

Aus dem Institut/der Klinik für  
Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Entwicklung von Gesamt-IgE und spezifischen Serum-  
IgE-Antikörpern in der Kindheit und ihr Einfluss auf allergisch  
bedingte Atemwegssymptome

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Paolo Maria Matricardi

aus Rom

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H. U. Wahn  
2. Prof. Dr. med. M. Kopp  
3. Prof. Dr. med. Ph. Eigenmann

Datum der Promotion: 18.11.2011

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zusammenfassung.....</b>	<b>S. 4</b>
1.1. Abstract.....	S. 4
1.2. Einleitung.....	S. 6
1.3. Zielsetzung.....	S. 7
1.4. Methoden.....	S. 8
1.5. Ergebnisse.....	S. 11
1.6. Diskussion.....	S. 14
<b>2. Anteilserklärung.....</b>	<b>S. 17</b>
<b>3. Publikationsliste.....</b>	<b>S. 18</b>
<b>4. Selbständigkeitserklärung.....</b>	<b>S. 28</b>
<b>5. Danksagung.....</b>	<b>S. 29</b>

# 1. Zusammenfassung

## 1.1. Abstract

### Hintergrund

Allergien der Atemwege sind besonders unter Kindern verwestlichter Gesellschaften extrem häufig. Diese Erkrankungen gehen mit einer eosinophilen Entzündung der oberen sowie unteren Atemwege einher, welche durch IgE - vermittelte Reaktionen gegen aerogene, sonst nicht primär gefährliche Antigene (Allergene) aufrecht erhalten wird. Kliniker wissen, dass sich die Serumkonzentrationen von Gesamt- und spezifischem IgE während der Kindheit dynamisch entwickeln und auch die klinischen Manifestationen von allergischer Rhinokonjunktivitis oder Asthma zwischen Exazerbation und Remission wechseln können. Der natürliche Verlauf allergischer Sensibilisierung und ihrer klinischen Konsequenzen für die unteren Atemwege, ist dabei jedoch schwer vorherzusagen. Zielsetzung Ziel der Arbeit war es, die Entwicklung der Serumkonzentrationen von Gesamt- und spezifischen IgE-Antikörpern gegen aerogene Allergene zu charakterisieren und sie mit eventuellen Entwicklungstrends für allergisch bedingte Obstruktionen der Atemwege in den ersten 13 Lebensjahren zu assoziieren. Darüber hinaus wurde die Evaluation des prädiktiven Wertes der Analyse von Serum-IgE-Konzentrationen, allein oder im Zusammenhang mit anderen Parametern, zur Einschätzung der Langzeitentwicklung dieser Atembeschwerden angestrebt.

### Methoden

Die Studie basiert auf der Analyse der Datenbank der Multizentrischen Allergie-Studie (MAS), einer deutschen Geburtenkohorte. Im Jahre 1990 wurden hierfür 1314 Neugeborene in fünf deutschen Städten (Berlin, Freiburg, Düsseldorf, Mainz und München) rekrutiert und in regelmäßigen Abständen, bis zum Alter von 13 Jahren, körperliche Untersuchungen, Interviews zum Thema Allergien, IgE-Tests, sowie Lungenfunktionsanalysen durchgeführt. Daten unterschiedlicher Probandenuntergruppen und Untersuchungszeitpunkte wurden daraufhin im Bezug auf verschiedene Fragestellungen analysiert und ausgewertet. Die Entwicklung und Beziehung von Gesamt-IgE (tIgE) und allergen-spezifischem IgE (sIgE für Gräser- und Birkenpollen, Hausstaubmilbenkot, Katzen- und Hundehaar) wurden in den folgenden zwei Gruppen getestet: 273 Kinder mit Untersuchungsergebnissen im Alter von 2, 5, 7, 10 und 13 Jahren, sowie 84 Kinder mit Daten im Alter von 1, 2, 3, 5, 6, 7, 10 und 13 Jahren. Der prädiktive Wert der IgE Sensibilisierung im Vorschulalter als Indikator für fortbestehende allergische Atemwegobstruktion (Keuchatmung, Wheezing) wurde an einer Subpopulation von 441 Kindern untersucht, deren Daten zu pfeifender, bzw. keuchender Atmung zu allen Untersuchungszeitpunkten bis zum Alter von 13 Jahren komplett waren. Darüber hinaus wurden 936 Kinder eingeschlossen, deren entsprechende Informationen sich für die Untersuchungen im Alter von 1, 2, 4 und 8-10 Jahren fanden.

## **Ergebnisse**

Sechs unterschiedliche longitudinale Muster (rückläufig, unverändert, früh, spät, sehr spät und kontinuierlich steigend) in der Entwicklung der Gesamt-IgE-Konzentrationen konnten beobachtet werden. Ab dem Alter von 5 Jahren folgten die logarithmisch umgewandelten Werte des Gesamt-IgE, sowie die gesamten allergen-spezifischen IgE-Niveaus einem parallelen Trend, sodass ihre Differenz ( $\Delta_E$ ) dazu tendierte konstant zu bleiben. Die Manifestation von allergischer Rhinokonjunktivitis und/oder Asthma waren dabei zeitlich mit einem beständigen Anstieg des Gesamt-IgEs verbunden. Die Prävalenz der Sensibilisierung stieg für jedes Allergen im Verlauf der Kindheit stetig an, wobei sich eine gewisse Gewichtung abzeichnete (Gräser>Birke>Hausstaubmilben>Katze>Hund). Monosensibilisierungsphasen waren nur von kurzer Dauer (im Mittel etwa 3 Jahre), da weitere Sensibilisierungen rasch hinzukamen. Remissionen schwacher Sensibilisierungen (<3,5 kU/l) waren häufig, besonders im Alter unter 5 Jahren. IgE-Antworten über 3,5 kU/l zeigten sich hingegen im Verlauf ausnahmslos beständig. Frühe Sensibilisierung war nicht nur mit einem rascheren Anstieg der IgE-Antikörper, und einer höheren Tendenz zur Polysensibilisierung verbunden, sondern auch mit persistierenden Symptomen von Rhinokonjunktivitis und Asthma im Alter von 13 Jahren. Keuchatmung in diesem Alter war generell mit einer Sensibilisierung auf häufige Allergene, sowie hohen Gesamt-IgE Spiegeln und einer frühen Exposition gegenüber hohen Mengen an Innenraumallergenen assoziiert. All diese Beziehungen zeigten sich in bemerkenswert deutlicherer Form bei Kindern die bereits früh Atembeschwerden zeigten, als bei solchen die beschwerdefrei waren. Es wurde in der Folge ein hoch-spezifischer Algorithmus entwickelt, der es ermöglicht eine Keuchatmung im Schulalter bereits im Vorschulalter vorherzusagen.

## **Schlussfolgerungen**

Veränderungen in den Gesamt-IgE Konzentrationen im Schulalter spiegeln deutlich die Variationen spezifischer IgE-Spiegel wider und lassen sich zeitlich mit dem Auftreten von Symptomen in Verbindung bringen. Aus diesem Grund kann eine fortlaufende Bestimmung der Gesamt- und spezifischen IgE-Serumkonzentrationen und ihre quantitative Deutung sinnvoller sein als einzelne Bestimmungen mit einer „Ja/Nein“ Interpretation.

## **Schlagwörter**

Total IgE; specific IgE; atopy; sensitization; airborne allergens; asthma; allergic rhinitis; natural history; prediction; childhood; MAS, Multi-centre Allergy Study.

