass die Allergenexposition etwas geringer ist als in vorhergehenden Berliner Querschnittsstudien (Lau 1989). Dies ist u. a. darauf zurückzuführen, dass in den ersten Lebensjahren Teppichstaubproben gesammelt wurden, während die Querschnittstudien Matratzenstaub analysierten. Milbenallergenkonzentrationen in Teppichstaubproben liegen um den Faktor 10 unter Matratzenstaubproben. Die zum 5. Geburtstag gesammelten Matratzenstaubproben wiesen im Median 5000 ng/g auf und waren vergleichbar mit anderen mitteleuropäischen Studien (Kühr 1994b). Bei 61,9% der Staubproben lag die Milbenallergenkonzentration über 2000 ng/g Staub, also in einem signifikanten Bereich. Eliminationsmaßnahmen von Seiten der Studienteilnehmer wurden nicht wissentlich durchgeführt.

Trotzdem muss erwähnt werden, dass beispielweise Australien und England im Mittel 2000 ng/g Der p 1 im Hausstaub aufweisen und damit deutlich höher als die Expositionswerte der deutschen MAS sind (Sporik 1990). Es wäre denkbar, dass bestimmte Dosis-Wirkungsbeziehungen sich erst bei einer großen Varianz über mehrere Logarithmusstufen zeigen können bzw. in Gegenden mit sehr hoher Exposition, jedoch gibt es auch bei höherer Allergenkonzentration in der vorher erwähnten französischen Studie von Vervloet et al. (1999) keine Assoziation zwischen Asthma und Milbenallergenexposition bei milbensensibilisierten Schulkindern.

In Gegenden mit sehr niedriger Milbenallergenexposition, wie Wüste oder Gebirge, sind die Asthmaprävalenzen nicht signifikant niedriger als in Gegenden mit höherer Exposition (Charpin 1991, Ingram 1995, Perzanowski 1999). Die Sensibilisierung eines atopischen Asthmatikers erfolgt dann gegen andere in der Umwelt vorhandene Allergene. Im milbenarmen Schweden ist eine Sensibilisierung gegen Haustiere, jedoch nicht gegen Milben mit Asthma bei Erwachsenen assoziiert (Plaschke 1999).

Hinsichtlich des Asthmaschweregrades fand sich in der MAS-Kohorte weder eine Assoziation zur Innenraumsensibilisierung noch zur Allergenexposition. Auch hier gibt es widersprüchliche Befunde in der Literatur: Eine australische Arbeit konnte keine Beziehung zwischen Milbenallergenexposition und Schweregrad des Asthma nachweisen (Marks 1995b), andere Autoren berichten über Assoziation von Asthma- bzw Ekzemschwere, Milbenallergenexposition und Grad der Sensibilisierung gegenüber Aeroallergenen (Custovic 1995, Tunnicliffe 1999, Schäfer 1999).

Die Definition "Asthma" wird sehr unterschiedlich in epidemiologischen Studien gehandhabt. In der MAS-Studie zeigte sich unabhängig von der gewählten Asthmadefinition keine Assoziation mit dem Parameter "Innenraumallergenexposition", und auch der objektive Parameter "bronchiale Hyperreaktivität" zeigte keine Assoziation. Auch ist die Diagnose "Asthma" zum Zeitpunkt 7. Geburtstag verlässlich, da über 80% der kindlichen Asthmatiker bis zum 5. Geburtstag deutliche Symptome aufweisen (Schwartz 1990).

Die Validität des in der MAS-Studie verwandten ISAAC-Fragebogen hinsichtlich der Erkennung von asthmatischen Beschwerden ist untersucht worden. Die Beantwortung der Frage nach "pfeifenden oder keuchenden Geräuschen im Brustkorb beim Atmen in den letzten 12 Monaten" hat eine Sensitivität von 0,85 und Spezifität von 0,81 für die Arztdiagnose "Asthma" (Jenkins 1996).

Die in der MAS berichtete Asthmaprävalenz zum 7. Geburtstag ist mit 10% vergleichbar mit anderen Berichten aus München (9%) und Dresden (6,9%) bei 5 bis 7-jährigen Kindern 1995/1996 fünf Jahre nach der deutschen Wiedervereinigung (Weiland 1999b) und aus Italien (9,7%) bei 6-7-jährigen Kindern (Rusconi 1999). In einer amerikanischen Kohortenstudie aus Tuscon, Arizona, wiesen 15% der Kinder "late-onset wheeze" und 13,7% "persistent wheeze" auf (Martinez 1995). Die Lebenszeitprävalenz hinsichtlich obstruktiver Bronchitis bzw. "wheeze" lag in der MAS bei 25%. In einer populationsbezogenen Studie zeigten 6 bis 7-jährige italienische Kinder für obstuktive Atemwegsbeschwerden eine Lebenszeitprävalenz von 17,5% (Rusconi 1999).

22% der 645 MAS-Kinder, die eine Histaminprovokation mitmachten, wiesen eine erhöhte bronchiale Empfindlichkeit auf mit einer $PC_{20}FEV_1$ von 1 mg/ml oder darunter. Davon gehörten 62% der Gruppe der Kinder mit aktuellen asthmatischen Beschwerden an, nur 18% hatten keine aktuellen obstruktiven Symptome während der vergangenen 12 Monate ($p<0,001$). Eine Histaminkonzentration von 0,6 mg/ml PC_{20} FEV_1 ergab bezüglich der Unterscheidung zwischen klinisch symptomatischen und nicht symptomatischen Asthmatikern eine Sensitivität von 45,9% und Spezifität von 93% (Niggemann 2001).

Determinanten für eine erniedrigte Ruhelungenfunktion unterschieden sich in den Gruppen mit differentem Verlauf der obstruktiven Atemwegsbeschwerden. Bei Kindern mit frühkindlichem Pfeifen in den ersten drei Lebensjahren stellen mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft und häufige Infekte der unteren Atemwege ein Risiko dar hinsichtlich erniedrigter exspiratorischer Flusswerte. Ähnliche Befunde berichtete eine

englische Arbeitsgruppe, die eine Geburtskohorte von 15712 Kindern hinsichtlich Risokofaktoren für obstruktive Atemwegsbeschwerden über 16 Jahre verfolgte. Niedriges Geburtsgewicht, mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft waren mit pfeifender Atmung im Säuglings- und Kleinkindalter assoziiert, wobei mit 16 Jahren nur 15% der Kinder noch aktuelle asthmatische Beschwerden aufwiesen (Lewis 1995). Auch ist in anderen Studien die Ruhelungenfunktion von Säuglingen durch mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft negativ beeinflusst (Tager 1995, Stick 1996). Dahingegen wird in der MAS die Ruhelungenfunktion von Kindern mit asthmatischen Beschwerden im Schulalter von Atopie, vom Beginn des Asthma bronchiale und niedrigem Geburtsgewicht beeinflusst. Diese Kinder stellen einen anderen Phänotyp dar als Kinder, die ausschließlich im Säuglings- und Kleinkindalter obstruktive Atembeschwerden aufweisen. Asthma und Atopie sind somit auch bei der Definition verschiedener Asthma-Phänotypen als unterschiedliche, aber interagierende Entitäten zu betrachten.

Die Tatsache, dass Innenraumallergene die Sensibilisierung bei entsprechender genetischer Prädisposition fördern und sekundär aber nicht primär die Manifestation eines Asthma bronchiale im Kindesalter beeinflussen, wirft ein neues Licht auf die Möglichkeit der Primärprävention durch Allergenvermeidung. Die Isle of Wight Studie sah nach Intervention in den ersten Lebensjahren signifikant weniger spezifische Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben und einen Trend in Richtung niedrigere Asthmaprävalenz im 8. Lebensjahr, der jedoch nicht signifikant war (Arshad 1992, 2001, Hide 1996). Eine andere britische Studie sah nach einer diätetischen Intervention in den ersten Lebensjahren keinen Einfluss von Hausstaubmilbenallergen- und Katzenexposition auf die Prävalenz des Asthma bronchiale zum Zeitpunkt 7. Geburtstag (Burr 1993). Weitere Studien zur Primärprävention wurden begonnen, so die PIAMA Studie in den Niederlanden (Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy), die multizentrische europäische SPACE-Studie (Study on Prevention of Allergy in Children in Europe) CHAPS in Southampton, England, (Children`s Allergy Prevention Study), die MAAS (Manchester Asthma and Allergy Study) und viele mehr. Bisher konnte eine erfolgreiche Sanierung bezüglich Innenraumallergenkonzentrationen und erniedrigte Sensibilisierungsraten gegen Hausstaubmilben nachgewiesen werden. In der SPACE-Studie (Study on Prevention of Allergy in Children in Europe), an der Zentren in Freiburg, Litauen, Griechenland und in England beteiligt sind, konnte zum Zeitpunkt 18 Monate in der Interventionsgruppe (milbendichter Matratzenbezug und Beratung) ein signifikant geringeres Vorkommen von pfeifender Atmung (11,4% versus 18,8%, $p<0,05$) und nächtlichem Husten als Surrogat für Hyperreagibilität beobachtet werden (Schwieger 2001). Der Effekt von Primärpräventivmaßnahmen auf die

Manifestation von Asthma bronchiale bei Schulkindern bleibt abzuwarten, jedoch scheinen andere Faktoren, wie genetische, die strukturelle Anomalien und Lungenwachstum beeinflussen, unabhängig von der Allergenbelastung von entscheidender Bedeutung zu sein. Dies wird durch Beobachtungen gestützt, dass bei Säuglingen und Kleinkindern weit vor der Manifestation eines Asthma eingeschränkte Lungenfunktionsparameter zu beobachten sind (Martinez 1995, Stick 1996, Young 1991). Auch ergab sich in einer retrospektiven norwegischen Zwillingsstudie, dass 75% der Variation hinsichtlich Anfälligkeit gegenüber Asthma durch genetische Effekte erklärt wurde und lediglich 25% durch Umwelteinflüsse (Harris 1997). Dazu passt die Beobachtung, dass die positive Familienanamnese für Asthma bronchiale, insbesondere die der Mutter, einer der stärksten Einflussfaktoren für das kindliche Asthma bronchiale ist (Abb. 4).

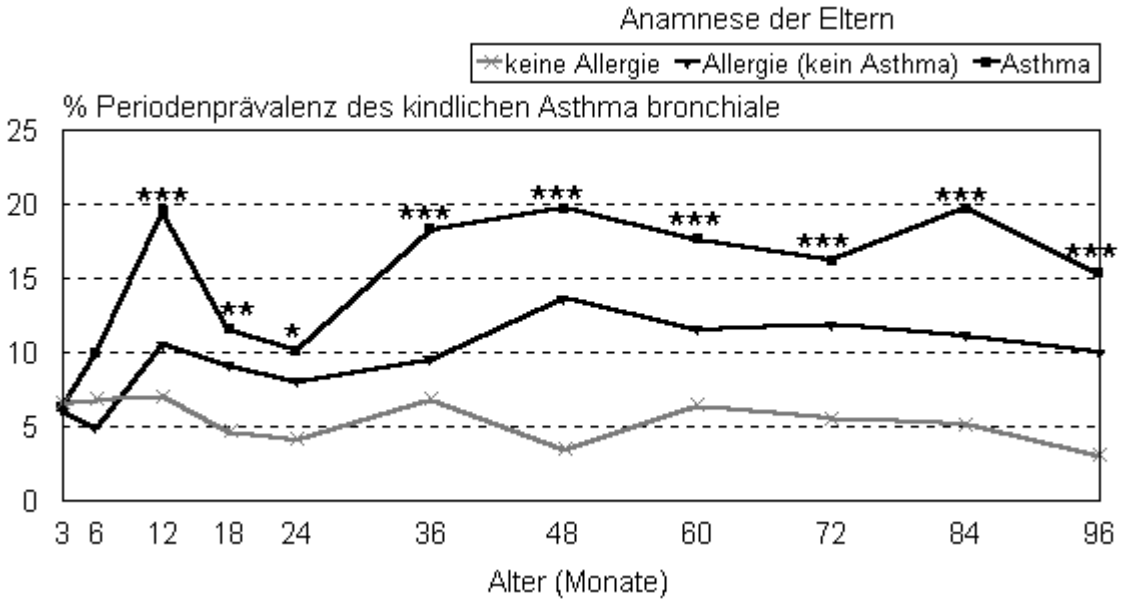

Abb. 4: Einfluss der Familienanamnese auf kindliches Asthma bronchiale
(Chi-Quadrat Test, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001)

Andererseits spricht auch viel dafür, dass bestimmte in den letzten Jahrzehnten veränderte Umwelt- und Lebensstilfaktoren durch "Gen-Umweltinteraktion" die Penetranz atopischer und asthmafördernder Gene gesteigert und die Suszeptibilität und Mortalität erhöht haben.

In Familien, in denen Viehwirtschaft betrieben wird und eine hohe Exposition gegenüber Bakterien und LPS besteht, treten weniger atopische Erkrankungen auf (Braun-Fahrländer 1999, von Mutius 2000, von Ehrenstein 2000). Anthroposophische Familien, die sich genetisch nicht von der nicht-anthroposophischen Population Schwedens unterscheiden, weisen deutlich niedrigere Asthma- und Heuschnupfenraten auf (5,8% und

7,1% bei anthroposophischen Kindern versus 17% und 14% bei nicht-anthroposophischen Kindern; p<0,001 bzw. p<0,01). In diesem Falle sind mannigfaltige Besonderheiten des anthroposophischen Lebensstils potentiell protektive Faktoren: höhere Kinderzahl, Ernährung mit in Milchsäure fermentierten Gemüsen, die lebende Lactobazillen enthalten (63% der anthroposophischen versus 4,5% der nicht-anthroposophischen Kinder), signifikant seltener Antibiotikaeinnahme (52% der anthroposophischen Kinder versus 92% der nicht-anthroposophischen Kinder) und Antipyretikaeinnahme (39% versus 89%), Impfung gegen Masern (18% versus 93%), durchgemachte Maserninfektion (61% versus 1%) u. v. a.. Hinsichtlich der Anzahl positiver Prick-Teste ergab sich eine Odds ratio von 0,62 (95% CI 0,43-0,91) für den protektiven Einfluss eines anthroposophischen Lebensstil hinsichtlich der Atopie. Interessanterweise ergab sich kein Unterschied hinsichtlich Haustierhaltung und Tabakrauchgewohnheiten der Eltern (Alm 1999).

Der Gebrauch von Antibiotika im Kindesalter speziell von Makroliden ist in den letzten Jahrzehnten gestiegen und könnte durch die Eradikation von z. B. nicht pathogenen Umwelt-Mykobakterien einen atopieprotektiven Immunstimulus dezimieren, zumindest bei wiederholtem Gebrauch. Eine Studie suggeriert ein erhöhtes Atopierisiko, wenn mehrfach Antibiotika in den ersten 2 Lebensjahren eingenommen wurden (Faroqui 1998). In der MAS-Studie sehen wir keinen Zusammenhang zwischen Asthmaentstehung und Einnahme von Antibiotika (Illi 2001).

Auch gibt es Vermutungen, dass die vermehrte Einnahme von Paracetamol als Antipyretikum bei Kindern ein Mitverursacher der gestiegenen Atopie- und Asthmaprävalenz sein kann (Newson 2000). Acetylsalizylsäure, eine antiinflammatorische Substanz, die den Metabolismus proinflammatorischer Substanzen aus Arachidonsäure inhibiert und damit möglicherweise auch Mediatoren der allergischen Entzündung, wurde seit ca. 15 Jahren von Paracetamol als Antipyretikum verdrängt, da die Einnahme von Acetylsalicylsäure bei fieberhaften Infekten mit dem Reye-Syndrom bei Kindern assoziiert ist.

Es wird auch spekuliert, dass jene Gene, die in der Abwehr parasitärer Erkrankungen noch vor 100 Jahren einen Selektionsvorteil darstellten, heute die Gene sind, die mit Atopie assoziiert sind. So ist beispielsweise die Resistenz gegenüber Schistosoma mansoni und Plasmodium falciparum mit dem Genlokus 5q31-33 gekoppelt, eine Region, in der wir den Interleukin-4 Zytokincluster finden, der mit Atopie assoziiert ist (Marquet 1996).