## 1.2. Einleitung

Allergien der Atemwege sind besonders unter Kindern verwestlicher Gesellschaften extrem häufig. Diese Erkrankungen gehen mit einer eosinophilen Entzündung der oberen sowie unteren Atemwege einher, welche durch IgE - vermittelte Reaktionen gegen aerogene, sonst nicht gefährliche Antigene (Allergene) aufrecht erhalten wird. Kliniker wissen, dass sich die Serumkonzentrationen von Gesamt-IgE und spezifischem IgE während der Kindheit dynamisch entwickeln und auch die klinischen Manifestationen von allergischer Rhinokonjunktivitis oder Asthma zwischen Exazerbation und Remission wechseln können. Der natürliche Verlauf allergischer Sensibilisierung und ihrer klinischen Konsequenzen für die unteren Atemwege, ist dabei jedoch schwer vorherzusagen. In den letzten 40 Jahren wurden viele Versuche unternommen, spezifische und Gesamt-IgE Konzentrationen als Mittel zur Prädiktion der Langzeitentwicklung von Störungen mit Keuchatmung zu nutzen. In den siebziger Jahren wurden „normale“ Gesamt-IgE Konzentrationen und cut-off Grenzwerte festgelegt, welche ein Kind als „allergisch“ oder „nicht-allergisch“ definierten. Dennoch wurde diese Methode der „Ja/Nein“- Interpretation (erhöht versus nicht-erhöht) heiß diskutiert, da die Häufigkeitsverteilungskurven des Gesamt-IgEs sich bei normalen und allergischen Patienten im weitesten überlappen. Daher wurde diese Methode als weniger brauchbar für die Diagnose von allergischem Asthma abgewertet und nicht tiefer gehend erforscht. In den achtziger Jahren wurde jedoch die Aufmerksamkeit der Forscher auf spezifische IgE-Antikörper gelenkt. Longitudinale Studien zeigten, dass die atopische Sensibilisierung und allergische Entzündungen sehr dynamische Prozesse sind, die vor allem in der Kindheit durch eine Folge von neuen Sensibilisierungen und Remissionen charakterisiert werden. Beispielsweise wurden in einer Kohorte von Kindern, die im Alter von 6 und 11 Jahren untersucht wurden, dynamische Veränderungen in der Hautreaktion auf aerogene Allergene festgestellt. Aus dieser Studie wurde geschlossen, dass die einmalige Interpretation von Hautreaktionen nur einen begrenzten diagnostischen Wert in der individuellen Entwicklung der Kindheit hat. In der Tat kann der Kliniker auf Grund einer einmaligen Messung allergischer Sensibilisierung keine Aussage darüber treffen ob diese vorübergehend oder anhaltend ist, ob sie bereits vor Jahren oder erst kürzlich auftrat und ob sie im weiteren Verlauf eher steigende oder fallende Tendenzen zeigen wird.

Dennoch gibt es bisher nur wenige Informationen über die „natürliche Entwicklung“ spezifischer IgE-Konzentrationen, da die meisten Geburtskohorten sich nicht auf diesen Parameter konzentrieren und andere Methoden wie den Skin Prick Test angewandt haben.

In einer dritten Phase wurden viele Geburtskohorten zu Allergien der Atemwege initiiert, welche das Ziel hatten Methoden zur Vorhersage und Richtlinien zur Vermeidung wiederkehrender Episoden von Keuchatmung, sowie den folgenden Defiziten in der Lungenfunktion zu entwickeln. Dank dieser Studien wurden Algorithmen zur Vorhersage von Asthma und Keuchatmung bei Kindern entwickelt, deren Ergebnisse jedoch bisher relativ bescheiden und als nicht unbedingt für den klinischen Alltag brauchbar bewertet wurden.

### 1.3. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit sind die Charakterisierung atopischer Sensibilisierungsmuster gegen aerogene Allergene, sowie die Analyse ihres Bezugs zur Entwicklung von Störungen mit Keuchatmung (wheezing disorders) in den ersten 13 Lebensjahren. Darüber hinaus sollte getestet werden ob die Analyse atopischer Sensibilisierung allein, oder in Kombination mit anderen Parametern, brauchbar ist, um die Langzeitentwicklung allergischer Störungen mit Keuchatmung vorherzusagen. Dieses komplexe Ziel wurde in drei Komponenten unterteilt, welche sich auf folgende Bereiche konzentrieren:

- 1) die Entwicklung der Gesamt-IgE-Serumkonzentrationen in der Kindheit,
- 2) die Entwicklung spezifischer IgE-Antikörperspiegel auf aerogene Allergene in der Kindheit und
- 3) die Brauchbarkeit von IgE-Bestimmungen für Aussagen über die Langzeitentwicklung allergischer Störungen mit Keuchatmung

Zu 1)

Die Untersuchung der Gesamt-IgE-Konzentrationsmuster in der Kindheit zielte darauf ab, die Brauchbarkeit der „quantitativen“ Information dieses Parameters und seiner Veränderungen über die Zeit zu testen. Die Überlegung hinter dieser Zielsetzung war, dass die wiederholte quantitative Bestimmung des Gesamt-IgEs besser verwertbare Informationen liefern könnte als die dichotome Bestimmung zu einem einzigen Zeitpunkt.

Zu 2)

Die Beobachtung der allergenspezifischen IgE-Antikörperspiegel und ihrer Entwicklung zielte darauf ab, dynamische quantitative Veränderungen der Serumkonzentrationen gegen 5 häufige aerogene Allergene (Gräser- und Birkenpollen, Hausstaubmilbenkot, Katzen- und Hundehaare) in der ersten Lebensdekade auf individuellem Niveau zu beschreiben. Im Besonderen sollte außerdem die relative Häufigkeit neuer Sensibilisierungen einerseits und auftretender Remissionen andererseits beobachtet werden. Der Beweis der Hypothese, dass in frühen Lebensabschnitten auftretende Sensibilisierungen ein quantitativ anderes Profil sowie eine unterschiedliche klinische Langzeitentwicklung zeigen, als zu einem späteren Zeitpunkt auftretende, war ein weiteres wichtiges Ziel.

Zu 3)

Die dritte Studie hatte die Zielsetzung zu testen welchen Einfluss Atopie (und andere Risikofaktoren) auf die natürliche Entwicklung allergisch bedingter Atemwegobstruktionen bei Kindern, gemessen an deren Neigung zu Anfällen von Keuchatmung, zeigt. In diesem Rahmen sollte bewiesen werden, dass diese sich nach ersten Episoden bereits im frühen Kindesalter stärker entwickelt, als im Falle eines späteren Auftretens, beispielsweise im Schulalter.

Alle drei Studien wurden auch als Basis für zukünftige Projekte entworfen, mit der gemeinsamen Zielsetzung, Algorithmen für die Langzeitvorhersage allergischen Asthmas und die Identifikation von Präventionspatienten zu entwickeln.

## 1.4. Methoden

### Die Multizentrische Allergie Studie

Die Multizentrische Allergie Studie (MAS) ist eine prospektive Beobachtungsstudie mit einer Geburtskohorte innerhalb derer 1314 von 7609 im Jahre 1990 geborene Kinder aus sechs Kreißsälen in fünf deutschen Städten (Berlin, Freiburg, Düsseldorf, Mainz und München) rekrutiert wurden. Eine detaillierte Beschreibung des stratifizierten Stichprobenschemas und der Studienteilnehmer ist an anderer Stelle zu finden. Kurz gesagt wurden 499 Neugeborene mit Risikofaktoren für Atopie (erhöhtes Nabelschnurblut-IgE  $\geq 0.9$  kU/L) oder mindestens 2 atopische Familienmitglieder oder beides) und 815 Neugeborene mit keinem dieser Risikofaktoren in die Kohorte eingeschlossen. Alle Kinder erhielten Folgeuntersuchungen im Alter von 1, 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten und von da an jährlich innerhalb 4 Wochen des Geburtstages des Kindes bis zum Alter von 13 Jahren. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission vor Ort bewilligt. Alle Eltern der Kinder gaben eine schriftliche Einwilligung zum Zeitpunkt der Registrierung. Im Kindesalter von 13 Jahren gaben die Eltern einem Studienarzt strukturierte Interviews, welche standardisierte Fragen über Asthma- und Atopiesymptome gemäß der International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) beinhalteten. Blutproben wurden im Alter von 1, 2, 3, 5, 6, 7, 10 und 13 Jahren abgenommen.

### Studienpopulation

Für die vorliegenden Studien wurden drei verschiedene Untergruppen der MAS-Kohorte untersucht. Die erste bestand aus 273 Kindern mit Untersuchungsergebnissen im Alter von 2, 5, 7 und 10 Jahren, wobei der Großteil dieser Gruppe (255/273; 93.4%) auch an der Befragung und Untersuchung im 13 Lebensjahr teilgenommen hatten. Eine zweite Gruppe bestand aus 84 Kindern mit Daten im Alter von 1, 3, 5, 6, 7, 10 und 13 Jahren, wobei in diesem Fall wiederum die Mehrheit (78/84; 93%) auch Bluttestergebnisse im Alter von 2 Jahren vorweisen konnten. Der prädiktive Wert der IgE-Sensibilisierung im Vorschulalter als Indikator für fortbestehende allergische Atemwegsobstruktion (Wheezing) wurde an einer Subpopulation von 441 Kindern untersucht, deren Daten über Keuchatmung zu allen Untersuchungszeitpunkten bis zum Alter von 13 Jahren komplett waren. Darüber hinaus wurden 936 Kinder eingeschlossen, deren entsprechenden Informationen sich für die Untersuchungen im Alter von 1, 2, 4 und 8-10 Jahren fanden.

### IgE-Proben

Gesamt-IgE wurde mit dem Standard-ELISA-Verfahren (Phadia, Freiburg, Deutschland) untersucht und in kU/l angegeben. Der Nachweisbereich lag bei 2-2000 kU/l. Eine vollständige IgE-Testreihe gegen 5 Inhalationsallergene (Hausstaubmilbe [*Dermatophagoides pteronyssinus*], Katzen- und Hundeschuppen, Mischgras und Birkenpollen) und 4 Nahrungsmittelallergene (Kuhmilch, Hühnerei, Weizen und Soja) wurde unter Verwendung von ImmunoCAP (Phadia, Freiburg, Deutschland) bestimmt. Auf Hundeschuppen wurde im Alter von 2 Jahren nicht getestet. Die allergische Sensibilisierung wurde sowohl kontinuierlich (IgE-Konzentration in kU/l) als auch kategorisch mittels Setzung von Cut-Off-Grenzen (i.e. 0.35 kU/l, 1,0 kU/l, 3.5 kU/l) bestimmt, um die Hypothese, dass der Grad der Sensibilisierung die Dauer der Sensibilisierung beeinflusst, zu überprüfen. Remission allergenspezifischer Sensibilisierung wurde definiert als das Vorhandensein

von IgE-Antikörpern gegen ein Allergen an einem Follow-Up-Messpunkt, gefolgt von der persistierenden Abwesenheit nachweisbarer IgE-Antikörper ( $<0,35\text{kU/l}$ ) gegen dasselbe Allergen an allen darauffolgenden Follow-Up-Messpunkten. Monosensibilisierung wurde definiert als das Vorhandensein von IgE-Antikörpern (Cut-Off $>1\text{kU/l}$ ) gegen nur eines der 5 untersuchten Allergene. Aktuell im Alter von 13 Jahren vorliegendes Asthma wurde definiert als eine von den Eltern beim Kind beobachtete keuchende Atmung (Wheezing) in den letzten 12 Monaten. Aktuell im Alter von 13 Jahren vorliegende allergische Rhinitis wurde definiert als von den Eltern beim Kind beobachtetes Niesen und Augenjucken ohne Erkältung in den letzten 12 Monaten.

### **Bestimmung der Innenraum-Allergen-Exposition**

Im Alter von 6 und 18 Monaten und 3, 4 und 5 Jahren wurden die Allergene Der p 1, Der f 1 und Fel d 1 von Staubproben extrahiert, welche die Eltern vom Teppich gesammelt hatten, und im Sandwich-ELISA-Verfahren (ALK, Kopenhagen, Dänemark) analysiert. [14,15] Ein hoher Grad an Exposition gegenüber einem spezifischen Allergen in einem bestimmten Alter wurde definiert als ein Messwert oberhalb der dritten Quartile der entsprechenden Verteilung in der Gesamtpopulation.

### **Definitionen**

Keuchatmung (Wheeze) wurde definiert als jede von den Eltern beim Kind beobachtete keuchende Atmung (Wheezing) in den letzten 12 Monaten bei jedem der Follow-Ups. Wir gebrauchten die Definition „Early Wheezers“ und „Late Wheezers“ zur Beschreibung der Kinder, die mit der Keuchatmung im Alter von weniger als 3 Jahren bzw. zwischen 3 und 6 Jahren begannen. Kinder, die erst im Alter von über 6 Jahren das erste Mal Keuchatmung hatten, wurden als „Very Late Wheezers“ bezeichnet. „Early Wheezers“ wurden im Hinblick auf das Wiederauftreten der Keuchatmung im Alter zwischen 4 und 13 Jahren weiter unterteilt in: „Early Persistent Wheezers“, wenn die Keuchatmung kontinuierlich jedes Jahr bis zum Alter von 13 Jahren auftrat; „Early Intermittent Wheezers“, wenn die Keuchatmung im Alter zwischen 3 und 13 in einigen Jahren auftrat, in anderen aber nicht; oder „Early Remittent Wheezers“, wenn zwischen 3 und 13 Jahren keine Keuchatmung mehr auftrat. Zum Zwecke der uni- und multivariaten Analysen wurden Kinder, bei denen keine Keuchatmung im Alter von unter 3 Jahren vorlag, als „Early Non-Wheezers“ bezeichnet. Elterliche Atopie wurde als jede Angabe von jemals vorhandenem Asthma, Heuschnupfen oder AD bei Eltern definiert. Frühe AD beim Kind wurde als vorhanden definiert, wenn die Eltern mindestens eines der folgenden Kriterien, zutreffend bis zum Alter von 2 Jahren, angaben: (1) Gesicherte Diagnose durch den Hausarzt, (2) von den Eltern berichtete Symptome der AD und (3) sichtbare AD zum Zeitpunkt des Follow-Up. Um sehr milde Fälle von AD auszuschließen, wurden nur Kinder, die laut Eltern sich kratzten, in die Definition von AD mit einbezogen. Infekte der unteren Atemwege in den ersten 3 Lebensjahren wurden auf der Basis der elterlichen Angaben über Symptome und Diagnosen definiert.

## Statistische Analyse

Die longitudinalen Muster der Gesamt-Serum-IgE-Spiegel wurden gemäß folgender Kriterien definiert: Ein leichter Trend wurde willkürlich über eine Gesamtabweichung (Anstieg oder Abnahme) von 0.5 log<sub>10</sub> kU/l oder weniger des Gesamt-IgEs zwischen irgendeinem der beobachteten Zeitpunkte definiert. Ein Anstieg oder eine Abnahme wurde willkürlich als Abweichung von >0.5 log<sub>10</sub> kU/l festgelegt. Als früh, spät oder sehr spät wurden Anstieg und Abnahme definiert, wenn eine Abweichung in den ersten 3 Lebensjahren, zwischen 4 und 7 Jahren bzw. nach einem Alter von 7 Jahren auftrat. Ein kontinuierlicher Anstieg wurde als Kombination von sowohl frühen als auch späten Anstiegen definiert. Die Werte der allgemeinen spezifischen IgE-Antikörper wurden aus der Summe der IgE-Ak gegen Milben, Katze, Hunde, Birken- und Graspollen, Kuhmilch, Hühnerei, Weizen und Soja errechnet. Logarithmierte Werte wurden da verwendet, wo es angezeigt erschien. Die Differenz zwischen logarithmierten Gesamt-IgE-Spiegeln (log<sub>10</sub> T-IgE) und logarithmierten allgemeinen spezifischen IgE-Antikörper-Spiegeln (log<sub>10</sub> S-IgE) wurde als "Delta E" definiert, und dieser Wert wurde zur Exploration der Parallelität zwischen log<sub>10</sub> T-IgE und log<sub>10</sub> S-IgE auf Populations- und Individualebenen während der Kindheit verwendet. Wir führten deskriptive Statistik durch und berechneten die Punktprävalenz allergischer Sensibilisierung gegen die 5 Inhalationsallergene. Um den Einfluss des Alters bei Beginn der Sensibilisierung zu verdeutlichen, wurde der Datensatz stratifiziert (früh: ≤2 Jahre, spät: >2 bis ≤5 Jahre, und sehr spät: >5 Jahre). Häufigkeiten klinisch relevanter atemwegsassoziierter Allergien und Serum-IgE-Spiegel wurden separat für andere Strata berechnet. Proportionsunterschiede wurden mittels Chi-Square-Test untersucht. Alle Analysen wurden mit SPSS Statistical Software Package Version 13.0 durchgeführt. Chi-Squared-Tests wurden zum Prävalenzvergleich zwischen Gruppen verwendet und Mantel-Haenszel-Tests wurden zur Analyse kategorienübergreifender Trends durchgeführt. Modelle für verallgemeinerte Schätzgleichungen (GEE) wurden angewandt, um nach wiederholten Messungen in der Analyse des Effekts frühkindlicher Faktoren für Keuchatmung im Alter von 11, 12 und 13 zu adjustieren. Die Ergebnisse sind als Odds-Ratios und 95% Konfidenzintervalle (CI) wiedergegeben. Alle in der univariaten Analyse signifikanten Faktoren wurden in einen schrittweisen Arbeitsgang zur Herausarbeitung des endgültigen Modells einbezogen. Um das stratifizierte Probenschema und einen möglichen Partizipationsbias in Betracht zu ziehen, wurden die multivariaten Analysen auf elterliche Atopie hin bereinigt. Darüber hinaus wurden Sensitivität und Spezifität sowie Positiver und Negativer Prädiktiver Wert verschiedener Faktoren der frühen Kindheit im Hinblick auf das Outcome für Keuchatmung im Alter von 11, 12 oder 13 Jahren berechnet. Für die statistischen Analysen wurde SAS Software (Version 9.1) eingesetzt. Alle Kinder mit Hinweisen auf Keuchatmung in jedem Jahr bis zum Alter von 13 Jahren wurden in die Analysen einbezogen. In einem zweiten Ansatz wurde eine Untergruppe von 936 Kindern mit Hinweisen auf Keuchatmung im Alter von 1, 2, 4 und 8-10 Jahren in die Analysen einbezogen. In diesem Fall wurden die Ergebnisse mit denen aus einer anderen Geburtskohortenstudie verglichen.