In der MAS-Studie zeigte sich, dass häufige banale Infekte der oberen Luftwege wie Schnupfen in den ersten 3 Lebensjahren mit einem erniedrigten Risiko, Asthma und eine

Sensibilisierung gegenüber Aeroallergenen zum Zeitpunkt 7 Jahre zu erleiden, assoziiert ist (Illi 2001). Mehr als 4 Schnupfenepisoden im ersten Lebensjahr halbierte das Risiko für Asthma im Alter von 7 (OR 0,49 95% CI 0,26-0,94) und erhöhte bronchiale Empfindlichkeit (OR 0,42 95% CI 0,25-0,70). Dies ist konsistent mit der Beobachtung, dass mit zunehmender Anzahl der Geschwister das Atopierisiko sinkt (Strachan 1989, von Mutius 1994). Je mehr ältere Geschwister ein Individuum im Kindesalter hat, desto größer die Frequenz der Infekte im Kleinkindesalter (Hygienehypothese). Diese Daten werden auch durch die Beobachtung gestützt, dass Kinder, die sehr früh in Kindertagesstätten aufgenommen wurden, vor Asthma und Allergie im Schulalter (Krämer 1999, Ball 2000) durch das Überwiegen einer Th1-Reaktionsbereitschaft gegenüber einer Th2-Reaktion relativ geschützt zu sein scheinen, was der Entwicklung einer allergischen Immunantwort entgegen wirkt. Dies könnte zum Teil den Unterschied bezüglich der Asthma- und Allergieprävalenz zwischen alten und neuen Bundesländern erklären (von Mutius 1992, 1994), da in der ehemaligen DDR ein Großteil der Kinder bereits als Säuglinge in Kinderkrippen betreut wurde und das Risiko für häufige Infekte der Luftwege groß war. Andererseits haben jene Kinder, die als Säuglinge in eine Kindertagesanstalt aufgenommen werden in den ersten 2 Lebensjahren häufiger infektassoziiert pfeifende Atmung und Bronchitis.

Des weiteren scheinen das Immunsystem beeinflussende Faktoren wie zum Beispiel die Darmflora, die in frühster Kindheit Unterschiede zwischen atopischen und nicht atopischen Kindern aufweist (Böttcher 2000, Kalliomäki 2001a) und durch Ernährung protektiv beeinflusst werden kann (Kalliomäki 2001b, Alm 1999, Isolauri 2000), von zunehmender Bedeutung hinsichtlich möglicher Atopie-Prävention zu sein. Bestimmte Bakterien wie Lactobazillen können via IL-12 die Immundeviation in Richtung Atopie vielleicht auch auf längere Sicht verhindern (Murosaki 1998).

Aufgrund der Beobachtung, dass die Sensibilisierung gegen Innenraumallergene mit der Exposition assoziiert ist, und die Sensibilisierung gegen Innenraumallergene einen Risikofaktor für kindliches Asthma darstellt, ist obwohl nicht nachweisbar in der MAS-Kohorte eine potentielle Kausalbeziehung nicht völlig ausgeschlossen, zumal es immer wieder die Beobachtung gibt, dass die Zunahme der Asthmaprävalenz mit dem Anstieg der Anzahl von Haustieren assoziiert ist (Noertjojo 1999, Roost 1999). Die Allergenvermeidung als Sekundär- und Tertiärprävention hat in der Behandlung des allergischen Asthma bronchiale gemeinsam mit der antientzündlichen Pharmakotherapie weiterhin uneingeschränkte Bedeutung (British Thoracic Society 1997).

4.5 Allergenelimination und Prävention

Bei Präventivmaßnahmen müssen wir Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention unterscheiden. Die Primärprävention hat die Intention, eine Erkrankung zu verhindern. Die Sekundärprävention zielt darauf, Patienten mit erkennbarer Symptomatik in die Remission zu führen. Die Tertiärprävention soll eine Verschlechterung verhindern bzw. den Schweregrad einer Erkrankung reduzieren.

Sekundär- und Tertiärpräventivmaßnahmen sind gerade hinsichtlich der therapeutischen Reduktion von Tier- und Hausstaubmilbenallergenen aus dem häuslichen Milieu von sensibilisierten Asthmatikern ein etabliertes Verfahren, das das Beschwerdeniveau und die unspezifische bronchiale Überempfindlichkeit sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen senken kann.

Unzählige Verfahren zur Milbenallergenreduktion wurden in den letzten 20 Jahren angewandt und evaluiert (Tovey 1999). Hierbei unterscheidet man milbentötende und allergendenaturierende Methoden. Bei der Betrachtung von Studien, die unter Sanierungsmaßnahmen klinische Parameter über den Zeitraum vor und nach Sanierung verfolgt haben, sollte man nur solche als relevant ansehen, die eine erfolgreiche Allergenreduktion erreicht und überwacht haben. Ein Metaanalyse kam fälschlicherweise zu dem Schluss, dass alle milbensanierenden Maßnahmen für den Patienten zwecklos seien. Der Auswertung lag der systematische Fehler zugrunde, dass lediglich eine kleine Anzahl von Studien eingeschlossen wurde, von denen viele keine Milbenallergenreduktion erzielt hatten. Letztere konnten also allenfalls einen Plazeboeffekt haben (Gotzsche 1998).

Die 90%ige Allergenreduktion sollte das Ziel sein, um suffizient auch klinisch ein Absenken der Beschwerden zu erreichen (Platts-Mills 1997). Aus den Studien, die sich der Frage widmeten, welche Verfahren überhaupt geeignet waren, Hausstaubmilbenallergen signifikant und dauerhaft im häuslichen Milieu zu reduzieren, wurde ersichtlich, dass nur wenige Verfahren sich als tauglich erwiesen haben. Die Anwendung von flüssigem Stickstoff ist wie eingangs erwähnt unpraktikabel, wenn auch erfolgreich bezüglich der Tötung aktiver Milbenkulturen (88%) (Colloff 1986). Flüssiger Stickstoff muss bei einer Temperatur von minus 198,8° C in speziellen Behältern transportiert und unter Vorsichtsmaßnahmen angewandt werden. Das Organophosphat Pirimiphos Methyl erzielte eine Der p 1-Reduktion von 50-75%, die ca. 2-6 Wochen nach einmaliger Anwendung anhielt (Mitchell 1985). Jedoch scheint die Substanz toxikologisch nicht unbedenklich. Paragerm, ein akarizides, fungizides und bakterizides Desinfektionsmittel, kommt wegen seines

unangenehmen Geruchs nicht zum Einsatz (Penaud 1977). Auch wurde versucht, mittels Ausstreuen von Kochsalz auf Teppichen, Milben durch osmotische Dehydratation zu vernichten (Miller 1992).

Selbst neue Matratzen sind binnen Monaten bei entsprechenden Umgebungsbedingungen besiedelt (Custovic 1996a). Viele Studien mit Benzylbenzoat, das in unseren Untersuchungen keine ausreichende Allergenreduktion insbesondere auf Matratzen erzielte (Lau 1991b), wurden nicht Plazebo-kontrolliert durchgeführt, was aber unerlässlich ist, da die bloße Teilnahme an einer Studie bereits allergenreduzierend wirken kann.

Auch wenn die in-vitro Effekte von Benzylbenzoat vielversprechend waren (Hayden 1992), ist die milbenallergenreduzierende Wirkung auf Teppichen nicht langanhaltend und wie auch in anderen Studien nachgewiesen speziell auf Matratzen unbefriedigend (Woodfolk 1995). Häufig beträgt die Allergenreduktion nur 20-50%, was in Haushalten mit einer Allergenexposition über 10000 ng/g nicht ausreichend ist (Dietemann 1993). Auch kann die Milbenbesiedlung neuer Matratzen durch Benzylbenzoat nicht verhindert werden (Rebmann 1996).

In einer prospektiven Studie mit milbenallergischen Kindern mit Asthma bronchiale konnten wir keine signifikante Milbenallergenreduktion auf Matratzen durch die Anwendung von Benzylbenzoat erreichen, somit änderte sich auch die bronchiale Empfindlichkeit im Zeitraum von einem Jahr nach Beginn der Behandlung nicht (Ehnert 1992). Auf Teppichen erreichten wir eine ca. 40-50%ige Allergenreduktion, die aber nicht bezüglich ihrer klinischen Auswirkung untersucht wurde. Einige Autoren berichten eine erfolgreiche Allergenreduktion auf Matratzen (Carswell 1996, Kniest 1991), andere berichten negative Resultate (Huss 1994).

Die Anwendung von milbendichten Matratzenbezügen erzielt eine signifikante Allergenreduktion (Owen 1990) und eine Absenkung der bronchialen Hyperreaktivtät (Walshaw 1986, Ehnert 1992, van der Heide 1997a, b, Halken 1997). In der Berliner Studie zeigte sich eine Senkung der BHR nach 4, 8 und 12 Monaten. Van der Heide konnte auch zeigen, dass die Applikation von Benzylbenzoat zusätzlich zu der Benutzung von milbendichten Matratzenbezügen keinen zusätzlichen Nutzen erwirkt. Auch konnte in einer holländischen Studie gezeigt werden, dass mittels milbendichten Matratzenbezügen und Anwendung von Benzylbenzoat auf Teppichböden der morgendliche Peak-Flow von milbenallergischen Patienten mit allergischer Rhinitis ohne Asthma verbessert werden kann im Sinne einer möglichen Vermeidung des "Etagenwechsel", das heißt des

Wechsels der klinischen Symptomatik von Rhinitis zum Asthma (Cloosterman 1997). Andererseits konnte derselbe Autor keine Abnahme der bronchialen Empfindlichkeit in einer Gruppe von milbenallergischen Patienten mit mildem Asthma bronchiale nach plazebo-kontrollierter Anwendung der oben genannten Maßnahmen nachweisen, weil die Allergenkonzentration zwar auf Matratzen signifikant abnahm, aber auf Polstermöbeln und Teppichen die Anwendung von Benzylbenzoat (Acarosan®) nicht die gewünschte Allergenreduktion erreicht hat (Cloosterman 1999). Somit genügt offenbar in einigen Haushalten bereits ein milbendichter Matratzenbezug, in anderen hochbelasteten Haushalten mit ungünstiger Möblierung und für Milbenwachstum optimalen mikroklimatischen Bedingungen muss die Sanierung radikaler und umfassender sein, um die gewünschte Allergenreduktion und einen klinischen Effekt zu erzielen. Ein Autor berichtet lediglich einen Abfall der Eosinophilen Peroxidase und des Symptomscores aber nicht der BHR (Frederick 1997) nach Intervention mit Matratzenbezug, was wahrscheinlich auf die zu kurze Behandlungs- und Beobachtungsdauer zurückzuführen ist.

Durch die überzeugende Datenlage wird seit 1995 die Verordnung von milbendichten Matratzenbezügen bei milbenallergischen Asthmatikern von den Krankenkassen bezahlt. Auch profitieren Patienten mit atopischer Dermatitis und klinisch relevanter Milbensensibilisierung von diesen Matratzenbezügen (Tan 1996), wie auch in unseren Untersuchungen gezeigt. Bei erfolgreicher Reduktion des Milbenallergens sinkt der Entzündungsgrad der Haut, gemessen als Costa-Score und das Serum-ECP als unspezifischer Entzündungsmarker. Des weiteren können Maßnahmen, die die Innenraumfeuchtigkeit senken und Luftaustauschraten erhöhen, eine geeignete Strategie zur Reduktion von Hausstaubmilbenallergenen darstellen (Harving 1994, Warner JA 2000, Korsgaard 1991, Fletcher 1996, Htut 2001).

Regelmäßiges Saugen ist hilfreich, um eine gewisse Menge an Milbenallergen aus Teppichen und Polstermöbeln zu beseitigen, jedoch ist die Allergenreduktion durch diese Maßnahme nicht ausreichend (Munir 1993c), selbst dann nicht, wenn die Staubsauger mit einem HEPA-Filter ausgestattet sind (Popplewell 2000). Das Trocknen in einem automatischen Trockengerät bei mehr als 55° C für mindestens 10 Minuten bzw. die chemische Reinigung tötet effizient Milben, entfernt jedoch nicht alle Allergene (Miller 1996, Vandenhove 1993, McDonald 1992). Heißluftreinigung (110° C) von Teppichen, Bettdecken und Matratzen vermochte laut einer kürzlich erschienenen Publikation die Milbenallergenkonzentration signifikant zu reduzieren und eine Senkung der bronchialen Empfindlichkeit bei milbenallergischen Asthmatikern in einer Plazebo kontrollierten Studie zu erzielen (Htut 2001).

Die Behandlung von Teppichen mit einem Gemisch aus Tanninsäure und Benzylbenzoat erreichte eine 30-40% Milbenallergenreduktion ohne klinische Relevanz (Lau 2002). Ähnliches berichtete eine australische Arbeitsgruppe (Tovey 1992) nach Behandlung mit einem Gemisch aus Polyphenolen zur Allergendenaturierung und einem Benzylderivat (Allersearch DMS™). Die initiale Milbenallergenreduktion am Tag 3 nach Behandlung betrug 23-28% vom Baselinewert, nach 4 Wochen war kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert mehr nachzuweisen. Der Erfolg nach Anwendung auf dünnen Materialien wie Decken war sowohl nach Anwendung von Tanninsäure allein (Green 1984) als auch nach Allersearch-Behandlung befriedigender (Price 1990, Warner JA 1993). Insgesamt jedoch stellt diese Maßnahme keine erfolgversprechende Option in der Behandlung von asthmatischen Patienten mit Hausstaubmilbenallergie dar.

Feuchtigkeitsschäden in Innenräumen bedeuten ein erhöhtes Risiko für asthmatische Beschwerden. In Verbindung mit Tabakrauchexposition und hoher Innenraumallergenexposition erhöht sich das Risiko Asthmaanfälle zu erleiden für spezifisch Sensibilisierte um den Faktor 8 (Lindfors 1995). Da Hausstaubmilben die benötigte Wassermenge über die Haut aus der Luft aufnehmen, ist die Absenkung der relativen Luftfeuchtigkeit in Innenräumen hinsichtlich der Hemmung des Milbenwachstums entscheidend. Hierbei sollte die relative Luftfeuchtigkeit permanent unter 50% gehalten werden. Liegt eine Besiedlung mit Dermatophagoides farinae vor, die resistenter gegenüber temporärer Absenkung der Luftfeuchtigkeit ist, ist eine Absenkung unter 40% empfehlenswert (Arlian 1999). Dieses ist in praxi nicht einfach und erfordert strikte Maßnahmen zum Entzug der Luftfeuchtigkeit, was subjektiv bei einer relativen Luftfeuchtigkeit unter 35% nicht immer als angenehm empfunden wird.

Prospektive kontrollierte Interventionsstudien zur Primärprävention in Hochrisikofamilien konnten auch über einen längeren Zeitraum eine signifikante Allergenreduktion erzielen durch Vermeidung von Teppichböden im Kinderzimmer, Anwendung von Acarosan (Benzlbenzoat) auf Teppichen und Polstermöbeln, Verwendung von Hochleistungsstaubsaugern, regelmäßigem Waschen von Laken und Kuscheltieren und Anwendung von milbendichten Matratzen- und Bettbezügen (Custovic 2000a). Die Der p 1-Reduktion auf Matratzen betrug nach einem Jahr 97,6% im Vergleich zur Kontrollgruppe, auf Teppichen 53,7%. In den Kinderbetten der Behandlungsgruppe lag die mittlere Der p 1-Belastung lediglich bei 2,3 ng/g bei Geburt und 15,6 ng/g nach einem Jahr und war damit signifikant niedriger als in der Plazebogruppe ($p<0,001$). Eine signifikante Allergenreduktion ist also auch über einen längeren Zeitraum möglich, aber sehr aufwendig für die betroffenen Familien.

Eine japanische Studie untersuchte Kinder mit einem hohen Risiko, an einer Hausstaubmilbenallergie und Asthma zu erkranken (Nishioka 1998). Alle Kinder hatten im ersten Lebensjahr ein atopisches Ekzem und eine Nahrungsmittelsensibilisierung entwickelt und wurden zu diesem Zeitpunkt in die Studie eingeschlossen und randomisiert einer Behandlungs- bzw. einer Plazebogruppe zugewiesen. Die Behandlungsgruppe erhielt milbendichte Matratzen- und Bettbezüge. Die Allergenkonzentration betrug im Mittel 800 versus 3000 ng/g nach Intervention. Nach einem Jahr wies die Behandlungsgruppe einen signifikant niedrigeren Spiegel an milbenspezifischem Serum IgE (Median 0,35 kU/L versus 1,8 kU/L, $p<0,05$) und eine niedrigere Inzidenz von obstruktiver Bronchitis auf (11% versus 37%, $p<0,05$).