## 1.5. Ergebnisse

### Studienpopulation und Partizipationsbias

Ein Vergleich der 273 Kinder mit vollständigen Serenanlagen auf Gesamt- und spezifisches IgE mit dem Rest der MAS-Kohorte ergab, dass die teilnehmenden Kinder sich nicht signifikant von den nicht teilnehmenden Kindern unterschieden, was Geschlecht (Jungen 53% vs. 52%,  $p=0.69$ ), ältere Geschwister (43% vs. 41%,  $p=0.51$ ) und Grad der Schulausbildung der Eltern (Eltern mit >12 Schuljahren: 55% vs. 51%,  $p=0.34$ ) angeht, jedoch signifikant mehr Eltern mit Atopien hatten (59% vs. 50%,  $p=0.01$ ). Ein Vergleich der 441 (33.6%) Kinder mit Hinweisen auf Keuchatmung in jedem Jahr bis zum Alter von 13 Jahren mit Kindern mit unvollständigen Daten über den Verlauf von Keuchatmung hat keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die elterliche Atopieanamnese, Geschlecht, Nabelschnurblut-IgE, ältere Geschwister oder elterlichen Bildungsgrad ergeben. Allerdings waren die Eltern der Kinder der Studienpopulation mit größerer Wahrscheinlichkeit Nichtraucher ( $p<0.001$ ).

### Longitudinale Muster der Gesamt-IgE-Spiegel

Die longitudinalen Muster der Gesamt-IgE-Spiegel wurden in einer Untergruppe von 84 Kindern mit vollständigem Datensatz im Alter von 1, 3, 5, 6, 7, 10 und 13 Jahren untersucht. Ein leichter Trend über den gesamten Follow-Up-Zeitraum wurde bei 19 Teilnehmern (22.6%) beobachtet; ein früher, später, sehr später und kontinuierlicher Anstieg wurde bei 13 (15.5%) bzw. 12 (14.3%), 11 (13.1%) und 13 (15.5%) Teilnehmern festgestellt; ein absteigender Trend wurde bei 3 (3.6%) Kindern beobachtet. Die longitudinalen Trends von 13 (15.5%) Teilnehmern passten in keine der beschriebenen Kategorien; bei diesen Kindern wurden vorübergehende Peaks, von Anstiegen gefolgte Abnahmen oder irreguläre Variationen beobachtet.

### Beziehung zwischen Gesamt-IgE- und spezifischen IgE-Spiegeln

Die Relation von Gesamt-IgE- und spezifischen IgE-Spiegeln über die Zeit wurde an einzelnen Teilnehmern untersucht. Bei den meisten Teilnehmern waren die zwei Kurven schwach korrelierend in den ersten Lebensjahren, doch tendierte ihr Trend vom Lebensjahr 5 an hin zur Parallelität. Dieser Trend wurde durch die Beobachtung der Variationen bei Gesamt-IgE-Spiegeln vs. Variationen bei allgemein spezifischen IgE-Spiegeln an jedem Zeitpunkt innerhalb der größeren Untergruppe von 273 Teilnehmern mit vollständigem Datensatz für das Alter von 2, 5, 7 und 10 Jahren bestätigt. Variationen bei  $\log_{10}$  T-IgE- und  $\log_{10}$  S-IgE-Spiegeln waren im Alter zwischen 2 und 5 Jahren nur schwach assoziiert; im Gegensatz dazu wurde eine starke Korrelation zwischen den Messwerten für das Alter von 5, 7 und 10 Jahren beobachtet – was auf einen Paralleltrend hinweist. Dieser Parallelismus auf Individualebene erklärt auch den Paralleltrend, der auf Untergruppenebene zwischen  $\log_{10}$  T-IgE und  $\log_{10}$  S-IgE vom Lebensjahr 5 an gesehen wurde.

### Klinische Bedeutung der Variationen bei Gesamt-IgE-Spiegeln

Die longitudinalen Muster der Gesamt-IgE-Spiegel wurden in Bezug auf den klinischen Status der Kinder im Alter von 13 Jahren in der Untergruppe mit 273 Teilnehmern untersucht. Die niedrigsten Gesamt-IgE-Spiegel wurden bei Teilnehmern ohne atemwegsassoziierte Allergien gefunden, die

niemals IgE-Antikörper gegen die 9 untersuchten Allergene entwickelten. Intermediäre Werte wurden bei Kindern mit aktueller allergischer Rhinitis beobachtet, während die höchsten Werte bei Kindern mit Keuchatmung im Alter von 13 Jahren gefunden wurden. Wir versuchten dann zu ermitteln, ob Variationen in den Gesamt-IgE-Spiegeln ebenfalls mit dem Auftreten einer allergischen Erkrankung verknüpft waren. Zu diesem Zweck untersuchten wir Kinder mit allergischer Rhinitis und/oder Asthma im Alter von 13 Jahren und teilten sie gemäß dem Alter der Erstbeschreibung ihrer allergischen Erkrankung ein (willkürlich als Alter des Erkrankungseintritts definiert). In diesen Untergruppen fiel der Maximalanstieg der Gesamt-IgE-Spiegel durch die Kindheit hindurch mit dem Eintritt ihrer Erkrankung zusammen.

### **Prävalenz der IgE-Sensibilisierung**

Die Punktprävalenz der IgE-Sensibilisierung (Cut-Off 1.0 kU/l) gegenüber jedem Allergen stieg mit fortschreitendem Alter an. Im Alter von 2 Jahren betrug die Prävalenz der Sensibilisierung gegen jedes Allergen zwischen 2% und 3%. Die Rangfolge der Prävalenz der Immunantworten gegen einzelne Allergene blieb bis zum Alter von 10 Jahren bestehen (Gras>Birke>Milben>Katze>Hund). Sensibilisierungen gegen Pollen traten häufiger auf als gegen Innenraumallergene (Milben oder Haustiere).

### **Dauer einer Monosensibilisierungsstufe bei atopischen Kindern**

Nur 22 Kinder (22/273, 8%) waren im Alter von 2 Jahren gegen Inhalationsallergene sensibilisiert. Bei jedem Follow-Up wurden neue Fälle mit Atopien identifiziert (48 mit 5J, 24 mit 7J und 22 mit 10J). In den meisten Fällen waren diese neuen Atopiker monosensibilisiert; deren Status der Monosensibilisierung ging jedoch mit zunehmender Dauer verloren und bald zeigten sie eine Sensibilisierung gegen ein, zwei, drei oder sogar vier zusätzliche Inhalationsallergene. Die geschätzte Phasendauer der Monosensibilisierung gegen Inhalationsallergene war recht kurz (3 Jahre) und nicht abhängig vom Eintrittsalter der ersten Sensibilisierung.

### **Remission der Sensibilisierung**

Die Häufigkeit der Remissionen von Sensibilisierung hing stark vom Cut-Off Grenzwert ab, der die Sensibilisierung definierte. Eine sehr schwache Sensibilisierung (0.35-1.0 kU/l) war oft transitorisch, besonders bei sehr jungen Kindern: Etwa zwei Drittel der sehr schwachen IgE-Sensibilisierungen, die im Alter von 2 Jahren beobachtet worden waren, waren im Alter von 5 Jahren nicht mehr nachweisbar. Etwas stärkere Sensibilisierungen (1-3.5 kU/l) waren stabiler: Dennoch wurden ein Viertel all dieser im Alter von 2 Jahren beobachteten niedrighwelligen Sensibilisierungen im Alter von 5 Jahren nicht mehr nachgewiesen. Nicht eine einzige Remission konnte unter den 187 hohen IgE-Sensibilisierungen (>3.5 kU/l) vermerkt werden, welche in der gesamten Kohorte beobachtet wurden. Zusammengefasst weisen diese Daten darauf hin, dass schwächere Sensibilisierungen (UniCAP-Klassen 1 und 2) gegen Inhalationsallergene oft transitorisch auftraten, besonders in der frühen Kindheit. Demgegenüber waren Sensibilisierungen der Klasse 3 persistierend. Auch beobachteten wir, dass die Tendenz zur Polysensibilisierung und zur Persistenz atemwegsassoziierter allergischer Symptome bis zum Alter von 13 Jahren umso stärker war, je früher die Sensibilisierung eintrat.

### **Inzidenz der ersten Anfälle von Keuchatmung von der Geburt bis zum Alter von 13 Jahren**

Fast 1 von 5 Kindern (80/441, 18%) hatten Anfälle im ersten Lebensjahr. Die Inzidenz neuer Keuchattacken nahm deutlich im zweiten (33/361, 9%) und dritten (13/328, 4%) Lebensjahr ab. Insgesamt begannen 126/441 (29%) der Kinder der MAS-Kohorte mit Anfällen in den ersten drei Lebensjahren ("early wheezers"). Die Inzidenz neuer Störungen mit Keuchatmung blieb danach bis zum Alter von 7 Jahren stabil bei etwa 4% (3.5-5.0%). Dann nahm die Inzidenz weiter auf <1% bei 10-12 Jahren ab und stieg abrupt im Alter von 13 Jahren wieder auf etwa 4% an (Abb. 2). Insgesamt begannen 40/441 (9%) der Populationsstichprobe mit Keuchanfällen im Alter zwischen 3 und 6 Jahren ("late wheezers") und weitere 42/441 (9%) im Alter von über 6 Jahren ("very late wheezers").