Bei der Wahl von milbendichten Matratzenbezügen ist zu bedenken, dass die Webdichte so sein muss, dass 10 Mikrometer Porendurchmesser nicht überschritten werden, um eine genügende Undurchlässigkeit für Milbenallergene zu gewährleisten. Um ausreichend Fel d 1 der Katze zurückzuhalten, sollte der Porenduchmesser 6 Micrometer nicht überschreiten (Vaughan 2000). Die Haltbarkeit einiger Bezüge beträgt aufgrund neuartiger Materialien wie z. B. Mikrofaser über 10 Jahre, daher ist der Kostenfaktor vergleichsweise klein. Bezüge aus Mikrofasern werden gegenüber den beschichteten Bezügen als angenehmer empfunden.

Federbetten haben eine dichter gewobene Hülle als Synthetikbetten und sind daher für Allergiker besser geeignet (Crane 1997, Custovic 1999, 2000b, Strachan 1997). Die Kontamination mit Milben- und Tierallergenen ist höher in synthetischen Betten (Crane 1997, Custovic 2000b, Hallam 1998), und die Allergenität scheint durch Bindung an Kunststoffhohlfasern sich zu erhöhen (Strachan 1995). Außerdem wird vermutet, dass der Endotoxingehalt in Federbetten höher ist, was protektiv gegen eine Manifestation einer atopischen Erkrankung wirken kann (Weernink 1995, Gereda 2000).

Im Falle der Tierallergensensibilisierung und assoziierter Beschwerden sehen die Ergebnisse etwas anders aus. Da der Großteil der Tierallergene aufgrund ihrer physikalischen Beschaffenheit sich im Schwebstaub befinden und nur partiell sedimentieren (Luczynska 1990, Custovic 1997, de Blay 1991a), stellt der Einsatz von Luftfiltern die geeignete therapeutische Strategie zur Reduktion von Tierallergenen in der Luft dar (van der Heide 1999), wobei die Senkung der Beschwerden und der bronchialen Überempfindlichkeit nicht in allen Studien erreicht wurde (Wood 1998). Dies kann im Falle der amerikanischen Studie eventuell auf die kurze Beobachtungsdauer von 3 Monaten zurückzuführen sein,

da meist unter Allergenkarenz frühestens nach 4 bis 6 Monaten eine Verbesserung zu verzeichnen ist (Ehnert 1992).

Auch können Staubsauger mit HEPA-Filtern Katzen- und Hundeallergene aus der Luft entfernen (Woodfolk 1993, Green 1996, Popplewell 2000), während Staubsauger ohne Filter dies nicht vermögen (Green 1995). Des weiteren ist anzuraten, ein Haustier, gegen das eine klinisch relevante Sensibilisierung besteht, aus dem Haushalt zu entfernen, zumindest sollte das Tier außerhalb des Hauses gehalten werden. Das Waschen von Katzen mit oder ohne allergendenaturierenden Shampoos hat sich als nicht effektiv erwiesen (Klucka 1994, Avner 1997).

Tierallergene werden auch von anderen Menschen, die Tierkontakte haben, über die Kleidung in öffentliche Gebäude getragen, so dass es auch außerhalb des häuslichen Milieus zu einer erheblichen Allergenexposition kommen kann (Munir 1995a, 1993a, Custovic 1996b, Perzanowski 1999, Patchett 1997). Da deshalb aber auch in Haushalten ohne Haustiere eine signifikante Allergenexposition zu beobachten ist und andererseits auch nach Entfernung des Haustieres die Allergenbelastung über längere Zeit persistieren kann (Wood 1989), mag eine Entfernung der Tierallergene aus dem Hauptreservoir Luft sinnvoll sein. Dies gilt vor allem für jene Patientengruppe, bei der die Tierallergensensibilisierung klinisch im Vordergrund steht. Oft ist die Eliminierung aber deutlich schwerer als beispielsweise im Falle der Hausstaubmilben.

Trotz der kontroversen Datenlage hinsichtlich der Beziehung von frühkindlicher Innenraumallergenbelastung und ihrer Bedeutung für Atopie und Asthma, scheint zur Zeit am wahrscheinlichsten, dass in Regionen mit mittlerer Exposition wie in Deutschland die Allergenvermeidung in Hochrisikofamilien sinnvoll ist, um zumindest einen Risikofaktor für das Asthma bronchiale, die spezifische Sensibilisierung, zu reduzieren. Zwar wird voraussichtlich die Asthmaentstehung nicht verhindert, wohl aber der Verlauf günstig beeinflusst. Ob auch eine Toleranzinduktion beispielsweise durch exzessiv hohe Allergenexposition der Mutter während der Schwangerschaft möglich ist, wird Gegenstand zukünftiger Studien sein. Geeignete Studiendesigns zu finden, um das multifaktorielle Interagieren von Umwelt- und genetischen Faktoren unter Berücksichtigung der Dauer und Dosis der verschiedenen Expositionen zu erfassen, stellt eine Herausforderung dar, zumal es gilt, viele für die Zunahme der Asthma- und Atopieprävalenz verantwortlich gemachte Determinanten zu berücksichtigen.

5 Zusammenfassung

Die Häufigkeit allergischer Erkrankungen und des Asthma bronchiale im Kindesalter hat insbesondere in westlichen Industrienationen während der letzten 25 Jahren zugenommen. Als Erklärung für diesen Trend kommen veränderte Umwelt- oder Lebensstilfaktoren in Betracht, die die Suszeptibiltät von atopisch prädisponierten Individuen erhöhen können. Veränderte Wohnbedingungen in sogenannten Niedrigenergiehäusern mit einer hohen relativen Luftfeuchtigkeit und niedrigen Luftaustauschraten haben zu einer erheblichen Exposition gegenüber Innenraumallergenen der Hausstaubmilben Dermatophagoides pteronyssinus und farinae geführt. Menschen verbringen in zunehmendem Maße einen Großteil des Tages in Innenräumen, Erwachsene ca. 95% und Kinder 80-90% der Tageszeit. Daher könnte vermutet werden, dass Innenraumfaktoren in einem größeren Maße speziell auf den in einer Stadt lebenden Menschen einwirken als noch vor 30 Jahren und ursächlich an der Prävalenzzunahme der Atopie und obstruktiver Atemwegserkrankungen beteiligt sind.

Ziel der Arbeit war es, in Querschnitts- und prospektiven Longitudinaluntersuchungen die Exposition gegenüber Innenraumallergenen aus Hausstaub zu analysieren und in Bezug zu spezifischer Sensibilisierung und Entstehung allergischer Atemwegserkrankungen zu setzen. Da bei atopischen Krankheitsmanifestationen eine Krankheitsentität multifaktorieller Genese angenommen wird, eignete sich die prospektive longitudinale Neugeborenenkohorte der Multizentrischen Allergiestudie (MAS bzw. MAS-90) in besonderem Maße, den natürlichen Verlauf atopischer Erkrankungen und die Dosis-Wirkungsbeziehung von Allergenexposition speziell unter Berücksichtigung von Dosis und Dauer der Exposition und in Hinblick auf atopische Manifestationen zu studieren. Hierbei war der Zusammenhang zwischen Innenraumallergenbelastung im Reservoirstaub und Enstehung des kindlichen Asthma bronchiale von besonderem Interesse, aber auch der Einfluss von Tabakrauchexposition und frühkindlichen Infektionen auf die Manifestation atopischer Erkrankungen im Kindesalter.

Von den 1314 Neugeborenen, die 1990 in die MAS-Kohorte aufgenommen wurden, wiesen 499 (38%) ein erhöhtes Risiko für eine atopische Erkrankung auf, d. h. wenigstens 2 Verwandte ersten Grades hatten eine atopische Manifestation bzw. das Kind hatte ein erhöhtes Nabelschnur IgE >0,9 kU/L. Die Kohorte war somit nicht populationsbezogen sondern Risiko-angereichert. Im ersten Lebensjahr wurden die Kinder viermal klinisch hinsichtlich atopischer Manifestationen untersucht, daraufhin folgten jährliche Untersuchungen sowie regelmäßige Blutentnahmen und Sammlungen von Hausstaubproben zur

Innenraumallergenanalyse (Majorallergene der Hausstaubmilbe Der p 1, Der f 1, Katzenallergen Fel d 1). Zum Zeitpunkt des 7. Geburtstages waren noch 939 Kinder (71,5%) in der Kohorte, und es wurden mehrere Fragebögen u. a. der ISAAC-Fragebogen beantwortet. Bei 800 Kindern wurde eine Bodyplethysmographie sowie bei 645 Kindern eine Histaminprovokation durchgeführt. Bei 648 Kindern lagen komplette Informationen über die Innenraumallergenbelastung in den ersten 3 Lebensjahren sowie über spezifisches Serum-IgE und ISAAC-Fragebogen zum Zeitpunkt des 7. Geburtstages vor.

Am 7. Geburtstag berichteten 94 von 938 Kindern (10%) über obstruktive Atemprobleme in den vergangenen 12 Monaten ("current wheeze"). 47 dieser Kinder hatten bereits vor dem 3. Geburtstag Episoden einer obstruktiven Bronchitis, und bei 66 von 94 Kindern (70% der Asthmatiker) konnte eine spezifische Sensibilisierung gegen Inhalations- oder Nahrungsmittelallergene im Alter von 7 Jahren nachgewiesen werden. Bei 6% (57 von 938) lag eine vom Arzt gestellte Diagnose eines Asthma bronchiale vor. "Jemals obstruktive Atemprobleme" hatten 163 von 938 Kindern (17,4%). Damit war die Asthmaprävalenz trotz Anreicherung mit Familien, die eine atopische Krankheitsmanifestation aufwiesen, mit anderen epidemiologischen Untersuchungen vergleichbar (Weiland 1999b, Rusconi 1999).

Für die Entstehung des Asthma bronchiale stellte die Sensibilisierung gegen Milben- und Katzenallergene einen größeren Risikofaktor dar als beispielsweise eine Pollensensibilisierung (Sears 1989). In der deutschen MAS (Multizentrische Allergiestudie) berichteten 28% der sensibilisierten Kinder über obstruktive Atembeschwerden im 7. Lebensjahr, während in der nicht-sensibilisierten Gruppe lediglich 8% der Kinder eine pfeifende Atmung hatten. 110 Kinder wiesen eine spezifische Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben und 60 gegen Katzen zum Zeitpunkt 7. Geburtstag auf. Kinder mit spezifischer Sensibilisierung gegen Innenraumallergene hatten eine signifikant erhöhte bronchiale Hyperreaktivität verglichen mit den Kindern ohne Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene bzw. lediglich mit Pollensensibilisierung.

Die spezifische Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben bzw. Katzenallergene (spezifisches Serum-IgE) war hoch signifikant mit der häuslichen Allergenexposition zum Zeitpunkt 3. und 7. Geburtstag assoziiert (Wahn 1997, Lau 2000). Die Gruppe der Kinder mit hoher Milbenallergenexposition (Median >981-240000 ng/g) zeigte eine Sensibilisierungsrate gegenüber der Hausstaubmilbe von 13,5%, während die Kinder mit niedriger Exposition lediglich eine Sensibilisierungsrate von 4% aufwiesen ($p<0,0001$).

Trotz der Beziehung zwischen Innenraumallergen-Exposition und spezifischer Sensibilisierung einerseits, und Innenraumallergen-Sensibilisierung und Asthma andererseits, ist die direkte Assoziation zwischen Exposition und Asthma nicht eindeutig nachzuweisen. Auch in der multiplen Regressionsanalyse nach Stratifizierung der Kinder gemäß atopischer Familienanamnese, spezifischer Katzen- bzw. Milbensensibilisierung bzw. atopischer Dermatitis und Nahrungsmittelallergie ergab sich keine Assoziation zwischen Innenraumallergenbelastung und Asthma bronchiale zum Zeitpunkt 7. Geburtstag. Wir sahen des weiteren auch keine Beziehung zwischen Beginn obstruktiver Atembeschwerden und Schweregrad des Asthma bronchiale (ausgedrückt als Anzahl der Episoden pro Jahr), wohl aber zwischen Beginn des Asthma bronchiale und Ruhelungenfunktion. Auch ergab sich kein Einfluss der Innenraumallergenbelastung auf die Ruhelungenfunktion bzw. die bronchiale Hyperreaktivität, gemessen als FEV_1-Abfall nach Histaminprovokation (Niggemann 2001). Es mag auf den ersten Blick verwirrend sein, dass sich aus den dargestellten Daten eine Diskrepanz zwischen allergischer Immunantwort und organbezogener Manifestation des Asthmas ergibt. Asthma bronchiale im Kindesalter ist zwar in ca. 70-80% mit einer allergischen Sensibilisierung assoziiert, jedoch sind allergische Immunantwort und Manifestation der obstruktiven Atemwegserkrankung gesonderte Entitäten, die interagieren aber getrennten Regulationsmechanismen unterliegen. Dies dämpft die Erwartung, durch Allergenvermeidung im frühen Kindesalter atopische Krankheitsmanifestationen zu verhindern.

Intrauterine Tabakrauchexposition stellte sich als Risikofaktor hinsichtlich Sensibilisierung, späterem Asthma und der Ruhelungenfunktion heraus. Frühkindliche Infektionen wie z. B. Rhinitis in den ersten drei Lebensjahren hingegen hatten einen protektiven Einfluss auf die Enstehung eines späteren Asthma bronchiale und einer spezifischen Sensibilisierung. Dies deutet daraufhin, dass die Th1-Stimulation des Immunssystems zumindest im frühen Kindesalter die Empfänglichkeit für allergische Erkrankungen günstig beeinflussen kann.

Die Milben- und Katzenallergenkonzentration in Teppichen lag im niedrigen Expositionsbereich. Es konnte ein schwach signifikanter Anstieg der Milbenallergenbelastung über die Zeit beobachtet werden, was vermutlich mit der wachsenden Anzahl der Familienangehörigen assoziiert ist. Familien mit hohem Sozialstatus (Bildung) wiesen eine signifikant niedrigere Milbenallergenexposition auf als Familien mit einem niedrigen Sozialstatus. Auch war niedriger Sozialstatus ein schwacher Risikofaktor für Asthma bronchiale, während hoher Sozialstatus ein Risikofaktor für das atopische Ekzem war. Die Allergenexposition auf Matratzen zum Zeitpunkt 5. Geburtstag der Kinder lag um den Faktor 10 höher (5,6 µg/g Staub) und somit im Bereich der vorher publizierten Werte aus dem Berliner

Raum (Lau 1989, Kühr 1994b). Zum Zeitpunkt 6 und 18 Monate wurde kein Unterschied zwischen Familien mit und ohne atopische Familienanamnese in Hinblick auf Milben- und Katzenallergenbelastung beobachtet. Haushalte, in denen Katzen gehalten wurden, wiesen ungleich höhere Katzenallergenkonzentrationen auf als Haushalte ohne Katzen (Fel d 1: 20 µg/g versus 0,046 µg/g, $p<0,0001$). Trotzdem beeinflusste das Halten von Haustieren nicht die Prävalenz des Asthma bronchiale bzw. die Stärke der bronchialen Hyperreaktivität.

Bezüglich der effektiven Innenraumallergenreduktion zeigte sich, dass lediglich milbendichte Matratzenüberzüge Milbenallergenbelastungen auf Matratzen signifikant vermindern konnten, was auch klinisch im Sinne einer Tertiärprävention zum Abfall der unspezifischen bronchialen Hyperreaktivität bei Kindern mit Milbenallergie und Asthma bronchiale führte. Insofern stellt die Innenraumallergenvermeidung eine sinnvolle Tertiärpräventionsstrategie dar. Hinsichtlich der Primärprävention bleibt abzuwarten, ob Allergenvermeidung in frühster Kindheit wirklich die Prävalenz von Asthma senken kann oder lediglich einen günstigen Einfluss auf die Entstehung einer spezifischen Sensibilisierung bei atopisch Prädisponierten und somit auf den Verlauf eines Asthma bronchiale hat.