### **Verschiedene Muster der Risikofaktoren für Keuchatmung (Wheezing) im Alter von 13 Jahren**

In einem Modell, das die gesamte Studienpopulation von 441 Probanden einschloss, war Keuchatmung im Alter von 11 bis 13 Jahren am besten durch folgende Faktoren in der frühen Kindheit vorhersagbar: Frühes Keuchen („early wheeze“) (aOR=1.87, 95%-CI 0.98-3.54, p=0.056), Atopie bei Eltern (aOR=3.22, 95%-CI 1.54-6.72, p=0.002), frühe Sensibilisierung mit Innenraumallergenen (Milben, Katzen, Hunde) (aOR=4.04, 95%-CI 1.87-8.73, p=<0.001) und frühe AD (aOR=2.99, 95%-CI 1.52-5.88, p=0.002). Daher entwickelten wir einen auf diesen Faktoren gegründeten Algorithmus und untersuchten die Sensitivität, Spezifität sowie den Positiven und Negativen Prädiktiven Wert dieser frühkindlichen Faktoren für Keuchatmung im Alter von 11 bis 13 Jahren. Der beste Positive Prädiktive Wert für Keuchatmung im Alter von 11 bis 13 betrug bis zu 83%, wenn ein Kind mit früher Keuchatmung ("early wheezing") und früher Sensibilisierung gegen Innenraumallergene auch in seinen ersten drei Lebensjahren gegenüber hohen Konzentrationen von Innenraumallergenen exponiert war. Ein Algorithmus wurde erarbeitet, der im Vorschulalter mit hoher Spezifität Aussagen über Keuchatmung im Schulalter zulässt. Dieser Algorithmus wurde dann mit dem verglichen, der in einer anderen Geburtskohortenstudie zum Tragen kam (Isle of Wright Studie). Die beiden Algorithmen waren vergleichbar in ihrer Effizienz, im Vorschulalter Voraussagen über Störungen mit Keuchatmung im Schulalter machen zu können.

## 1.6. Diskussion

In dieser Arbeit haben wir zunächst gezeigt, dass Variationen in den Gesamt-IgE-Niveaus im Schulalter die Variationen in den allgemeinen spezifischen IgE-Niveaus deutlich widerspiegeln und dass sie zeitweilig mit dem Eintritt atemwegsassoziierter Allergien verknüpft sind. Deshalb erscheint eine Reihentestung sowohl des Gesamt-IgE als auch des spezifischen IgE und ihre quantitative Auswertung sinnvoller als eine Einzelpunktbestimmung und „JA/Nein“-Auswertung. Wir haben einen neuen Parameter „Delta E“ eingeführt (die Differenz zwischen Log T-IgE und Log S-IgE), und wir glauben, dass seine klinische Bedeutung in Kohortenstudien mit Patienten bestimmt werden sollte. Auch haben wir gezeigt, dass die Überwachung von Trends in den IgE-Ak-Spiegeln hilfreich sein kann zur Unterscheidung transitorischer von persistierender Sensibilisierung, zur Aufdeckung von Atopie in ihrer frühen, monosensibilisierten Phase, zur Vorhersage von langfristigen klinischen Verläufen von Störungen mit Keuchatmung und zur frühzeitigen Einleitung von Interventionsmaßnahmen. Alles in allem leistete diese Arbeit einen Beitrag zu unserem Verständnis über die komplexe Entwicklung von Gesamt-IgE und spezifischem IgE und ihrer Beteiligung beim natürlichen Verlauf von Keuchatmungsstörungen in der Kindheit. Trotzdem ist es wichtig, uns auf die eingehende Interpretation einiger bestimmter Ergebnisse zu konzentrieren.

Diese longitudinale Analyse weist darauf hin, dass die Entwicklung des Gesamt-IgE-Spiegels durch die Kindheit hindurch ein hochdynamischer Prozess ist, der streng durch Mechanismen reguliert wird, die sowohl „allergenspezifisches“ als auch „nicht allergenspezifisches“ IgE mit einander verbinden. Sie zeigt auch, dass in der Kindheit mehrere verschiedene longitudinale Muster von Gesamt-IgE-Spiegeln existieren und dass sie mit Mustern allgemeiner spezifischer IgE-Spiegel gegen neun übliche Inhalations- und Nahrungsmittelallergene korrespondieren. Nach den ersten fünf Lebensjahren, aber nicht vorher, spiegelten beständige Variationen in den Gesamt-IgE-Spiegeln mit einem hohen Grad an Konfidenz beständige Variationen in den allgemeinen spezifischen IgE-Antikörpern wider. Bemerkenswerterweise fiel der Maximalanstieg in den Gesamt-IgE-Spiegeln in den ersten 10 Lebensjahren mit dem Eintritt von Asthma und/oder allergischer Rhinokonjunktivitis, welche bis zum Alter von 13 Jahren persistierten, zusammen. Die Ergebnisse führen biologische und klinische Implikationen mit sich. Wir können tatsächlich spekulieren, dass die IgE-Spiegel in nicht atopischen Kindern mit einem Pool von „Baseline“-IgE-Antikörpern, möglicherweise IgE-Antikörper mit niedriger Affinität, korrespondieren, die durch nicht verwandte Interaktionen ständig produziert werden. Im Gegensatz dazu wird bei atopischen Kindern ein zweiter Pool allergenspezifischer IgE-Antikörper erzeugt, der beständig zu einem Anstieg der Gesamt-IgE-Spiegel beiträgt. Unsere Daten deuten zudem darauf hin, dass die Ausweitung des spezifischen IgE-Pools in einem fixen Verhältnis (korrespondierend zum Delta E-Wert) stattfindet, welches bei jedem einzelnen Kind ab 5 Lebensjahren aufwärts verhältnismäßig konstant ist. Die Daten deuten darauf hin, dass unmittelbare individuelle Umweltbedingungen („micro-environmental conditions“), welche zu einer Produktion von allergenspezifischen Antikörpern führen, auch zu einer simultanen („Bystander“-) Produktion allergenunspezifischer IgE führen. Andererseits bestätigen unsere Daten, dass Einzelpunktbestimmungen von Gesamt-IgE nicht unbedingt nützlich für die klinische Praxis sind. Hingegen zeigen die Daten, dass eine Reihenbestimmung des Gesamt-IgE sich als nützlicher

erweisen könnte als eine Bestimmung an einem einzelnen Punkt, um den Eintritt einer atopischen Erkrankung bei Kindern im Schulalter vorherzusagen, und das selbst im Fall eines negativen Skin-Prick-Tests. Maximalanstiege von Gesamt-IgE fielen zeitlich sogar mit dem Eintritt persistierender atemwegsassoziierter allergischer Erkrankungen zusammen.

In der zweiten, allergenspezifischen Analyse haben wir detailliert die Entwicklung der IgE-Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene während der Kindheit analysiert. Die Daten haben gezeigt, dass diese Entwicklung ein hochdynamischer und komplexer Prozess ist, der charakterisiert wird durch: 1) einen steten Anstieg und eine stabile Rangfolge in der Prävalenz der Sensibilisierung gegen bestimmte Inhalationsallergene; 2) ein relativ kurzes „Monosensibilisierungs“-Fenster; 3) eine große Häufigkeit von Remissionen der IgE-Antworten unterhalb von 3.5 kU/l, besonders im Vorschulalter; 4) einen schnelleren Anstieg und eine Tendenz zur Polysensibilisierung und zu einer schlimmeren klinischen Auswirkung von Sensibilisierungen, die sehr früh in der Kindheit beginnen. Was die Gesamt-IgE-Spiegel angeht, stützen diese Ergebnisse in ihrer Gesamtheit die These, dass eine Einzelbestimmung der IgE-Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene in der Kindheit nicht aussagekräftig genug ist. Das Ergebnis, dass etwa 50% der Monosensibilisierten bereits innerhalb eines 3-Jahres-Zeitraums eine zweite Sensibilisierung erfahren, ist von immenser klinischer Bedeutung. Tatsächlich wird oft angegeben, dass eine spezifische Immuntherapie (SIT) eine größere Wirksamkeit hat, wenn sie so früh wie möglich nach dem Auftreten der allergischen Erkrankung begonnen wird, und allem voran in der Monosensibilisierungsphase. Dementsprechend ist die Monosensibilisierung ein oft herangezogenes Kriterium zur Auswahl von Patienten für die Teilnahme in klinischen Studien zur SIT. Jedoch sind heutzutage die meisten Patienten, die wegen ihrer Atemwegsallergie zum ersten Mal einen Spezialisten aufsuchen, schon polysensibilisiert. Unsere Daten heben die Notwendigkeit hervor, zeitnah auf IgE-Antikörper oder Hautsensibilisierung bei allen Kindern mit Atemwegssymptomen vermeintlich allergischer Ätiologie, selbst in früher Kindheit, zu testen, um eine frühe Diagnose noch im „Monosensibilisierungs-Fenster“ stellen zu können. Ein zweites klinisch relevantes Ergebnis ist, dass die Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene sich bei weitem nicht als unausweichlich persistierend erwies. Dieser übliche Glaube ist bereits durch einen Bericht aus der Tucson-Geburtskohorte widerlegt worden, der zeigte, dass bezogen auf die Sensibilisierung gegen Bermudagrass und andere Allergene, beobachtet im Alter von 6 Jahren, eine Remission im Alter von 11 Jahren recht häufig war. Wir haben jene Beobachtungen ausgeweitet und dabei gezeigt, dass die Remission von schwächeren Sensibilisierungen gegen Inhalationsallergene sehr häufig im Vorschulalter und sogar nicht selten im Schulalter vorkommt. Allerdings war keine Remission allergischer Sensibilisierungen über 3.5kU/l zu vermerken. Um zu überprüfen, ob die „Persistenz“ von IgE-Antworten gegen Inhalationsallergene bei bestimmten Graden der Sensibilisierung vorhersagbar ist, sind zusätzliche Studien sowohl epidemiologischer als auch klinischer Art nötig. Zuletzt beobachteten wir auch, dass eine frühere Sensibilisierung mit einem rascheren Anstieg der IgE-Konzentrationen und mit der Persistenz der Sensibilisierung bis in die zweite Lebensdekade assoziiert ist und dass eine spät eintretende Sensibilisierung normalerweise „schwächer“ ist. Alles in allem betonen diese Ergebnisse den potenziellen Nutzen einer langfristigen quantitativen Überwachung der komplexen Entwicklung von IgE-Antworten gegen

Inhalationsallergene während der Kindheit. Weitere longitudinale Studien an Kohorten von Risiko-Kindern und Patienten werden erhellen, ob und wie solche Wechsel in den spezifischen IgE-Antworten Modifikationen in den klinischen Manifestationen allergischer Erkrankungen verursachen, begleiten oder ihnen folgen.

Die Informationen über die Entwicklung atopischer Sensibilisierung in der Kindheit sind sehr nützlich gewesen hinsichtlich des Studiendesigns und der Orientierung der Studie auf Vorhersagen des natürlichen Verlaufs von Störungen mit Keuchatmung. Tatsächlich haben wir beschrieben, dass die relative Rolle früher atopischer Sensibilisierung einen Einfluss auf die langfristige Prognose von Keuchatmung hat. Die langfristige Prognose der frühen Keuchatmung („early wheezing“) war in den meisten Fällen exzellent. Die überwiegende Mehrheit der „Early Wheezers“ hatten entweder keine Keuchattacken mehr nach einem Alter von 3 Jahren („early remittent wheezers“) oder nur in einigen Jahren („early intermittent wheezers“) bis zum Alter von 13 Jahren. Nur ein sehr kleiner Teil der „Early Wheezers“ litt weiterhin jedes Jahr an Keuchatmung bis zum Alter von 13 Jahren („early persistent wheezers“). Die vorrangige Frage war hier „Wie soll man im Alter von 3 Jahren unter den „Early Wheezers“ jene ausfindig machen, die ein Risiko für langfristige persistierende Keuchatmung mitbringen?“ Im Einklang mit den Ergebnissen früherer Geburtskohortenstudien fanden wir heraus, dass eine starke Prädisposition für Atopie (positive Familienanamnese, frühe IgE-Sensibilisierung) der stärkste Faktor zur Vorhersage dafür ist, ob Kinder mit Keuchatmung in früher Kindheit die Keuchatmung bis in die Pubertät beibehalten werden. Jedoch begannen in einem gleich bleibenden Anteil an Kindern sowohl Atopie als auch Keuchatmung nach einem Alter von 3 oder nach einem Alter von 6 Jahren. Insbesondere war unter den sehr späten mit Keuchatmung belasteten Kindern die Sensibilisierungsprävalenz in einem Alter von 10 Jahren dreimal höher als in den ersten 3 Lebensjahren, was darauf hindeutet, dass dieses Muster der Keuchatmung mit einer späteren Entwicklung der Sensibilisierung assoziiert ist. Dieser Trend hält wahrscheinlich in höherem Alter an, da eine im Schulalter erworbene, neu auftretende atopische Sensibilisierung auch ein signifikanter unabhängiger Vorhersagefaktor für nicht remittierendes Asthma in der Pubertät ist. Als eine Konsequenz aus dieser Beobachtung konnten wir durch die Testung nur einiger Parameter (Sensibilisierung gegen Innenraumallergene: Milben, Katze, starke Exposition gegenüber denselben Allergenen) im Alter von 3 Jahren eine Untergruppe von Kindern mit Keuchatmung identifizieren, die eine extrem hohe Wahrscheinlichkeit von Keuchatmung bis zum Alter von 13 Jahren mit sich führen. Es ist dies eine kleine Untergruppe von Kindern mit früh einsetzender Keuchatmung, früher Sensibilisierung und starker Exposition gegenüber Innenraumallergenen, die einen sehr hohen PPV+ (83.3%) für Keuchatmung im Alter von 11 bis 13 Jahren aufweist. Interessanterweise ist die Effizienz unseres Vorhersagealgorithmus einem anderen Algorithmus ähnlich, der in einer auf der Isle of Wright durchgeführten Geburtskohortenstudie ausgearbeitet wurde. Mehr Studien sind nötig, um sicherzustellen, ob diese Untergruppe der „Early Wheezers“, die über unseren Algorithmus identifiziert wurde, von erst noch zu ermittelnden Präventivstrategien profitieren würde.

## 2. Anteilserklärung

Paolo Maria Matricardi hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

### **Publikation 1:**

Matricardi PM, Bockelbrink A, Grüber C, Keil T, Hamelmann E, Wahn U, Lau S.  
Longitudinal trends of total and allergen-specific IgE throughout childhood.  
Allergy, 2009;64:1093-8

80 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Formulierung der Hypothese und des Forschungsziels, Analysendesign, Auswertung und Einschätzung der bestehenden Datenbank der MAS-Kohorte, Durchführung statistischer Analysen, Interpretation der Ergebnisse, Verfassen des gesamten Artikels

### **Publikation 2:**

Matricardi PM, Bockelbrink A, Keil T, Grüber C, Niggemann B, Hamelmann E, Wahn U, Lau S.  
Dynamic evolution of serum immunoglobulin E to airborne allergens throughout childhood: results from the Multi-Centre Allergy Study birth cohort.  
Clin Exp Allergy, 2009;39:1551-7

80 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Formulierung der Hypothese und des Forschungsziels, Analysendesign, Auswertung und Einschätzung der bestehenden Datenbank der MAS-Kohorte, Durchführung statistischer Analysen, Interpretation der Ergebnisse, Verfassen des gesamten Artikels

### **Publikation 3:**

Matricardi PM, Illi S, Grüber C, Keil T, Nickel R, Wahn U, Lau S. Wheezing in childhood: Incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. Eur Respir J. 2008;32:585-92

50 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Formulierung der Hypothese und des Forschungsziels, Analysendesign, Auswertung und Einschätzung der bestehenden Datenbank der MAS-Kohorte, Interpretation der bereits statistisch ausgewerteten Ergebnisse, Verfassen des Artikels mit Ausnahme des Ergebnisteils.