6 Literatur

1. Aalberse RC, van der Gaag R, van Leeuwen J. Serologic aspects of IgG4 antibodies. I. Prolonged immunization results in an IgG4-restricted response. J Immunol 1983; *130*: 722-26.
2. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. Lancet 1999; *353*: 1485-1488.
3. Almqvist C, Larsson PH, Egmar AC, Hedrén M, Malmberg P, Wickman M. School as a risk environment for children allergic to cat and a site for transfer of cat allergen to homes. J Allergy Clin Immunol 1999; *103*: 1012-1017.
4. Andersen A, Roesen J. House dust mite, Dermatophagoides pteronyssinus, and its allergens: effects of washing. Allergy 1989; *44*: 594-600.
5. Antó JM, Sunyer J, Rodriguez-Roisin R, Suarez-Cervera M, Vasquez L. Community outbreaks of asthma assiciated with inhalation of soybean dust. Toxicoepidemical Committee. N Engl J Med 1989; *320*: 1097-1102.
6. Anyo G, Brunekreef B, de Meer G, Aarts F, Jansson N, van Vliet P. Early, current and past pet ownership: associations with sensitisation, bronchial responsiveness and allergic symptoms in school children. Clin Exp Allergy 2001 in press.
7. Apelberg BJ, Aoki Y, Jaakkola JJK. Systemic review: exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms. J Allergy Clin Immunol 2001; *107*: 455-460.
8. Arlian LG, Neal JS, Vyszenski-Moher DL. Reducing relative humidity to control the house dust mite Dermatophagoides farinae. J Allergy Clin Immunol 1999; *104*: 852-856.
9. Arlian LG. Humidity as a factor regulating feeding and water balance of the house dust mites Dermatophagoides farinae and D. pteronyssinus. J Med Entomol 1977; *14*: 484-488.
10. Arlian LG. Mites and house dust allergy. The Journal of Asthma Research 1978; *13*: 165-172.
11. Arruda C, Chapman MD. A review of recent immunochemical studies of Blomia tropicalis and Euroglyphus maynei allergens. Exp Appl Acarol 1992; *16*: 129-140.
12. Arruda LK, Vailes LD, Mann BJ, Shannon J, Fox JW, Vedvick TS, et al.. Molecular cloning of a major cockroach (Blatella germanica) allergen, Bla g 2. J Biol Chem 1995; *270*: 19563-8.
13. Arruda LK, Vailes LD, Platts-Mills TAE, Fernandez-Caldes E, Montealegre F, Chua KY et al.. Sensitization to Blomia tropicalis in patients with asthma and identification of allergen Blo t 5. Am J Respir Crit Care Med 1997; *155*: 343-350.

14. Arshad H, Bateman BJ, Matthews SM. Effect of allergen avoidance in infancy, in genetically predisposed children, on the development of asthma phenotype, at age eight years. J Allergy Clin Immunol 2001; *107(suppl 2)*: S302.
15. Arshad SH, Matthews S, Gant C, Hide DW. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. Lancet 1992; *339*: 1493-1497.
16. Asher MI, Keil U, Anderson HR et al.. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rational and methods. Eur Respir J 1995; *8*: 483-491.
17. Atkinson W, Harris J, Mills P, Moffat S, White C, Lynch O, Jones M, Cullinan P, Newman Taylor AJ. Domestic aeroallergen exposure among infants in an English town. Eur Respir J 1999; *13*: 583-589.
18. Avner D, Perzanowski M, Platts-Mills TAE, Woodfolk J. Evaluation of different washing techniques for washing cats: quantification of allergen removed from the cat and effect on airborne Fel d 1. J Allergy Clin Immunol 1997; *100*: 307-312.
19. Baldini M, Lohman IC, Halonen M, Erickson RP, Holt PG, Martinez F. A polymorphism in the 5`flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. Am J Respir Cell Mol Biol 1999; *20*: 976-983.
20. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright L. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. N Engl J Med 2000; *343*: 538-43.
21. Bergmann R, Edenharter G, Bergmann KE, Lau S, Wahn U. Socioeconomic status is a risk factor for allergy in parents but not in their children. Clin Exp Allergy 2000; *30*: 1740-1745.
22. Bergmann RL, Bergmann KE, Lau-Schadendorf S, Luck W, et al.. Atopic diseases in infancy. The German multicenter atopy study (MAS-90). Pediatr Allergy Immunol 1994; *5 (suppl 1)*: 19-25.
23. Bergmann RL, Schulz J, Günther S, Dudenhausen JW, Bergmann KE, Bauer CP, Dorsch W, Schmidt E, Luck W, Lau S, Graß T, Wahn U. Determinants for Cord Blood IgE Concentrations in 6401 German Newborns. Allergy 1995; *50*: 65-71.
24. Bjorksten B, Holt BJ, Baron-Hay MJ, Munir AKM, Holt PG. Low level exposure to house dust mites stimulates T cell responses in early childhood independent of atopy. Clin Exp Allergy 1996; *26*: 775-9.
25. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity durinfg sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. J Pediatr 1990; *117*: 561-567.
26. Bollinger M, Wood R, Chen P, Eggleston P. Measurement of cat allergen levels in the home by use of an amplified ELISA. J Allergy Clin Immunol 1998; *101*: 124-125.

27. Boner AL, Niero W, Antolini I, Valleta EA, Gaburro D. Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in asthmatic children with house dust mite allergy during prolonged stay in the Italian Alps (Misurina 1756 m). Ann Allergy 1985; *54*: 42-45.
28. Böttcher MF, Nordin EK, Sandin A, Midtvedt T, Björksten B. Microflora-associated characteristics in faeces from allergic and nonallergic infants. Clin Exp Allergy 2000; *30*: 1590-1596.
29. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I et al.. Eosinophilic inflammation in asthma. N Engl J Med 1990; *143*: 1152-1158.
30. Braback L, Kjellman NI, Dandin 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.
31. Bradley BL, Azzawy M, Jacobsen M, Assoufi B, Collins JV, Irani AMA et al.. Eosinophils, T-Lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects with asthma: comparison with biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness. J Allergy Clin Immunol 1991; *88*: 661-674.
32. Braun-Fahrländer C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser F, Varonier H et al.. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmers`children and their peers living in the same rural community. Clin Exp Allergy 1999; *29*: 28-34.
33. British Thoracic Society, National Asthma Campaign, Royal College of Physicians of London, et al.. The British Guidelines on asthma management: 1995 review and position statement. Thorax 1997; *52 (suppl 1)*: S 1-S 21.
34. Buck D, Michael T, Wahn U, Niggemann B. Ventricular shunts and the prevalence of sensitization and clinically relevant allergy to latex in patients with spina bifida. Pediatr Allergy Immunol 2000; *11*: 111-115.
35. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. Arch Dis Child 1989; *64*: 1452-56.
36. Burr ML, Leger Ast, Neale T. Anti-mite measures in mite-sensitive adult asthma: a controlled trial. Lancet 1976; *i*: 333-335.
37. Burr ML, Limb ES, Maguire MJ, Amarah L, Eldridge BA, Layzell JCM, Merrett TG. Infant fedding, wheezing, and allergy: a prospective study. Arch Dis Child 1993; *68*: 724-728.
38. Carswell F, Birmingham K, Oliver J, Crewes A, Weeks J. The respiratory effect of reduction of mite allergen in the bedroom of asthmatic children: a double-blind controlled trial. Clin Exp Allergy 1996; *26*: 386-96.

39. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Halonen M, Taussig LM, Martinez FD. Relation of two different subtypes of croup before age three to wheezing, atopy, and pulmonary function during childhood: a prospective study. Pediatrics 2001; *107*: 512-8.
40. Chapman MD, Aalberse RC, Brown MJ, Platts-Mills TAE. Monoclonal antibodies to the major feline allergen Fel d 1. II. Single step affinity purification of Fel d 1, N-terminal sequence analysis, and development of a sensitive, two-side immunoassay to assess Fel d 1 exposure. J Immunol 1988; *140*: 812-818.
41. Chapman MD, Smith AM, Vailes LD, Arruda K, Dhanaraj V, Pomés A. Recombinant allergens fordiagnosis and therapy of allergic disease. J Allergy Clin Immunol 2000; *106*: 409-18.
42. Chapman MD. Monoclonal antibodies as structural probes for mite, cat, and cockroach allergens. In: Advances in Biosciences 1989 Vol 74 (Pergamon Press) Great Britain.
43. Charpin D, Birnbaum J, Haddi E. Altitude and allergy to house dust mites: a paradigm of the influence of environmental exposure on allergic sensitization. Am Rev Respir Dis 1991; *143*: 983-986.
44. Chen Z, Cremer R, Posch A, Raulf-Heomsoth M, Rihs H-P, Baur X. On the allergenicity of Hev b 1 among health care workers and patients with spina bifida allergic to natural rubber latex. J Allergy Clin Immunol 1997; *100*: 684-693.
45. Chetta A, Foresi A, Del Donno M, Bertorelli G, Pesci A, Olivieri D. Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. Chest 1997; *111*: 852-857.
46. Chetta A, Foresi A, Del Donno M, Consigli GF, Bertorelli G, Pesci A et al.. Bronchial responsiveness to destilled water and methacholine and ist relationship to inflammation and remodeling of the airways in asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996; *153*: 910-917.
47. Chinn S, Jarvis D, Luczynska, Burney P. Individual allergens as risk factors for bronchial responsiveness in young adults. Thorax 1998; *53*: 662-667.
48. Chua KY, Stewart GA, Thomas WR, Simpson RJ, Dilworth RJ, Plozza TM, Turner KJ. Sequence analysis of cDNA coding for a major house dust mite allergen, Der p I. J Exp Med 1988; *167*: 175-182.
49. Clarke JR, Salmon B, Silverman M. Bronchial responsiveness in the neonatal period as a risk factor for wheezing in infancy. Am J Respir Crit Care Med 1995; *151*: 1434-1440.

50. Cloosterman SG, Hofland ID, Lukassen HG, Wierenga MH, Folgering HTh, van der Heide S, Brunekreef B, van Schayck CP. House dust mite avoidance measures improve peak flow and symptoms in patients with allergy but without asthma: a possible delay in manifestation of clinical asthma? J Allergy Clin Immunol 1997; *100(3)*: 290-2.
51. Cloosterman SG, Schermer TR, Bijl-Hofland ID, van der heide S, Brunekreef B, van den Elshout FJ, van Herwaarden CL, van Schayck CP. Effects of house dust mite avoidance measures on Der p 1 concentrations and clinical condition of mild adult house dust mite-allergic asthmatic patients, using no inhaled steroids. Clin Exp Allergy 1999; *29(10)*: 1336-46.
52. Cokugras H, Akcakaya N, Seckin, Camicioglu Y, Sarimurat N, Aksoy F. Ultrastructural examination of bronchial biopsy specimens from children with moderate astma. Thorax 2001; *56*: 25-29.
53. Colloff MJ. Use of liquid nitrogen in the control of house dust mite populations. Clin Allergy 1986; *16*: 41-47.
54. Cookson WOCM, Faux JA, Sharp PA, Hopkin JM. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosom 11q. Lancet 1989; *i*: 1292-1295.
55. Corrigan CJ, Kay AB. The roles of inflammatory cells in the pathogenesis of asthma and of chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1991; *143*: 1165-1168.
56. Crane J, Kemp T, Siebers R, Rains N, Fishwick D, Fitzharris P. Increased house dust mite allergen in synthetic pillows may explain increased wheezing. BMJ 1997; *314*: 1763-1764.
57. Crimi E, Spanevello A, Neri M, Ind PW, Rossi GA, Brusasco V. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998; *157*: 4-9.
58. Custovic A, Green R, Fletcher A et al.. Aerodynamic properties of the major dog allergen, Can f 1: distribution in homes, concentration and particle size of allergen. Am J Respir Crit Care Med 1997; *155*: 94-98.
59. Custovic A, Green R, Smith A, Chapman MD, Woodcock A. New mattresses: how fast do they become infested? Clin Exp Allergy 1996a; *26*: 1243-5.
60. Custovic A, Green R, Taggert SCO et al.. Domestic allergens in public places II. dog (Can f 1) and cockroach (Bla g 2) allergens in dust and mite, cat, dog and cockroach allergens in air in public buildings. Clin Exp Allergy 1996b; *26*: 1246-1252.
61. Custovic A, Hallam C, Woodcock A, Simpson B, Houghton N, Simpson A et al.. Synthetic pillows contain higher levels of cat and dog allergen than feather pillows. Pediatr Allergy Immunol 2000b; *11*: 71-73.

62. Custovic A, Simpson A, Chapman MD, Woodcock A. Allergen avoidance in the treatment of asthma and atopic disorders. Thorax 1998a; *53*: 63-72.
63. Custovic A, Simpson BM, Simpson RN, Hallam C, Craven M, Brutsche M, Woodcock A. Manchester asthma and allergy study: low-allergen environment can be achieved and maintained during pregnancy and in early life. J Allergy Clin Immunol 2000a; *105*: 252-258.
64. Custovic A, Smith A, Woolcock A. Indoor allergens are a primary cause of asthma. Eur Respir Rev 1998b; *53*: 155-158.
65. Custovic A, Taggert SCO, Francis HC, Chapman MD, Woodcock A. Exposure to house dust mite allergens and the clinical activity of asthma. J Allergy Clin Immunol 1995; *98*: 64-72.
66. Custovic A, Woodcock A. Feather or synthetic. That is the question. Clin Exp Allergy 1999; *29*: 144-147.
67. D`Amato G, Liccardi G, Russo M, Barber D, D´Amato M et al.. Clothing is a carrier of cat allergens. J Allergy Clin Immunol 1997; *99*: 567-568.
68. D`Amato G, Sieksma FTM. Aerobiologic and clinical aspects of mould allergy in Europe. Allergy 1995; *50*: 870-877.
69. De Blay F, Chapman MD, Platts-Mills TAE. Airborne cat allergen (Fel d 1). Am Rev Respir Dis 1991a; *143*: 1334-1339.
70. De Blay F, Heyman PW, Chapman MD, Platts-Mills TAE. Airborne dust mite allergens: comparison of group II allergens with group I mite allergen and cat allergen Fel d 1. J Allergy Clin Immunol 1991b; *88*: 919-926.
71. De Blay F. Airborne characteristics of indoor allergens: relevance to disease and avoidance. Eur Respir Rev 1998; *53*: 148-152.
72. De Groot H, Goei KGH, van Swieten P, Aalberse RC. Affinity purification of a major and a minor allergen from dog extract: serologic activity of affinity-purified Can f 1 and of Can f 1-depleted extract. J Allergy Clin Immunol 1991; *87*: 1056-65.
73. De Groot H, van Swieten P, van Leeuwen J, Aalberse RC. Monoclonal antibodies to the major feline allergen Fel d I; I: serological and biological activity of affinity purified Fel d I and of Fel d I-depleted extract. J Allergy Clin Immunol 1988; *140*: 812-8.
74. Dietemann A, Bessot JC, Hoyet C, Ott M, Verot A, Pauli G. A double-blind placebo controlled trial of solidified benzyl benzoate applied in dwellings of asthmatic patients sensitive to mites: clinical efficacy and effect on mite allergens. J Allergy Clin Immunol 1993; *91*: 738-746.
75. Dilworth RJ, Chua KY, Thomas WR. Squence analysis of cDNA coding for a major house dust mite allergen, Der f I. Clin Exp Allergy 1991; *21*: 25-32.

76. Dornelas de Andrede A, Birnbaum J, Magalon C et al.. Fel d 1 levels in cat anal glands. Clin Exp Allergy 1996; *26*: 178-80.
77. Dorward AJ, Colloff MJ, MacKay NS, McSharry CM, Thomson NC. Effect of house dust mite avoidance on adult atopic asthma. Thorax 1988; *43*: 98-102.
78. Dowse GK, Turner KJ, Stewart GA, Alpers MP, Woolcock AJ. The association between Dermatophagoides mites and the increasing prevalence of asthma in village communities within the Papua New Guinea highlands. J Allergy Clin Immunol 1985; *75*: 75-83.
79. Dreborg S, Einarsson R, Lau S, Munir AKM, Wahn U. Dust sampling for determination of allergen content. Allergy 1995; *50*: 188-189.
80. Dybendal T, Elsayed S. Dust from carpeted and smooth floors. IV. allergens in homes compared with those in schools in Norway. Allergy 1994; *49*: 210-219.
81. Ehnert B, Lau-Schadendorf S, Weber A, Büttner P, Schou C, Wahn U. Reducing domestic exposure of dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive asthmatic children. J Allergy Clin Immunol 1992; *90*: 135-138.
82. Elsayed S, Apold J. Immunochemical analysis of cod fish allergen M: locations of the immunoglobulin binding sites as demonstrated by the native and synthetic peptides. Allergy 1983; *38*: 449-459.
83. Faroqui IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. Thorax 1998; *53*: 927-932.
84. Fletcher A, Pickering CAC, Custovic A, Simpson J, Kennaugh J, Woodcock A. Reduction in humidity as a method of controlling mites and mite allergens: the use of mechanical ventilation in British domestic dwellings. Clin Exp Allergy 1996; *26*: 1051-1056.
85. Forastiere F, Agabiti N, Corbo G, Dell`Orco V, Porta D et al.. Socioeconomic status, number of siblings, and respiratory infections inearly life as determinants of atopy in children. Epidemiology 1997; *8*: 566-570.
86. Foresi A, Leone C, Pelucchi A, Mastropasqua, Chetta A, D`Ippolito R, Marazzini L, Olivieri D. Eosinophils, mast cells, and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: relationship to methacholine responsivenes. J Allergy Clin Immunol 1997; *100*: 58-64 (erratum 100:720).
87. Forster J, Tacke U, Krebs H, Streckert HJ, Werchau H, Bergmann RL, Schulz J, Lau S, Wahn U. Respiratory synthicial virus infection: its role in aeroallergen sensitization during the first two years of life. Pediatr Allergy Immunol 1996; *7*: 55-60.
88. Frederick JM, Warner JO, Jessop WJ, Enander I, Warner JA. Effect of a bed covering system in children with asthma and house dust hypersensitivity. Eur Respir J 1997; *10*: 361-366.

89. Friedman FM, Friedman JM, O`Connor GT. The prevalence of the mite antigen in homes and workplaces. J Allergy Clin Immunol 1991; *87*: 319.
90. Frischer T, Kühr J, Meinert R, Karmaus W, Barth R, Hermann-Kunz E, Urbanek R. Maternal smoking in early childhood: a risk factor for bronchial hyperresponsiveness to exercise in primary-school children. J Pediatr 1992; *121*: 17-22.
91. Gereda JE, DYM Leung, Thatayatikom A, Streib JE, Price MR, Klinnert MD, Liu AH. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. Lancet 2000; *355*: 1680-1683.
92. Gillies DR, Littlewood JM, Sarsfield JK. Controlled trial of house dust mite avoidance in children with mild to moderate asthma. Clin Allergy 1987; *17*: 105-111.
93. Gotzsche PC, Hammarquist C, Burr M. House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis. BMJ 1998; *317*: 1105-1110.
94. Green R, Custovic A, Smith A, Chapman MD, Woodcock A. Avoidance of dog allergen Can f 1 with the dog in situ: washing the dog and use of a HEPA air filter. J Allergy Clin Immunol 1996; *97*: 302.
95. Green RM, Custovic A, Smith A, Chapman MD, Woodcock A. Testing vacuum cleaners: leakage of dust containing Can f 1. Thorax 1995; *50 (suppl 2)*: A72.
96. Green WF. Abolition of allergens by tannic acid. Lancet 1984; *2*: 160.
97. Grüber C, Plieth A, Taner C, Schmidt D, Sommerfeld C, Wahn U. Less allergic sensitization, wheezing and itching eczema in Turkish than in German children raised in Berlin, Germany. J Allergy Clin Immunol 2000, *105*: S32.
98. Halken S, Niklassen U, Hansen LG et al.. Encasing of mattress in children with asthma and house dust mite allergy. J Allergy Clin Immunol 1997; *99*: S320.
99. Hallam C, Custovic A, Simpson B, Houghton N, Simpson A, Woodcock A. House dust mite allergen in feather and synthetic pillows. Allergy 1998; *53*: 27.
100. Halonen M, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Martinez F. Alternaria as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. Am J Respir Crit Care Med 1997; *155*: 1356-1361.
101. Harris JR, Magnus P, Samuelsen SO, Tambs K. No evidence for effects of family environment and asthma. Am Respir J Crit Care Med 1997; *156*: 43-49.
102. Harving H, Korsgaard J, Dahl R. Clinical efficacy of reduction in house dust mite exposure in specially designed, mechanically ventilated "healthy" homes. Allergy 1994; *49*: 866-880.
103. Hayden ML, Rose G, Diduch KB et al.. Benzyl-benzoate moist powder: investigation of acaricidal activity in cultures and reduction of dust mite allergens in carpets. J Allergy Clin Immunol 1992; *89*: 536-545.

104. Heinrich J, Popescu M, Wjist M, Goldstein I, Wichmann H. Atopy in children and parental social class. Am J Public Health 1998; *88*: 1319-1324.
105. Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Björksten B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? Clin Exp Allergy 1999; *29*: 611-617.
106. Heyman PW, Chapman MD, Aalberse RC, Fox JW, Platts-Mills TAE. Antigenic and structural analysis of group II allergens (Der f II and Der p II) from house dust mites (Dermatophagoides ssp.). J Allergy Clin Immunol 1989; *83*: 1055-1067.
107. Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH. Allergen avoidance in infancy and allergy at age 4 years of age. Allergy 1996; *51*: 89-93.
108. Hill AB. Principles of medical statistics. 9th ed. New York: Oxford University Press 1971: 323.
109. Hirsch T, Range U, Walther K, Hederer B, Lässig S et al.. Prevalence and determinants of house dust mite allergen in East German homes. Clin Exp Allergy 1998; *28*: 956-964.
110. Hirsch T, Stappenberg C, Neumeister V, Weiland SK, von Mutius E, Keil U, Leupold W. Exposure and allergic sensitization to cockroach allergen in East Germany. Clin Exp Allergy 2000; *30*: 529-537.
111. Hodge L, Salome CM, Hughes JM. Effect of dietary intake of omega-3-fatty acids and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children. Eur Respir J 1997; *11*: 361-365.
112. Holgate S. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. J Allergy Clin Immunol 1999; *104*: 1139-46.
113. Holt PG, O`Keefe P, Holt BJ, Upham JW, Baron-Hay MJ, Suphioglu C et al.. T-cell "priming" against environmental allergens in human neonates: sequential deletion of food antigen reactivity during infancy with concomitant expansion of responses to ubiquitous inhalant allergens. Pediatr Allergy Immunol 1995; *6*: 85-90.
114. Htut T, Higenbottam TW, Gill GW, Darwin R, Anderson, Syed N. Eradication of house dust mite from homes of atopic asthmatic subjects: A double-blind trial. J Allergy Clin Immunol 2001; *107*: 55-60.
115. Huss K, Adkinson NF, Eggleston PA, Dawson C, van Natta ML, Hamilton RG. House dust mite and cockroach exposure are strong factors for positive allergy skin test responses in the Childhood Asthma Management program. J Allergy Clin Immunol 2001; *107*: 48-54.
116. Huss Rw, Huss K, Squire EN et al.. Mite allergen control with acaricde fails. J Allergy Clin Immunol 1994; *94*: 27-31.

117. 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.
118. Ingram JM, Sporik R, Rose G, Honsinger R, Chapman MD, Platts-Mills TAE. 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.
119. Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. Clin Exp Allergy 2000; *30*: 1604-1610.
120. Iversen M, Korsgaard J, Hallas T, Dahl R. Mite allergy and exposure to storage mites and house dust mites in farmers. Clin Exp Allergy 1990; *20*: 211-219.
121. Jalil-Colome J, de Andrade AD, Birnbaum J, Casonova D, Mege JL, Lanteaume A, Charpin D, Vervloet D. Sex difference in Fel d 1 allergen production. J Allergy Clin Immunol 1996; *98*: 165-8.
122. Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P. The association of family size with atopy and atopic disease. Clin Exp Allergy 1997; *27*: 240-245.
123. Jeannin P, Lecoanet S, Delneste Y, Gauchat J-F, Bonnefoy JY. IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. J Immunol 1998; *160*: 3555-3561.
124. Jeffery PK. Morphology of the airway wall in asthma and in obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1991; *143*: 1152-1158.
125. Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB et al.. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. Int J Epidemiol 1996; *25*: 609-616.
126. Jones C, Kilburn S, Warner JA, Warner JO. Intrauterine environment and fetal allergic sensitization. Clin Exp Allergy 1998; *28*: 655-659.
127. Jujo K, Renz H, Abe J, Gelfand EW, Leung DY. Decreased interferon gamma and increased interleukin-4 production in atopic dermatitis promotes IgE synthesis. J Allergy Clin Immunol 1992; *90*: 323-331.
128. Kabesch M, Schaal W, Nicolai T, von Mutius E. Lower prevalence of asthma and atopy in Turkish children living in Germany. Eur Respir J 1999; *13*: 577-582.
129. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct pattern of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. J Allergy Clin Immunol 2001a; *107*: 129-134.
130. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001b; *357*: 1076-1079.

131. Kalra S, Crank P, Hepworth J, Pickering CAC, Woodcock AA. Absence of seasonal variation in concentrations of the house dust mite allergen Der p I in South Manchester. Thorax 1992; *47*: 928-31.
132. King C, Simpson RJ, Moritz RT, Thompsom PJ, Szewart GA. Isolation and characterization of a novel collagenolytic serine protease, Der p 9, from the house dust mite Dermatophagoides pteronyssinus. J Allergy Clin Immunol 1996; *98*: 739-47.
133. King TP, Hoffman D, Marsh D, Platts-Mills TAE, Thomas W. Allergen nomenclature. Int Arch Allergy Immunol 1994; *105*: 224-233.
134. Klucka CV, Ownby DR, Green J, Zoratti E. Cat shedding is not reduced by washings, Allerpet-C spray, or acepromazine. J Allergy Clin Immunol 1995; *95*: 1164-1171.
135. Kniest FM, Young E, Praag van MC, Vos H, Kort HS, Koehrs WJ, Maat-Bleeker de F, Bronswijk van JE. Clinical evaluation of a double-blind dust-mite avoidance trial with mite-allergic rhinitis patients. Clin Exp 1991; *21*: 39-47.
136. Korsgaard J. House-dust mites and absolut indoor humidity. Allergy 1983a; *38*: 85-92.
137. Korsgaard J. Mechanical ventilation and house dust mites: a controlled investigation. In: van Moerbeke D, ed. Dust mite allergens and asthma. Brussels: The UCB Institute of Allergy, 1991; 87-89.
138. Korsgaard J. Mite asthma and residency: a case-control study on the impact of exposure to house dust mites in dwellings. Am Rev Respir Dis 1983b; *128*: 231-235.
139. Krämer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. Lancet 1999; *353*: 450-454.
140. Kühr J, Frischer T, Karmaus W, Meinert R, Barth R, Schaub S, Daschner A, Urbanek R, Forster J. Natural variation in mite density in house dust and relationship to residential factors. Clin Exp Allergy 1994a; *24*: 229-237.
141. Kühr J, Frischer T, Meinert R, Barth R, Forster J, Schraub S, Urbanek R. Mite allergen exposure is a risk for the incidence of specific sensitization. J Allergy Clin Immunol 1994b; *94*: 44-52.
142. Kühr J, Frischer T, Meinert T, Barth R, Schraub S, Urbanek R. Sensitization to mite allergens is a risk factor for early and late onset of asthma and for persistence of asthma signs in children. J Allergy Clin Immunol 1995; *95*: 655-662.
143. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. J Allergy Clin Immunol 1999c; *103*: 1173-1179.

144. Kulig M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Allergy 1999a; *54*: 220-228.

145. Kulig M, Tacke U, Forster J, Edenharter G, Bergmann R, Lau S, Wahn V, Zepp F, Wahn U and the MAS Study Group. Serum IgE levels during the first 6 years of life. J Pediatr 1999b; *134*: 453-458.

146. Laing IA, Goldblatt J, Eber E et al.. A polymorphism of the CC16 gene is associated with increased risk of asthma. J Med Genet 1998; *35*: 463-467.

147. Lau S, Ehnert B, Cremer B, Nasert S, Büttner P, Czarnetzki BM, Wahn U. Untersuchungen zum Einfluß der häuslichen Milbenallergenreduktion auf spezifisch sensibilisierte Patienten mit atopischem Ekzem. Allergo Journal 1995; *8*: 432-435.

148. Lau S, Falkenhorst G, Weber A, Werthmann I, Lind P, Büttner-Goetz P, Wahn U. High mite allergen exposure increases the risk of sensitization in atopic children and young adults. J Allergy Clin Immunol 1989; *84*: 718-725.

149. 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 the development of childhood asthma: a cohort study. Lancet 2000; *356*: 1392-97.

150. Lau S, Rusche A, Weber A, Werthmann I, Büttner-Goetz P, Wahn U. Nachweis von Hausstaubmilbenallergenen - ELISA und Guaninbestimmung im Vergleich. Allergologie 1990a; *1*: 12-15.

151. Lau-Schadendorf S, Rusche AF, Weber A-K, Büttner-Götz P, Wahn U. Short term effect of solidified benzyl benzoate on mite allergen concentrations in house dust. J Allergy Clin Immunol 1991b; *87*: 41-47.

152. Lau S, Schulz G, Sommerfeld C, Wahn U. Comparison of quantitative ELISA and semiquantitative "DustscreenTM" for determination of Der p 1, Der f 1 and Fel d 1 in domestic dust samples. Allergy 2001; *56(10)*: 993-5.

153. Lau S, Wahn J, Schulz G, Wahn U. Placebo controlled study of the mite allergen reducing effect of tannic acid plus benzyl benzoate on carpets in homes of children with house dust mite sensitisation and asthma. Pediatr Allergy Immunol 2002 accepted.

154. Lau S, Weber A-K, Werthmann I, Wahn U. Saisonale Schwankungen von Hausstaubmilbenallergenen - Bedeutung für atopische Kinder. Mschr Kinderheilk 1990b; *138*: 58-61.

155. Lau-Schadendorf S, Ehnert B, Weber A, Schulz J, Büttner P, Schou C, Wahn U. Determinants for Indoor Allergens in Atopic and Nonatopic Families in Germany. Allergo Journal 1992; *2*: 28-32.

156. Lau-Schadendorf S, Wahn U. Exposure to indoor allergens and development of allergy. Ped Allergy Immunol 1991a; *2*: 63-69.
157. Lewis S, Ricjards D, Bynner J, Butler N, Britton J. Prospektive study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. Eur Respir J 1995; *8*: 349-356.
158. Lieutier-Colas F, Meyer P, Larsson P, Malmberg P, Frossard N, Pauli G, de Blay F. Difference in exposure to airborne major rat allergen (rat n 1) and to endotoxin in rat quarters according to tasks. Clin Exp Allergy 2001 in press.
159. Lind P, Korsgaard J, Lowenstein H. Detection and quantitation of Dermatophagoides antigens in house dust by immunochemical techniques. Allergy 1979; *34*: 319-326.
160. Lind P, Lowenstein H. Characterization of asthma-associated allergens. In: Baillìere`s Clinical Immunology and Allergy. WB Saunders 1988. Vol.2, No.1.
161. Lind P. Demonstration of close physicochemical similarity and partial immunochemical identity between the major allergen, Dp42, of house dust mite D. pteronyssinus and corresponding antigens of D. farinae (Df6) and D. microceras (Dm6). Int Archs Allergy appl Immun 1986a; *79*: 60-65.
162. Lind P. Enzyme-linked immunosorbent assay for determination of major excrement allergens of house dust mite species D. pteronyssinus, D. farinae, D. microceras. Allergy 1986b; *41*: 442-451.
163. Lind P. Purification and partial characterization of two major allergens from the house dust mite pteronyssinus. J Allergy Clin Immunol 1985; *76*: 753-761.
164. Lindfors A, van 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*: 755-62.
165. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss St, Gold DR. Exposure to cockroach allergen in the home is associated with incident doctor-diagnosed asthma and recurrent wheezing. J Allergy Clin Immunol 2001; *107*: 41-47.
166. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR. Parental history and the risk of childhood asthma. Does mother confer more risk than father? Am J Respir Crit Care Med 1998; *158*: 176-181.
167. Luczynska C, Sterne J, Bond J, Azima H, Burney P. Indoor factors associated with concentrations of house dust mite allergen, Der p 1, in a random sample of houses in Norwich, UK. Clin Exp Allergy 1998; *28*: 1201-1209.
168. Luczynska CM, Arruda LK, Platts-Mills TAE, Miller JD, Lopez M, Chapman MD. A two-site monoclonal antibody ELISA for the quantification of the major Dermatophagoides ssp. allergens, Der p I and Der f I. J Immunol Methods 1989; *118*: 227-235.