### **Publikation 4:**

Matricardi PM, Illi S, Keil T, Wagner P, Wahn U, Lau S  
Predicting persistence of wheezing: one algorithm does not fit all  
Eur Respir J. 2010;35:701-3

80 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

Formulierung der Hypothese und des Forschungsziels, Analysendesign, Auswertung und Einschätzung der bestehenden Datenbank der MAS-Kohorte, Durchführung statistischer Analysen, Interpretation der Ergebnisse, Verfassen des gesamten Artikels

# 5. Publikationsliste

## Originalarbeiten in Zeitschriften als Erst- bzw. Letztautor

1. **Matricardi PM**, Kuna P, Panetta V, Wahn U, Narkus A.  
Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: A comparison based on meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 May 25. [Epub ahead of print]
2. **Matricardi PM**.  
99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: controversial aspects of the 'hygiene hypothesis'. *Clin Exp Immunol*. 2010 Apr;160(1):98-105. Review.
3. **Matricardi PM**, Illi S, Keil T, Wahn U, Lau S.  
Prediction of asthma: one algorithm does not fit all. *Eur Resp J*. 2010 Mar;35(3):701-3
4. **Matricardi PM**, Bockelbrink A, Keil T, Grüber C, Niggemann B, Hamelmann E, Wahn U, Lau S.  
Dynamic evolution of serum immunoglobulin E to airborne allergens throughout childhood: results from the Multi-Centre Allergy Study birth cohort. *Clin Exp Allergy*, 2009;39:1551-7
5. **Matricardi PM**, Bockelbrink A, Grüber C, Keil T, Hamelmann E, Wahn U, Lau S.,  
Longitudinal trends of total and allergen-specific IgE throughout childhood. *Allergy*, 2009;64:1093-8
6. Tripodi S, Di Rienzo Businco A, Alessandri C, Panetta V, Restani P, **Matricardi PM**.  
Predicting the outcome of oral food challenges with hen's egg through skin test end-point titration. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39:1225-33
7. **Matricardi PM**, Illi S, Grüber C, Keil T, Nickel R, Wahn U, Lau S. Wheezing in childhood: Incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J*. 2008;32:585-92
8. **Matricardi PM**, Bockelbrink A, Beyer K, Keil T, Niggemann B, Grüber C, Wahn U, Lau S.  
Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:493-500.
9. **Matricardi PM**, Grüber C, Wahn U, Lau S.  
The asthma-obesity link in childhood: open questions, complex evidence, a few answers only. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:476-84.
10. Lau S, **Matricardi PM**. Worms, asthma, and the hygiene hypothesis. *Lancet*. 2006;367:1566-8
11. Pelosi U, Porcedda G, Tiddia F, Tripodi S, Tozzi AE, Panetta V, Pintor C, and **Matricardi PM**.  
The inverse association of Salmonellosis in infancy with allergic rhinoconjunctivitis and asthma at schoolage: a longitudinal study. *Allergy* 2005;60:626-630.
12. **Matricardi PM**. Nuovi traguardi nella diagnostica sierologica delle allergie IgE-mediate: gli allergen-microarrays. *RIAP* 2005;19:10-4

13. **Matricardi PM.** What causes allergy and asthma ? The role of early infections, hygiene and intestinal microflora. *Pediatr Pulmonol* 2004;S26:211-212
14. Yazdanbakhsh M, **Matricardi PM.** Parasites and the Hygiene Hypothesis. Regulating the immune system?. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;26:17-24.
15. **Matricardi PM** e Tripodi S. Hygiene Hypothesis, batteri e allergie. *Giornale Italiano di Allergologia ed Immunologia Pediatrica. RIAP* 2002;16:84-89
16. **Matricardi PM,** Yazdanbakhsh M. Mycobacteria and atopy 6 years later: a fascinating, still unfinished business. *Clin Exp Allergy* 2003;33:717-720
17. **Matricardi PM,** Bjorksten B, Bonini S, Bousquet J, Djukanovic R, Dreborg S, Gereda J, Malling HJ, Popov T, Raz E, Renz H, Wold A for the EAACI Task Force 7. Position Paper. Microbial products in allergy prevention and therapy. *Allergy* 2003;58:461-471.
18. **Matricardi PM.** Learning from doubts when the evidence is confusing. *Allergy* 2002;57:1078
19. **Matricardi PM,** Tripodi S, GR Bouygue. Inner-city asthma and the hygiene hypothesis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:69-74
20. **Matricardi PM,** Calvani M. Fever, antipyretics, and allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:326-7
21. **Matricardi PM,** Rosmini F, Panetta V, Ferrigno L, & Bonini S. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:381-7
22. **Matricardi PM.** Probiotics against Allergy: data, doubts, and perspectives. *Allergy* 2002;57:185-187
23. Bonini S, Rasi G, D'Amato M, Torre A and **Matricardi PM.** Heterogeneity of allergic phenotypes in relation to genetic and environmental risk factors. *Annals Allergy Asthma Immunol.* 2001;87(Suppl 3):48-51.
24. **Matricardi PM** Prevalence of atopy in asthma in Eastern vs Western Europe: why the difference ? *Annals Allergy Asthma Immunol.* 2001;87(Suppl 3):24-7.
25. **Matricardi PM,** Ronchetti R. Are infections protecting from atopy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:413-9.
26. **Matricardi PM** and Bonini S. Mimicking microbial "education" of the immune system: a strategy to revert the epidemic trend of atopy and allergic asthma ? *Respiratory Research* 2000;1:129-132.
27. **Matricardi PM** and Bonini S. High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the Hygiene Hypothesis ? *Clin Exp Allergy* 30:1506-10;2000
28. **Matricardi PM.** The intestinal microflora and Allergy. *MilanoPediatria2000.* Milano 25-28 Maggio 2000. Proceedings. pp. 52-53.
29. **Matricardi PM,** Rosmini F., Ferrigno L., Riondino S., Rapicetta M., Fortini M., Bonini S. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: an epidemiological study. *BMJ* 320:412-7,2000.
30. **Matricardi PM.** Epidemia di asma e malattie allergiche. *Aggiornamento medico* 24:119-124, 2000
31. **Matricardi PM,** Rosmini F, Rapicetta M, Gasbarrini G, Stroffolini T.: Atopy, hygiene and anthroposophic lifestyle. *Lancet* 354:430, 1999

32. **Matricardi PM:** Studi epidemiologici sul rapporto tra infezioni ed atopia. *Giornale Italiano di Allergologia ed Immunologia Clinica*. 8:140-142,1998.
33. D'Amato M., Ricci-Vitiani L., Petrelli G., Ferrigno L., Di Pietro A, Trezza R and **Matricardi PM:** Association of persistent bronchial hyperresponsiveness with b2-adrenoceptor (ADRB2) haplotypes. A population study. *Am J Resp Crit Care Med* 158:1968-73, 1998
34. Stroffolini T., Rosmini F., Ferrigno L., Fortini M., D'Amelio R., and **Matricardi PM:** Prevalence of Helicobacter Pylori infection in a cohort of Italian military students. *Epidemiology Infection* 120:151-155,1998.
35. **Matricardi PM,** Franzinelli F., Franco A., Caprio G., Murru F., Cioffi D., Ferrigno L., Palermo A., Ciccarelli N., and Rosmini F.: Sibship size, birth order and atopy in 11371 Italian young males. *J Allergy Clin Immunol* 101:439-444,1998.
36. **Matricardi. P.M.,** D'Amelio R.: Epidemiologia delle malattie allergiche respiratorie. *Giornale Italiano di Allergologia ed Immunologia Clinica*. 7:34-35,1997.
37. **Matricardi PM:** Infections preventing atopy: facts and new questions (editorial). *Allergy* 52:879-892, 1997
38. **Matricardi PM,** Rosmini F., Ferrigno L., Nisini R., Rapicetta M., Chionne P., Stroffolini T., Pasquini P., and D'Amelio R.: Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 314:999-1003, 1997
39. **Matricardi PM:** Il nuovo quadro epidemiologico delle epatiti virali. Implicazioni per la Sanità Militare. Relazione al II Convegno Nazionale di Infettivologia Civile e Militare. Roma 24-27 Ottobre 1994. Atti pp. 35-49
40. **Matricardi PM,** D'Amelio R., Biselli R., Rapicetta M., Napoli A., Chionne P. and Stroffolini T.: Incidence of hepatitis A virus infection among an Italian military population. *Infection* 22:51-52, 1994
41. **Matricardi PM,** Nisini R., D'Amelio R., Fattorossi A.: Kinetics and functional modifications of tetanus toxin specific human CD4+ T cell clones (TCC) stimulated by Ag, Superantigen or PHA: implications for in vitro studies based on TCC. *Eur J Histochemistry* 37s:19, 1993 (abstract)
42. **Matricardi PM,** Arrabito B., Vincenti A., Di Pietro A., e D'Amelio R.: I tests multi-RAST "a pannello" nello screening delle allergie da inalanti in ambito militare. *Giornale di Medicina Militare* 143:425-433, 1993
43. **Matricardi PM,** Nisini R., Biselli R., and D'Amelio R.: Evaluation of the overall degree of sensitization to airborne allergens by a single serological test: implications for epidemiological studies of allergy. *J Allergy Clin Immunol* 192:68-79, 1994
44. **Matricardi PM,** Nisini R., Pizzolo J.G., and D'Amelio R.: The use of Phadiatop™ in mass screening programs of inhalant allergies: advantages and limitations. *Clin exp Allergy* 20: 151-155, 1990
45. D'Amelio R., **Matricardi PM:** Prevalenza della infezione da HBV e strategie di prevenzione in ambito militare. *Oplitai*. (3: 29-36, 1990)
46. **Matricardi PM,** Le Moli S., Fattorossi A., D'Amelio R.: Una nuova metodica per lo screening delle allergopatie da inalanti. *Riv. Med. Aer. Spaz.* 1:21-24, 1989
47. **Matricardi PM,** Fattorossi A., Nisini R., Le Moli S., Castagliuolo P.P., and D'Amelio R.: A new test for specific IgE to inhalant allergens (Phadiatop™) in the screening of respiratory immediate hypersensitivity states. *Annals of Allergy* 63:532-535, 1989