169. Luczynska CM, Arruda LK, Platts-Mills TAE, Miller JD, Lopez M, Chapman MD. A two-side monoclonal antibody Elisa for the quantification of the major Dermatophagoides spp. allergens Der p I and Der f I. J Immunol Methods 1988; *118*: 227-235.
170. Luczynska CM, Li Y, Chapman MD, Platts-Mills TAE. Airborne concentrations and particle size distribution of allergen derived from domestic cat (Felis domesticus). Am Rev Respir Dis 1990; *141*: 361-367.
171. Maasch HJ, Fischer B, Wahl R, Wahn U. Comparison of histamine release assay and RAST inhibition as tools for allergen extract standardization. Int Archs Allergy appl Immun 1994; *73*: 314-320.
172. Mariani F, Price JF, Kemeny DM. The IgG subclass antibody response to inhalant antigen (Dermatophagoides pteronyssinus) during the first year of life: evidence for early stimulation of the immune system following natural exposure. Clin Exp Allergy 1992; *22*: 29-33.
173. Marks GB, Tovey ER, Peat JK, Salome C, Woolcock AJ. Variability and repeatability of house dust mite allergen measurement: implication for study design and interpretation. Clin Exp Allergy 1995a; *25*: 1190-97.
174. Marks GB, Tovey ER, Toelle BG, Wachinger S, Peat J, Woolcock AJ. Mite allergen (Der p 1) concentration in houses and its relation to the presence and severity of asthma in a population of Sydney schoolchildren. J Allergy Clin Immunol 1995b; *96*: 441-448.
175. Marquet S, Abel L, Hillaire D, Dessein H, Kalil J, Feingold J, Weissenbach J, Dessein AJ. Genetic localization of a locus controlling the intensity of infection by Schistosoma mansoni on chromosome 5q31-q33. Nat Genet 1996; *14*: 181-184.
176. Marsh D, Neely J, Breazeale D, Ghosh B, Freidhoff L, Ehrlich-Kautzky, Schou C, Krishnaswamy G, Beaty T. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. Science 1994; *264*: 1152-1156.
177. Marsh DG, Hsu SH, Roebber M et al.. HLA-DW2 - a genetic marker for human immune response to short ragweed allergen RAS. I. Response resulting primarily from natural antigenic exposure. J Exp Med 1982; *155*: 1439-1451.
178. Martinez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. Pediatrics 1992; *89*: 21-26.
179. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. N Engl J Med 1988; *319*: 1112-1117.
180. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The New Engl J Med 1995; *332*: 133-138.

181. Martinez FD. Maturation of immune responses at the beginning of asthma. J Allergy Clin Immunol 1999; *103*: 355-361.
182. Matricardi P, Rosmini F, Ferrigno L, Nisini R, Rapicetta M, Chionne P et al.. Cross-sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. BMJ 1997; *314*: 999-1003.
183. Matsui E, Kaneko H, Teramoto T, Fukao T, Inoue R, Kasahara K, Takemura M, Seishima M, Kondo N. Reduced IFNgamma production in response to IL-12 stimulation and/or reduced IL-12 production in atopic patients. Clin Exp Allergy 2000; *30*: 1250-1256.
184. Matthiesen F, Lowenstein H. Group V allergens in grass pollen. II. Investigation of group V allergen in pollen from 10 grasses. Clin Exp Allergy 1991; *21*: 309-320.
185. McDonald LG, Tovey E. The effectiveness of benzyl benzoate and some essential plant oils as laundry additives for kiling house dust mites. J Allergy Clin Immunol 1993; *92*: 771-772.
186. McDonald LG, Tovey ER. The role of water temperature and laundry procedures in reducing house dust mite populations and allergen content of bedding. J Allergy Clin Immunol 1992; *90*: 599-608.
187. Meijer G, van der Heide S, Postma D, Reus D, Koeter G, van Aalderen W. House dust mite exposure in asthmatic and healthy children: the difference is carpeting. Pediatr Allergy Imunol 1995; *6*: 187-191.
188. Meyer CH, Bond JF, Chen M, Kasaian MT. Comparison of the level of the major allergens Der p I and Der p II in standardized extract of the house dust mite, Dermatophagoides pteronyssinus. Clin Exp Allergy 1994; *24*: 1041-1048.
189. Miles EA, Warner JA, Jones AC, Colwell BM, Bryant TN, Warner JO. Peripheral blood mononuclear cells proliferative responses in the first year of life in babies born to allergic parents. Clin Exp Allergy 1996; *26*: 780-8.
190. Miller JD, Miller A, Luczynska C, Rose G, Platts-Mills TAE. Effect of tannic acid spray on dust mite allergen levels. J Allergy Clin Immunol 1989; *83*: 262.
191. Miller JD, Miller A. Effect of powdered sodium chloride (mite-a-salt) on dust mites in carpets. J Allergy Clin Immunol 1992; *89*: 317.
192. Miller JD, Miller A. Ten minutes in a clothes dryer kills all mites in blankets. J Allergy Clin Immunol 1996; *97*: 423.
193. Mitchell EB, Wilkins S, McCallum Deighton J, Platts-Mills TAE. Reduction of house dust mite allergen levels in the home: use of the acaricide, pirimiphos methyl. Clin Allergy 1985; *15*: 235-240.

194. Morgenstern JP, Griffith IJ, Brauer AW, Rogers BL, Bond JF, Chapman MD et al.. Amino acid sequence of Fel d 1, the major allergen of the domestic cat: protein sequence analysis and cDNA cloning. Proc Natl Acad Sci USA 1991; *88*: 9690-1.
195. Morrow Brown H, Merrett TG. Effectiveness of an acaricide in management of house dust mite allergy. Ann Allergy 1991; *67*: 25-31.
196. Müller UR, Adkis AC, Fricker M et al.. Successful immunotherapy with T-cell epitope peptides of bee venome phospholipase A2 induces specific T-cell anergy in bee sting allergic patients. J Allergy Clin Immunol 1998; *101*: 747-54.
197. Munir A, Einarrson R, Kjellman R, Björksten B. Mite (Der p I, Der f I) and cat (Fel d I) allergens in homes of babies with a family history of allergy. Allergy 1993b; *48*: 158-163.
198. Munir AKM, Bjorksten B, Einarrson R, Dreborg S, et al.. Mite allergens in relation to home conditions and sensitization of asthmatic children from three climatic regions. Allergy 1995b; *50*: 55-64.
199. Munir AKM, Einarsson R, Dreborg SK. Vacuum cleaning decreases the levels of mite allergens in house dust. Pediatr Allergy Immunol 1993c; *4*: 136-43.
200. Munir AKM, Einarsson R, Dreborg SKG. Mite (Der p 1, Der f 1), cat (Fel d 1) and dog (Can f 1) allergens in dust from Swedish day-care centres. Clin Exp Allergy 1995a; *25*: 119-126.
201. Munir AKM, Einarsson R, Schou C, Dreborg SKG. Allergens in school dust.I. The amount of cat (Fel d 1) and dog (Can f 1) allergens in dust from Swedish schools is high enough to probably cause perennial symptoms in most children with asthma who are sensitized to cat and dog. J Allergy Clin Immunol 1993a; *91*: 1067-1074.
202. Munir AKM, Kjellman M, Björksten B. Exposure to indoor allergens in early infancy and sensitization. J Allergy Clin Immunol 1997; *100*: 177-181.
203. Murosaki S, Yamamoto Y, Ito K et al.. Heat-killed Lactobacillus plantarum L-137 suppresses naturally fed antigen-specific IgE production by stimulation of IL-12 production. J Allergy Clin Immunol 1998; *102*: 57-64.
204. Murray AB, Ferguson AC. Dust-free bedrooms in the treatment of asthmatic children with house dust or house dust mite allergy: a controlled trial. Pediatrics 1983; *71*: 418-422.
205. National Institutes of Health (National Heart, Lung and Blood Institute) (1997). Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication Nr. 97-4051 A.
206. Neuspiel D, Rush D, Butler N, Golding J, Bijur P, Kurzon M. Parental smoking and post-infancy wheezing in children: a prospective cohort study. Am J Public Health 1989; *79*: 168-171.

207. Newson RB, Shaheen SO, Chinn S, Burney PG. Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis. Eur Respir J 2000; *16(5)*: 817-823.

208. Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann RL, Bauer CP, Lau S, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U. Sensitization to hen`s egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. J Allergy Clin Immunol 1997a; *99*: 613-617.

209. Nickel R, Wahn U, Hizawa N, Maestri N, Duffy DL, Barnes KC, Beyer K, Forster J, Bergmann R, Zepp F, Wahn V, Marsh DG. Evidence for linkage of chromosome 12q15-q24.1 markers to high total serum IgE concentrations in children of the German Multicenter Allergy Study. Genomics 1997b; *46*: 159-162.

210. Nicolai T, Illi S, von Mutius E. Effect of dampness at home in childhood on bronchial hyperreactivity in adolescence. Thorax 1998; *53*: 1035-40.

211. Niggemann B, Illi S, Madloch C, Völkel K, Lau S, Bergmann R, von Mutius E, Wahn U. Histamine challenges discriminate between symptomatic and asymptomatic children. Eur Respir J 2001; *17*: 246-253.

212. Nishioka K, Yasueda H, Saito H. Preventive effect of bedding encasement with microfine fibers on mite sensitization. J Allergy Clin Immunol 1998; *101*: 28-32.

213. Nishioka K, Yasueda H, Saito H. Preventive effect of bedding encasement with microfine fibers on mite sensitization. J Allergy Clin Immunol 1998; *101*: 28-32.

214. Noertjojo K, Dimich-Ward H, Obata H, Manfreda J, Chan-Yeung M. Exposure and sensitization to cat dander: asthma and asthma-like symptoms among adults. J Allergy Clin Immunol 1999; *103*: 60-5.

215. Norman PS, Ohman JL, Long AA, Creticos PS, Gefter MA, Shaked Z. et al.. Treatment of cat allergy with T cell reactive peptides. Am J Respir Crir Care Med 1996; *154*: 1623-8.

216. Nowak D, Heinrich J, Jörres R et al.. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsivenes and atopy among adults: West and East Germany. Eur Respir J 1996; *9*: 2541-2552.

217. Nurse B, Haus M, Puterman AS, Weinberg EG, Potter PC. Reduced interferon-gamma but normal IL-4 and IL-5 release by peripheral blood mononuclear cells from Xshosa children with atopic asthma. J Allergy Clin Immunol 1997; *100*: 662-668.

218. O`Brien RM, Thomas WR, Nicholsen I, Lamb JR, Tait BD. An immunogenic analysis of the T cell recognition of the major house dust mite allergen Der p 2: identification of high and low responder HLA-DQ alleles and localization of T-cell epitopes. Immunology 1996; *86*: 176-82.

219. O`Brien RM, Thomas WR, Wootton AM. T cell responses to the purified major allergens from the house dust mite Dermatophagoides pteronyssinus. J Allergy Clin Immunol 1992; *89*: 1021-31.
220. O`Brien RM, Thomas WR. Immune reactivity to Der p I and Der p II in house dust mite sensitive patients attending pediaric and adult allergy clinics. Clin Exp Allergy 1994; *24*: 737-42.
221. O`Hehir RE, Verhoef A, Panagiotopoulou E, Keswani S, Hayball JD, Thomas WR et al.. Analysis of human T cell response to the group II allergen of Dermatophagoides species: localization of major antigenic sites. J Allergy Clin Immunol 1993; *92*: 105-113.
222. Okano M, Nagano T, Nakada M, Masuda Y, Kino K, Yasueda H et al.. Epitope analysis of HLA-DR restricted helper T-cell responses to Der p 2, a major allergen molecule of Dermatophagoides pteronyssinus. Allergy 1996; *51*: 29-35.
223. Ollerenshaw SL, Wolcock AJ. Characteristics of the inflammation in biopsies from large airways of subjects with asthma and subjects with chronic airway limitation. Am Rev Respir Dis 1992; *145*: 922-927.
224. Owen S, Morganstern M, Hepworth J, Woolcock A. Control of house dust mite in bedding. Lancet 1990; *335*: 396-397.
225. Patchett K, Lewis S, Crane J, Fitzharris P. Cat allergen (Fel d 1) levels on school children`s clothing and in primary school classrooms in Wellington, New Zealand. J Allergy Clin Immunol 1997; *100*: 755-759.
226. Pauli G, de Blay F, Bessot JC, Ott M, Gries P. The role of mattress bases in the mite infestation of dwellings. J Allergy Clin Immunol 1997; *99*: 261-3.
227. Pearce N, Douwes J, Beasley R. Is allergen exposure the major primary cause of asthma? Thorax 2000; *55*: 424-31.
228. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma asthma is really attributable to atopy? Thorax 1999; *54*: 268-72.
229. Peat JK, Li J. Reversing the trend:reducing the prevalence of asthma. J Allergy Clin Immunol 1999; *103*: 1-10.
230. Peat JK, Toelle BG, Gray EJ et al.. Prevalence and severity of childhood asthma and allergic sensitization in seven climatic regions of New South Wales. Med J Aust 1995; *163*: 22-26.
231. Peat JK, Tovey ER, Toelle BG, Haby MM, Gray EJ, Mahmic A et al.. House-dust mite allergens: a major risk factor for childhood asthma in Australia. Am J Respir Crit Care Med 1996; *153*: 141-146.

232. Penaud A, Nourrit J, Timon-David P, Charpin J. Results of a controlled trial of the acaricide paragerm on Dermatophagoides ssp. In dwelling houses. Clin Allergy 1977; *7*: 49-53.

233. Peroni DG, Boner AL, Vallone G, Antolini I, Warner JO. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. Am J Respir Crit Care Med 1994; *149*: 1442-1446.

234. Perzanowski MS, Ronmark E, Nold B, Lundback B, Platts-Mills TAE. Relevance of allergens from cats and dogs to asthma in the northermost province of Sweden: schools as a major site of exposure. J Allergy Clin Immunol 1999; *103(6)*: 1018-24.

235. Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Dolovich J, Hargreave FE. Measuring airway inflammation in asthma: eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood. J Allergy Clin Immunol 1997; *99*: 539-44.

236. Plaschke P, Janson C, Norrman E, Björnsson E, Ellbjär, Järvhom B. Association between atopic sensitization and asthma and bronchial hyperresponsiveness in Swedish adults: Pets, and not mites, are the most important allergens. J Allergy Clin Immunol 1999; *104*: 58-65.

237. Platts-Mills TAE, Blumenthal K, Perzanowski M, Woodfolk JA. Determinants of clinical allergic disease. The relevance of indoor allergens to the increase in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000; *162*: S128-33.

238. Platts-Mills TAE, Chapman MD. Dust mites: immunology, allergic disease, and environmental control. J Allergy Clin Immunol 1987b; *80*: 755-75.

239. Platts-Mills TAE, Hayden ML, Chapman MD, Wilkins SR. Seasonal variation in dust mite and grass-pollen allergens in dust from the houses of patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 1987a; *79*: 781-791.

240. Platts-Mills TAE, Heyman PW, Chapman MD, Hayden ML, Wilkins SR. Cross-reacting and species-specific determinants on a major allergen fro Dermatophagoides pteronyssinus and D. farinae: Development of a radioimmunoassay for antigen p I equivalent in house dust and dust mite extracts. J Allergy Clin Immunol 1986b; *78*: 398-407.

241. Platts-Mills TAE, Heyman PW, Chapman MD, Smith TF, Wilkins S. Mites of the genus Dermatophagoides in dust from the houses of asthmatic and other allergic patients in North America: Development of a radioimmunoassay for allergen produced by D. farinae and/or D. pteronyssinus. Int Arch appl Immunol 1985; *77*: 163-165.

242. Platts-Mills TAE, Heyman PW, Longbottom JL, Wilkins SR. Airborne allergens associated with asthma: Particle sizes carrying dust mite and rat allergens measured with a cascade impactor. J Allergy Clin Immunol 1986a; *77*: 850-857.

243. Platts-Mills TAE, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Chapman MD. Dust mite allergens and asthma: a report of a second international workshop. J Allergy Clin Immunol 1992; *89*: 1046-1060.
244. Platts-Mills TAE, Tovey ER, Mitchell EB, Moszoro H, Nock P, Wilkins SR. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. Lancet 1982; *2*: 675-678.
245. Platts-Mills TAE, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. Lancet 2001; *357*: 752-56.
246. Platts-Mills TAE, Vervloet D, Thomas WR, Aalberse RC, Chapman MD. Indoor allergens and asthma. Third international workshop 1995, Cuenca Spain. J Allergy Clin Immunol 1997; *100*: S1-S24.
247. Popplewell EJ, Innes VA, Lloyd-Hughes S, Jenkins EL, Khdir K, Bryant TN, Warner JO, Warner JA. The effect of high-efficiency and standard vacuum-cleaners on mite, cat and dog allergen levels and clinical progress. Pediatr Allergy Immunol 2000; *11*: 142-8.
248. Prescott S, Macaubas C, Holt B, Smallacombe T et al.. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the TH2-cytokine profile. J Immunol 1998; *160*: 4730-4737.
249. Prescott S, Macaubas C, Smallacombe T, Holt B, Sly P, Holt P. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. Lancet 1999; *353*: 196-200.
250. Price JA, Marchant JL, Warner JO. Allersearch DMS in the control of domestic allergens. Clin Exp Allergy 1990; *20*: 65.
251. Quoix E, Mao le J, Hoyet C, Pauli G. Prediction of mite allergen levels by guanine measurements in house-dust samples. Allergy 1993; *48*: 306-309.
252. Radon K, Schottky A, Garz S, Koops F, Luczynska C, Szadkowski D, Nowak D. Distribution of dust-mite allergens (Lep d 2, Der p 1, Der 2) in pig-farming environments and sensitization of the respective farmers. Allergy 2000; *55*: 219-225.
253. Ransom JH, Leonard J, Wasserstein RL. Acarex test correlates with monoclonal antibody test for dust mites. J Allergy Clin Immunol 1991; *87*: 886-888.
254. Rebmann H, Weber AK, Focke I, Rusche A, Lau S, Ehnert B, Wahn U. Does benzyl benzoate prevent colonization of new mattresses by mites? Allergy 1996; *51*: 876-82.
255. Reiser J, Ingram D, Mitchell EB, Warner JO. House dust mite allergen levels and an anti-mite mattress spray (natamycin) in the treatment of childhood asthma. Clin Exp Allergy 1990; *20*: 561-567.

256. Rona R, Hughes J, Chinn S. Association between asthma and family size between 1977 and 1994. J Epidemiol Community Health 1999; *53*: 15-19.

257. Ronchett R, Bonci E, Cutrera R, de Castro G, Indinnimeo L, Midulla F, Tancredi G, Martinez FD. Enhanced allergic sensitisation related to parental smoking. Arch Dis Child 1992; *67*: 496-500.

258. Ronchi MC, Piragino C, Rosi E, Stendardi L, Tanini A, Galli G et al.. Do sputum eosinophils and ECP relate to the severity of asthma? Eur Respir J 1997; *10*: 1809-1813.

259. Roost H-P, Künzli N, Schindler C, Jarvis D, Chinn S, Wüthrich B. et al.. Role of current and childhood exposure to cat and atopic sensitization. J Allergy Clin Immunol 1999; *104*: 941-47.

260. Rothman KJ, Greenland S. Modern epidemiology. 2nd edition. Lippincott-Raven Publishers 1998; Philadelphia, USA.

261. Rowntree S, Cogswell JJ, Platts-Mills TAE, Mitchell EB. Development of IgE and IgG antibodies to food and inhalant allergens in children at risk of allergic disease. Arch Dis Child 1985; *60*: 727-735.

262. Rowntree S, Platts-Mills TAE, Cogswell JJ, Mitchell EB. A subclass IgG4-specific antigen-binding radioimmunoassay (RIA): comparison between IgG and IgG4 antibodies to food and inhaled antigens in adult atopic dermatitis after desensitization treatment and during development of antibody responses in children. J Allergy Clin Immunol 1987; *80*: 622-30.

263. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G, Renzoni E. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. Am J Respir Crit Care Med 1999; *160*: 1617-1622.

264. Russell DW, Fernández-Caldas E, Swanson MC, Seleznick MJ, Trudeau WL, Lockey RL. Caffeine, a naturally occurring acaricide. J Allergy Clin Immunol 1991; *87*: 107-110.

265. Sakagushi M, Inouye S, Yasueda H, Shida T. Concentration of airborne mite allergens (Der I and Der II) during sleep. Allergy 1999; *47*: 55-57.

266. Sampson HA. IgE-mediated food intolerance. J Allergy Clin Immunol 1988; *81*: 495-504.

267. Sarpong S, Hamilton RG, Eggleston PA, Adkinson NF. Socioeconomic status and race as risk factors for cockroach allergen exposure and sensitization in children with asthma. J Allergy Clin Immunol 1996; *97*: 1393-1401.

268. Sarsfield JK, Gowland G, Toy R, Norman ALE. Mite sensitive asthma of childhood. Trial of avoidance measures. Arch Dis Child 1974; *49*: 716-721.

269. Schäfer T, Heinrich J, Wjist M, Adam H, Ring J, Wichmann HE. Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren. J Allergy Clin Immunol 1999; *104*: 1280-1284.
270. Schou C. Defining allergens of mammalian origin. Clin Exp Allergy 1993; *23*: 7-14.
271. Schulenburg, Graf J-M von der, Greiner W, Molitor S, Kielhorn A. Kosten der Asthmatherapie nach Schweregrad: Eine empirische Untersuchung. Medizinische Klinik 1996; *91*: 670-76.
272. Schwartz B, Lind P, Lowenstein H. Levels of indoor allergens in dust from homes of allergic and non-allergic individuals. Int Archs Allergy appl Immun 1987; *82*: 447-449.
273. Schwartz J, Gold D, Dockery DW et al.. Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of US children. Am Rev Respir Dis 1990; *142*: 555-562.
274. Schwieger A, Kuehr J, Arshad H, Tsitoura S, Vaideline L, Karmaus W, Forster J. Mite allergen avoidance measures lead to a reduction of respiratory symptoms in toddlers - the SPACE study. Allergy 2001; *56 (suppl 86)*: 187.
275. 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.
276. Sengler C, Lau S, Wahn U, Nickel R. Interactions between genes and environmental factors in asthma and atopy: new developments. Respiratory Research 2001 in press.
277. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ et al.. Measles and atopy in Guinea-Bissaz. Lancet 1996; *347*: 1792-1796.
278. Shaheen SO. Obesity and asthma. Clin Exp Allergy 1999; *29*: 291-293.
279. Shen HD, Chua KY, Lin WL, Hsieh KH, Thomas WR. Molecular cloning and immunological characterization of the house dust mite allergen, Der p 7. Clin Exp Allergy 1995; *25*: 1000-6.
280. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorders. Science 1997; *275*: 77-79.
281. Simpson BM, Custovic A, Hallam CL, Walsh D, Marolia H, Campbell J, Woodcock A. NAC Manchester Asthma and Allergy Study (NACMAAS): risk factors for asthma and allergic disorders in adults. Clin Exp Allergy 2001; *31*: 391-9.
282. Skadhauge LR, Christensen K, Kyvik KO, Sigsgaard T. Genetic and environmental influence on asthma: a population-based study of 11688 Danish twin pairs. Eur Respir J 1999; *13*: 8-14.
283. Slott G, Permutt S, Togias AG. Airway hyperresponsiveness in asthma:a problem of limited smooth muscle relaxation with inspiration. J Clin Invest 1995; *96*: 2393-2403.

284. Sporik R, Hill D, Thompson P, Szewart G, Carlin J, Nolan T et al.. The Melbourne House Dust Mite Study: long-term efficacy of house dust mite reduction strategies. J Allergy Clin Immunol 1998; *101*: 451-456.
285. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TAE, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. N Engl J Med 1990; *323*: 502-507.
286. Sporik R, Squillance SP, Ingram JM, Rakes G, Honsinger RW, Platts-Mills TAE. Mite, cat, and cockroach exposure, allergen sensitisation, and asthma in children: a case-control study of three schools. Thorax 1999; *54*: 675-680.
287. Sporik RB, Arruda LK, Woodfolk J, Chapman MD, Platts-Mills TAE. Environmental exposure to Aspergillus fumigatus (Asp f I). Clin Exp Allergy 1993; *23*: 326-31.
288. Statistisches Bundesamt "Spezialbericht Allergien" 2000.
289. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, Wright AL, Martinez FD. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. Lancet 1999; *354*: 541-5.
290. Stewart GA, Simpson RJ, Thomas WR, Turner KJ. Physiochemical characterization of a major protein allergen, Der p I, from the house dust mite, Dermatophagoides pteronyssinus. Int Archs Allergy appl Immun 1987; *82*: 444-446.
291. Stick SM, Burton PR, Gurrin L, Sly PD, LeSouef PN. Respiratory function in newborn infants: effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma. Lancet 1996; *348*: 1060-1064.
292. Strachan D, Carey I. Home environment and severe asthma in adolescence:a population-based case-control study. BMJ 1995; *311*: 1053-1056.
293. Strachan D, Carey I. Reduced risk of wheezing in children using feather pillows is confirmed. BMJ 1997; *314*: 518.
294. Strachan D, Cook D. Parental smoking and allergenic sensitization in children. Thorax 1998; *53*: 117-123.
295. Strachan D. Hay fever, hygiene and household size. BMJ 1989; *299*: 1259-1260.
296. Swanson MC, Campbell AR, Klauck MJ, Reed CE. Correlations between levels of mite and cat allergens in settled and airborne dust. J Allergy Clin Immunol 1988; *83*: 776-783.
297. Szépfalusi Z, Pichler J, Elsässer S, Duren K, Ebner C et al.. Transplacental priming of the human immune system with environmental allergens can occur early in gestation. J Allergy Clin Immunol 2000; *106*: 530-536.
298. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy: effects on lung function during the first 18 months of life. Am J Respir Crit Care Med 1995; *152*: 977-983.

299. Tan BB, Weald D, Strickland I, Friedman PS. Double blind controlled trial of effects of house dust mite allergen avoidance on atopic dermatitis. Lancet 1996; *347*: 15-18.
300. Tang ML, Coleman J, Kemp AS. Interleukin-4 and interferon-gamma production in atopic and non-atopic children with asthma. Clin Exp Allergy 1995; *25*: 515-521.
301. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. Lancet 1998; *351*: 1225-1232.
302. Thomas WR, Chua KY. The major mite allergen Der p 2 - a secretion of the male mite reproductive tract? Clin Exp Allergy 1995; *25*: 667-669.
303. Thomas WR, Smith W, Hales BJ, Carter MD. Functional effects of polymorphisms of house dust mite allergens. Int Arch Allergy Clin Immunol 1997; *113*: 96-98.
304. Tovey E, Marks G. Methods and effectiveness of environmental control. J Allergy Clin Immunol 1999; *103*: 179-191.
305. Tovey ER, Chapman MD, Platts-Mills TAE. Mite faeces are a major source of house dust allergy. Nature 1981a; *289*: 592-593.
306. Tovey ER, Chapman MD, Wells CW, Platts-Mills TAE. The distribution of dust mite allergen in the houses of patients with asthma. Am Rev Respir Dis 1981b; *124*: 630-635.
307. Tovey ER, Johnson MC, Roche AL, Cobon GS, Baldo BA. Cloning and sequencing of a cDNA expressing a recombinant house dust mite protein that binds human IgE and corresponds to an important low molecular weight allergen. J Exp Med 1989; *170*: 1457-1462.
308. Tovey ER, Marks GB, Matthews M, Green WF, Woolcock A. Changes in mite allergen Der p I in house dust following spraying with a tannic acid/acaricide solution. Clin Exp Allergy 1992; *22*: 67-74.
309. Tovey ER, McDonald LG. A simple washing procedure with eucalyptus oil for controlling house dust mites and their allergens in clothing and bedding. J Allergy Clin Immunol 1997; *100*: 464-466.
310. Trudinger M, Chua KY, Tomas WR. cDNA encoding the major mite allergen Der f II. Clin Exp Allergy 1991; *21*: 33-37.
311. Tunnicliffe WS, Fletcher TJ, Hammond K, Roberts K, Custovic A, Simpson A, Woodcock A, Ayres JG. Sensitivity and exposure to indoor allergens in adults with differing asthma severity. Eur Respir J 1999; *13*: 654-659.
312. Turner KJ, Stewart GA, Woolcock AJ, Green W, Alpers MP. Relationship between mite densities and the prevalence of asthma: comparative studies in two populations in the Eastern Highlands of Papua New Guinea. Clin Allergy 1988; *88*: 331-340.

313. Valenta R, Breitender H, Pettenburger K, Breitenbach M, Rumpold H, Kraft D, Scheiner O. Homology of the major birch pollen allergen. Bet v 1, with the major pollen allergens of alder, hazel and hornbeam at the nucleic acid level as determined by cross-hybridization. J Allergy Clin Immunol 1991; *87*: 677-682.
314. Valenta R, Duchene M, Ebner C et al.. Profilins constitute a novel family of functional plant pan-allergens. J Exp Med 1992; *175*: 377-385.
315. Valenta R, Ferreira F, Grote M et al.. Identification of profilin as an actin-binding protein in higher plants. J Biol Chem 1993; *268*: 22777-81.
316. Van Bronswijk JE, Sinha RN. Pyroglyphid mites (Acari) and house dust mite allergy. J Allergy 1971; *47*: 31-51.
317. Van Bronswijk JE. Guanine as a hygienic index for allergologically relevant mite infestations in mattress dust. Exp Appl Acarology 1986; *2*: 231-238.
318. Van der Heide S, de Monchy J, de Vries K, Bruggink T, Kauffman H. Seasonal variations in airway hyperresponsiveness and natural exposure to house dust mite allergens in patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 1994; *93*: 470-475.
319. Van der Heide S, Kauffman HF, Dubois AEJ, de Monchy JGR. Allergen reduction measures in houses of allergic asthmatic patients: effects of air cleaners and allergen-impermeable mattress covers. Eur Respir J 1997a; *10*: 1217-23.
320. Van der Heide S, Kauffmann HF, Dubois AEJ, de Monchy JGR. Allergen avoidance measures in homes of house dust mite allergic asthmatic patients: effects of acaricides and mattress encasing. Allergy 1997b; *52*: 921-7.
321. Van der Heide S, van Aalderen WMC, Kauffman HF, Dubois AEJ, de Monchy JGR. Clinical effects of air cleaners in homes of asthmatic children sensitized to pets. J Allergy Clin Immunol 1999; *104*: 447-451.
322. Van Hage-Hamsten M, Johansson SGO, Höglund S, Tüll P, Wiren A, Zetterström O. Storage mite allergy is common in a farming population. Clin Allergy 1985; *15*: 555-564.
323. Van Neerven RJ, Ebner C, Yssel H, Kapsenburg ML, Lamb JR. T cell responses to allergens: epitope-specificity and clinical relevance. Immunol Today 1996; *17*: 526-32.
324. Van Ree R, Fernandez-Rivas M, Cuevas M et al.. Pollen-related allergy to peach and apple: an important role for profilin. J Allergy Clin Immunol 1995; *95*: 726-734.
325. Van Ree R, Voitenko V, van Leeuwen WA, Aalberse RC. Profilin is a cross-reactive allergen in pollen and vegetable food. Int Arch Allergy Appl Immunol 1992; *98*: 97-104.
326. Vandenhove T, Soler M, Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. Effect of dry cleaning on the mite allergen levels in blankets. Allergy 1993; *48*: 264-6.

327. Vaughan JW, McLaughlin TE, Persanowski MS, Platts-Mills TAE. Evaluation of materials used for bedding encasement: Effect of pore size in blocking cat and dust mite allergen. J Allergy Clin Immunol 1999; *103*: 227-231.
328. Vercelli D, Jabara HH, Lauener RP, Geha RS. IL-4 inhibits the synthesis of IFN-gamma and induces the synthesis of IgE in human mixed lymphocye cultures. J Immunol 1990; *144*: 570-573.
329. Vervloet D, Dornelas de Andrade A, Pascal L, Lanteaume A, Dutau H, Armengaud A, Sambuc R, Charpin D. The prevalence of reported asthma is independent of exposure in house dust mite-sensitized children. Eur Respir J 1999; *13*: 983-987.
330. 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.
331. Von Mutius E, Braun-Fahrländer C, Schierl R, Riedler J, Ehlermann S, Maisch S, Waser M, Nowak D. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. Clin Exp Allergy 2000; *30*: 1230-1234.
332. Von Mutius E, Fritzsch C, Weiland K, Röll G, Magnussen H. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. BMJ 1992; *305*: 1395-1399.
333. Von Mutius E, Martinez FD, Fritzsch C et al.. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. Am J Respir Crit Care Med 1994b; *149*: 358-364.
334. Von Mutius E, Martinez FD, Fritzsch C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of siblings. BMJ 1994a; *308*: 692-695.
335. Voorhorst R, Spieksma FM, Varekamp H, Leupen MJ, Lyklema AW. The house-dust mite (Dermatophagoides pteronyssinus) and the allergens it produces. Identity with the house-dust allerge. J Allergy 1967; *39*: 325-339.
336. Wahn U, Lau S, Bergmann R et al.. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. J Allergy Clin Immunol 1997; *99*: 763-769.
337. Wahn U, Seger R, Wahn V. Pädiatrische Allergologie und Immunologie. Urban & Fischer, 3.Auflage 1999.
338. Wahn U. What drives the allergic march? Allergy 2000; *55*: 591-599.
339. Walshaw MJ, Evans CC. Allergen avoidance in house dust mite sensitive adult asthma. Q J Med 1986; *58*: 199-215.
340. Wan H, Winton HL, Soeller C, Tovey ER, Gruenert DC, Thompson PJ, Stewart GA, Taylor GW, Garrod DR, Cannell MB, Robinson C. Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. J Clin Invest 1999; *104*: 3-4.

341. Warner JA, Frederick JM, Bryant TN, Weich C, Raw JR, Hunter C, Stephen FR, McIntyre DA, Warner JO. Mechanical ventilation and high-efficiency vacuum cleaning: A combined strategy of mite and mite allergen reduction in the control of mite-sensitive asthma. J Allergy Clin Immunol 2000; *105*: 75-82.
342. Warner JA, Little SA, Pollock I, Longbottom JL, Warner JO. The influence of exposure to house dust mite, cat, pollen and fungal allergens in the home on primary sensitization in asthma. Pediatr Allergy Immunol 1990; *1*: 79-86.
343. Warner JA, Marchant JL, Warner JO. Allergen avoidance in the homes of atopic asthmatic children: the effect of Allerserach DMS. Clin Exp Allergy 1993; *23*: 279-86.
344. Warner JO, Jones CA, Kilburn SA, Vance GHS, Warner JA. Prenatal sensitisation in humans. Pediatr Allergy Immunol 2000; *Suppl 13*: 6-8.
345. Warner JO, Naspitz CK, Cropp GJA. Third international pediatric consensus statement on the management of childhood asthma. Pediatr Pulmonol 1998; *25*: 11-17.
346. Warner JO, Price JF. House dust mite sensitivity in childhood asthma. Arch Dis Child 1987; *53*: 710-713.
347. Weernink A, Severin WP, Tjernberg I, Dijkshoorn L. Pillows, an unexpected source of Actinetobacter. J Hosp Infect 1995; *29*: 189-199.
348. Weiland S, von Mutius E, Hirsch T. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after reunification. Eur Respir J 1999b; *14*: 862-870.
349. Weiland S, von Mutius E, Hüsing A, Asher MI. Intake of trans fatty acids and prevalence of childhood asthma and allergies in Europe. Lancet 1999a; *353*: 2040-2041.
350. Weiss KB, Sullivan SD. The health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact. JACI 2001; *107*: 3-8.
351. Wickens K, Martin I, Pearce N, Fitzharris P, Kent R, Holbrook N, Siebers R, Smith S, Trethowen H, Lewis S, Town I, Crane J. House dust mite allergen levels in public places in New Zealand. J Allergy Clin Immunol 1997; *99*: 587-593.
352. Wickman M, Nordvall S, Pershagen G, Sundell J, Schwartz B. House dust mite sensitization in children and residential characteristics in a temperate region. J Allergy Clin Immunol 1991; *88*: 89-95.
353. Wickman M, Nordvall SL, Pershagen G, Korsgaard J, Johansen N. Sensitization to domestic mites in a cold temperate region. Am Rev Respir Dis 1993; *148*: 58-62.
354. Wiggs BR, Bosken C, Pare PD, James A, Hogg JC. A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1992; *145*: 1251-1258.
355. Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF jr, Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in house-dust samples. J Allergy Clin Immunol 1989; *83*: 730-734.

356. Wood RA, Johnson EF, van Natta ML, Chen PH, Eggleston PA. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. Am J Respir Crit Care Med 1998; *158*: 115-120.
357. Woodfolk JA, Hayden ML, Couture N, Platts-Mills TAE. Chemical treatment of carpets to reduce allergens: comparison of the effects of tannic acid and other treatments on proteins derived from dust mites and cats. J Allergy Clin Immunol 1995; *96*: 325-333.
358. Woodfolk JA, Hayden ML, Miller JD, Rose G, Chapman MD, Platts-Mills TAE. Chemical treatment of carpets to reduce allergens: a detailed study of the effects of tannic acid on indoor allergens. J Allergy Clin Immunol 1994; *94*: 19-26.
359. Woodfolk JA, Luczynska CM, de Blay F, Chapman MD, Platts-Mills TAE. Cat allergy. Ann Allergy 1992; *69*: 273-5.
360. Woodfolk JA, Luczynska CM, de Blay F, Chapman MD, Platts-Mills TAE. The effect of vacuum cleaners on the concentration and particle size distribution of airborne cat allergen. J Allergy Clin Immunol 1993; *91*: 829-37.
361. Woolcock AJ, Peat JK, Salome CM. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in a rural adult population. Thorax 1987; *42*: 361-368.
362. Ylitalo L, Turjanmaa K, Palusuo T, Reunala T. Natural rubber latex allergy in children who had not undergone surgery and children who had undergone multiple operations. J Allergy Clin Immunol 1997; *100*: 606-612.
363. Young S, LeSouef PN, Geelhoed GC, Stick SM, Turner KJ, Landau LI. The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. N Engl J Med 1991; *324*: 1168-1173.
364. Yunginger J, Reed CE, O`Connell EJ, Melton LJ, O`Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. Am Rev Respir Dis 1992; *146*; 888-894.
365. Zielonica T, Charpin D, Berba D, Luciani P, Casanova D, Vervloet D. Effects of castration and testosterone on Fel d 1 production by sebaceous glands of male cats. Clin Exp Allergy 1994; *12*: 1169-1173.

7 Abkürzungen

5q	langer Arm des Chromosom 5
A	Adenin: Base des Nucleotids der DNA (Purin)
BHR	bronchiale Hyperreaktivität
Bla g 2	Majorallergen der Küchenschabe (Blatella germanica)
C	Cytosin: Base des Nucleotids der DNA (Pyrimidin)
CAP-FEIA	Fluoreszenz-Immuno-Assay zur Bestimmung von Gesamt- und spezifischem IgE im Serum (Pharmacia, Uppsala, Schweden)
CC 16	Clara-Zell spezifisches Protein des Molekulargewichtes 16 kd
CD 14	cluster of differentiation 14: Oberflächenmarker auf Monozyten und Makrophagen
CI	Konfidenz Intervall
Der p 1/Der f 1	Majorallergene der Hausstaubmilben Dermatophagoides pteronyssinus und farinae
ECP	Eosinophilen kationisches Protein
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
Fel d 1	Majorallergen der Katze (Felis domesticus)
FEV_1	Einsekundenkapazität in der Lungenfunktionsmessung
FVC	forcierte Vitalkapazität
G	Guanin: Base des Nucleotids der DNA (Purin)
HEPA-Filter	High Efficiency Particulate Air Filter
HLA	Human Leucocyte Antigen
IFN-gamma	Interferon Gamma
IgE	Immunglobulin E
IL-4, -5, -12, -13	Interleukine
kd	Kilodalton, Angabe des Molekulargewichtes
LPS	Lipopolysaccharide (Bestandteile der Zellwand gramnegativer Bakterien)
MAS bzw. MAS-90	Multizentrische Allergiestudie
MEF	Maximaler exspiratorischer Flow
OR	odds ratio
PBMC	Polymorphe mononukleäre Zellen
$PC_{20}FEV_1$ für Histamin	die Histaminkonzentration, die zum 20 %igen Abfall der Einsekundenkapazität führt

pH	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionen-konzentration
R	Korrelationskoeffizient
RAST	Radioallergosorbent Test
RIA	Radioimmunoassay
SDS-PAGE	Sodiumsalicylsulfat Polyacrylamidgelelektrophorese zum Auftrennen von Proteinen
T	Thymidin: Base des Nucleotids der DNA (Pyrimidin)
Th1/Th2	T-Helferlymphozyten mit unterschiedlichen Zytokinmustern
WHO	World Health Organization

8 Terminologie

Kohortenstudie: Studienpopulation, in deren Untergruppe man z. B. unterschiedliche Expositionen von krankmachenden Einflussfaktoren studieren kann. Es gibt auch Studien, in denen initial mehrere Kohorten gebildet werden, die unterschiedlichen Expositionen gegenüber vermutlich krankmachender Faktoren ausgesetzt sind (Rothman 1998).

Multivariat: verschiedene, in bivariaten Auswertungen als signifikante Einflussvariable identifizierte Faktoren werden in eine logistische oder lineare Regressionsanalyse eingeschlossen und in Hinblick auf ihren gleichzeitigen Einfluss auf eine bestimmte Erkrankung untersucht.

Querschnittsstudie: eine Anzahl von Probanden wird zu einem Zeitpunkt x ausgewahlt und zu diesem Zeitpunkt werden Einflussfaktoren für z. B. eine bestimmte Krankheitsmanifestation betrachtet, bzw. Assoziationen zwischen Befunden, die zu diesem Zeitpunkt erhoben werden. Dieses Studiendesign unterliegt oft dem Problem der zufälligen Schein-Assoziationen.

Longitudinal- oder prospektive Studie: das Studiendesign ist so angelegt, dass dieselbe Kohorte über einen längeren Zeitraum prospektiv verfolgt wird, und mehrfach hinsichtlich Einflussfaktoren und Auftreten einer Krankheit Daten gesammelt werden. Hierbei können Zusammenhänge hinsichtlich ihrer Konsistenz und Reproduzierbarkeit betrachtet werden, der Zufall spielt eine kleinere Rolle als bei Querschnittsstudien. Auch kann der Faktor Länge des Einwirkens eines krankmachenden Agens besser abgeschätzt werden. Es werden Assoziationen beschrieben und nicht notwendigerweise Kausalbeziehungen, statt dessen generiert man Hypothesen für pathophysiologische Zusammenhänge.

Interventionsstudie: Die Interventionsstudie ist in der Lage durch Vermeidung eines vermutlich krankmachenden Faktors, Kausalbeziehungen zu beweisen.

Dosis-Wirkungsbeziehung: Beobachtung, dass die Häufigkeit einer Erkrankung mit der Höhe der Exposition zunimmt. Dies suggeriert dann eine Kausalbeziehung (Hill 1971).

Confounder: Faktoren, die Assoziationen stören bzw. beeinflussen, obwohl sie nicht primär studiert werden.

Case-control: Individuen mit einer und ohne eine bestimmte Erkrankung werden ausgewählt und gemäß ihrer Expositions- und Risikofaktoren betrachtet.

9 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei den Initiatoren des Hochschulsonderprogrammes HSP III - § 5.1.- zur Förderung von Frauen in der Wissenschaft, die mir ein Habilitationsstipendium vom 01.01.1998 - 31.12.1999 gewährt haben. Mein besonderer Dank gilt auch der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin, speziell dem Prodekanat für Forschung unter der Leitung von Herrn Professor Frömmel, für die Gewährung eines Rahel-Hirsch-Habilitationsstipendium vom 01.03.2000 - 30.11.2001.

Diese Stipendien haben mir den Anschluss an meine wissenschaftlichen Vorleistungen nach der durch Erziehungsurlaub bedingten Pause ganz erheblich erleichtert und dazu geführt, dass ich die für die Habilitation erforderlichen wissenschaftlichen Weiterqualifikationen am Stück erbringen konnte.

Den größten Dank schulde ich Herrn Professor Ulrich Wahn, dem Leiter der Abteilung für Pädiatrische Pneumologie und Immunologie der Charité, der mich immer wieder ermutigt und bestätigt hat, dass der von mir beschrittene Weg der richtige ist und in vorbildlicher Weise meinen wissenschaftlichen Werdegang gefördert hat.

Ich danke allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter unserer Abteilung aber auch anderer kooperierender Institutionen, die mich unterstützt haben, besonders aber Bodo Niggemann, Christine Sommerfeld, Sabina Illi, Erika von Mutius, Gabriele Schulz, Iris Werthmann, Petra Wagner, Klaus Magdorf und Professor Hans Helge, der immer wieder betonte, dass die wissenschaftliche Hochschullaufbahn auch und gerade für Frauen erstrebsam ist.

Zum Schluss danke ich inniglich meinen Eltern, die mich in meiner beruflichen Entwicklung immer unterstützt haben und natürlich meinem Mann und meinen Töchtern, die meine häufige physische und geistige Abwesenheit toleriert haben.

Lebenslauf

Name	Dr. med Susanne Lau
28.04.1961	geboren in Hamburg
1967	Einschulung in die Grundschule Geismar III in Göttingen
1971-1976	Dezember Besuch des Hainberg-Gymnasiums Göttingen
1977 Januar	Umzug nach Wohltorf bei Hamburg, Besuch des Gymnasiums Wentorf bei Hamburg
1980 Juni	Abitur (Note: 1,0)
1980 Oktober	Aufnahme des Studiums der Medizin an der Universität Hamburg
1982 August	Physikum
1983 Oktober-1984 Februar	Teilnahme an dem Kurs "Immunologisches Praktikum" bei Professor K. Fischer, Abteilung für Klinische Immunpathologie der Kinderklinik des Universtätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf.
1984 April-1985 August	Doktorarbeit bei Professor K. Fischer in der oben erwähnten Abteilung. **Thema der Dissertation**: Nachweis von Pneumokokken-Polysacchariden auf Erythrozyten mit dem Polyglobin-Immunfluoreszenz-Test (PIT)- ein Beitrag zur Pathogenese des Hämolytisch- Urämischen-Syndroms (HUS). Note: Magna cum laude.
1985 August	2. Staatsexamen
1985 Oktober-1986 August	Praktisches Jahr im Katholischen Krankenhaus St. Adolf-Stift in Reinbek in den Fächern Innere Medizin und Chirurgie und in der Kinderklinik des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf.
1986 November	3. Staatsexamen und Erlangung der Approbation (Note: 1,85)
1986 Dezember-1988 August	Wissenschaftliche Mitarbeiterin bei Prof. Dr. U. Wahn, Universitäts-Kinderklinik (KAVH), Berlin, Abt. f. Immunologie und Pneumologie. Wissenschaftlichen Mitarbeiterin finanziert durch die DFG: Projekt Wa 409/5-1: Untersuchungen zur Bedeutung von Allergenen der Milben Dermatophagoides pteronyssinus und Dermatophagoides farinae für den Verlauf des kindlichen Asthma bronchiale.
1987 April	Titel des Doktors der Medizin
ab August 1988	Wissenschaftliche Mitarbeiterin Universitätskinderklinik (KAVH) Berlin, Heubnerweg 6 (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H. Helge) bzw. seit März 1996 Kinder- und Jugendzentrum Charite-Virchow-Klinikum der Humboldt-Universität, Abt. Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Leiter Prof. U. Wahn
1991 September	Geburt der Tochter Saskia
1991 November-1993 März	Erziehungsurlaub

1992 Oktober- 1993 Dezember	Teilzeitbeschäftigung bei Professor U. Wahn DFG-Projekt: "Untersuchung zur Bedeutung der Exposition gegenüber Milben- und Tierallergenen für das Auftreten spezifischer Sensibilisierungen und den Verlauf atopischer Krankheitssymptome
1994 Januar- 1995 April	Stationsdienst Universitätsklinikum Rudolf Virchow Kinder- und Poliklinik KAVH
1995 Juni	Geburt der zweiten Tochter Imke
1995 Mai- 1997 September	Mutterschutz und Erziehungsurlaub
1996 November	Heirat mit Dr. Wolfgang Weischet
1997 September	Facharztprüfung und Anerkennung zum Gebietsarzt "Kinderheilkunde"
1997 November	Zusatzbezeichnung "Allergologie"
1998 Januar- 1999 Dezember	Habilitationsstipendium im Rahmen des Frauenförderungsprogrammes "HSP III", Titel "Allergenexposition und kindliches Asthma bronchiale"
1999 Januar- September	Planung der durch Industriegelder (Firma Incen Goldach Schweiz) geförder-ten multizentrischen Studie "Untersuchung des Einflusses einer häuslichen Allergenreduktion mit Hilfe von Luftreinigern (Hepa-Filter) und allergendichten Matratzenbezügen auf das Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen mit Sensibilisierung gegen Katzen- und Hundeallergene"
1999 Oktober- 2000 Dezember	Durchführung der Hepa-Filter-Studie
2000 Januar- Dezember	Durchführung der 10-Jahresuntersuchung (AU 14) der Multizentrischen Allergie-Sudie (MAS 90)
1.2. 2000	Ernennung zur Beamtin auf Zeit (C1)
2000 März- 2001 November	"Rahel-Hirsch"-Habilitationsstipendium der medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin
2001 November	"Klosterfrau-Award" der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (Verleihung April 2002)

Eidesstattliche Versicherung

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- der Bewerberin oder dem Bewerber die geltende Habilitationsordnung bekannt ist,

....

Datum Unterschrift