48. **Matricardi PM**, Nisini R., Le Moli S., Fattorossi A., Castagliuolo P.P., D'Amelio R.: Screening of inhalant allergies in Italian servicemen: comparison between PRIST and Phadiatop. XVIIth International Congress of Military Medicine and Pharmacy. Interlaken, 1988. Free Communications. 21, 908, p. 1-8.
49. **Matricardi PM**, Capobianchi M.R., Paganelli R., Facchini J., Sirianni M.C., Seminara R., Dianzani F., and Aiuti F.: Interferon production in Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 4: 388-394, 1984

### Originalarbeiten in Zeitschriften als Koautor

1. Ahrens B, Quarcoo D, Buhner S, **Matricardi PM**, Hamelmann E. Oral Administration of Bacterial Lysates Attenuates Experimental Food Allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011 May 18;156(2):196-204. [Epub ahead print]
2. Wahn U, **Matricardi PM**, Kollmann D. Allergy epidemics, solidarity and support to countries through Pediatric Allergy and Immunology. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011 Jun;22(4):349.
3. Häfner D, Reich K, **Matricardi PM**, Meyer H, Kettner J, Narkus A. Prospective validation of 'Allergy-Control-SCORE(TM)': a novel symptom-medication score for clinical trials. *Allergy*. 2011 May;66(5):629-36.
4. Hamelmann E, Herz U, Holt P, Host A, Lauener RP, **Matricardi PM**, Wahn U, Wickman M. New visions for basic research and primary prevention of pediatric allergy: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Aug;19 Suppl 19:4-16.
5. Wang M, Karlsson C, Olsson C, Adlerberth I, Wold AE, Strachan DP, **Matricardi PM**, Aberg N, Perkin MR, Tripodi S, Coates AR, Hesselmar B, Saalman R, Molin G, Ahrné S. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:129-34.
6. Hamelmann E, Beyer K, Gruber C, Lau S, **Matricardi PM**, Nickel R, Niggemann B, Wahn U. Primary prevention of allergy: avoiding risk or providing protection? *Clin Exp Allergy*. 2008;38:233-45.
7. Minne A, Jaworska J, Gerhold K, Ahrens B, Avagyan A, Vanbever R, **Matricardi PM**, Schmidt AC, Hamelmann E. Intranasal delivery of whole influenza vaccine prevents subsequent allergen-induced sensitization and airway hyper-reactivity in mice. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:1250-8.
8. Adlerberth I, Strachan DP, **Matricardi PM**, Ahrné S, Orfei L, Aberg N, Perkin MR, Tripodi S, Hesselmar B, Saalman R, Coates AR, Bonanno CL, Panetta V, Wold AE. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:343-50.
9. Ventura MT, Munno G, Giannoccaro F, Accettura F, Chironna M, Lama R, Hoxha M, Panetta V, Rosmini F, **Matricardi PM**, Barbuti S, Priftanji A, Bonini S, Tursi A. Allergy, asthma and markers of infections among Albanian migrants to southern Italy. *Allergy* 2004;2004;59:632-6
10. Ronchetti R, Villa MP, **Matricardi PM**, Barreto M, Pagani J, Martella S, Falasca C, Ciofetta G, and Paggi B. Association of asthma with extra-respiratory symptoms in schoolchildren: two cross-sectional studies six years apart. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:113-8.

11. D'Amato M, Picardi A, Menna T, Di Somma C, Ariano R, Di Pietro A, Charron D, Maggi E, **Matricardi PM**, Plebani A, Poto S, Testa B, Sacerdoti G, and Ruffilli A.: HLA-DRB1\* and allergy to Parietaria. Linkage and association analysis. *Human Immunology* 60:1250-8;1999
12. Bonini Se, Lambiase A, **Matricardi PM**, Rasi G, D'Amato M, Bonini St. Atopic and vernal keratoconjunctivitis: a model for studying atopic disease. In: Wutrich B (ed): *The atopy syndrome in the third millennium*. *Curr Probl Dermatol* 28:88-94, 1999.
13. Biselli R., Fortini M., Stroffolini T., **Matricardi PM**, and D'Amelio R.: Incidence of Helicobacter Pylori infection in a cohort of Italian young men. *Infection* 27:187-91, 1999
14. D'Amelio R., Stroffolini T., **Matricardi PM**, Nisini R., Tosti M.E., Trematerra M., Villano U., Rapicetta M., and Mele A.: Low prevalence of anti-HCV antibodies among Italian Air Force recruits. *Scand J Infect Dis* 27: 12-14, 1995.
15. Collarile P., Del Giacco S., Errigo E., Ortolani C., Tursi A., D'Amelio R., Bianco A., **Matricardi PM**, Vizzaccaro A., Persemoli M.: Documento di consenso sulla "Diagnostica della rincongiuntivite allergica e dell'asma bronchiale in ambito militare". *Giorn. It. Allergol. Immunol. Clin.* 5: 51-56, 1995
16. D'Amelio R., Stroffolini T., Nisini R., **Matricardi PM**, Rapicetta M., Spada E., Napoli A. & Pasquini P.: Incidence of hepatitis B virus infection among an Italian military population: evidence of low infection spread. *Eur J Epidemiol* 10: 105-107, 1994
17. Nisini R., Aiuti A., **Matricardi PM**, Fattorossi A., Ferlini C., Mezzaroma I., Aiuti F., e D'Amelio R.: Lack of evidence for an HIV-related superantigen in lymphocytes from two couples of infected monozygotic twins. *AIDS* 8:443-449, 1994
18. Valmori D., Sabbatini A., Lanzavecchia A., Corradin G., and **Matricardi PM**: Functional analysis of two tetanus toxin universal T cell epitopes in their interaction with DRw1101 and DRw1104 alleles. *J Immunol* 152: 2921-2929, 1994
19. Stroffolini T., D'Amelio R., **Matricardi PM**, Chionne P., Napoli A., Rapicetta M., Crateri S., and Pasquini P.: The changing epidemiology of Hepatitis A in Italy. *It J Gastrenterol* 25:372-374, 1993
20. Gentili G., D'Amelio R., Wirz M., **Matricardi PM**, Nisini R., Collotti C., Pasquini P., Stroffolini T.: Prevalence of hyperimmunization against tetanus in immune Italians born after the introduction of mandatory vaccination of children with tetanus toxoid in 1968. *Infection* 21:80-82, 1993
21. D'Amelio R., Stroffolini T., Wirz M., Biselli R., **Matricardi PM**, Gentili G., Collotti C., and Pasquini P.: Tetanus Immunity among Italians born after the introduction of mandatory vaccination of children. *Vaccine* 11:935-6, 1993
22. Biselli R., Casapollo I., D'Amelio R., Salvato S., **Matricardi PM**, Brai M.: Antibody response to meningococcal polysaccharides A and C in patients with complement deficiencies. *Sc J Immunol* 37:644-650, 1993
23. Biselli R., Fattorossi A., **Matricardi PM**, Nisini R., Stroffolini T., D'Amelio R.: Dramatic reduction of meningococcal meningitis among military recruits in Italy after introduction of specific vaccination. *Vaccine* 11:578-581,1993
24. Nisini R., Biselli R., **Matricardi PM**, Fattorossi A., and D'Amelio R.: Clinical and immunological response to vaccination with parenteral or oral vaccines in two groups of 30 recruits. *Vaccine* 11:582-586,1993
25. Aiuti F., Pontesilli O., Biselli R., **Matricardi PM**, Lovigu C., Carlesimo M., Nisini R., Mezzaroma I., Pinter E., Varani A.R., D'Amelio R.: Immune response to gp120 of

- HIV: antibody spectrotype and inhibitory activity on T cell functions. *Pharmacol Res* 26 suppl. 2:64-65, 1992.
26. Biselli R., Nisini R., **Matricardi PM**, Aiuti A., D'Amelio R.: Clonotypic analysis in different physiopathological conditions. *Immunol Clin Sper* 11:175-183, 1992.
  27. Biselli R., **Matricardi PM**, Farrace S., Fattorossi A., Le Moli S., Nisini R., Vincenti A., e D'Amelio R.: Effetti dell'ipossia ipobarica sulla risposta immune ad antigeni polisaccaridici. *Giornale di Medicina Militare* 142:373-379, 1992
  28. D'Amelio R., Biselli R., Nisini R., **Matricardi PM**, Aiuti A., Mezzaroma I., Pinter E., Pontesilli O., and Aiuti F.: Spectrotype of anti-gp120 antibodies remains stable during the course of HIV disease. *J AIDS* 5:930-935, 1992
  29. Nisini R., **Matricardi PM**, Fattorossi A., Biselli R., and D'Amelio R.: Presentation of superantigen by human T cell clones: a model of T-T cell interaction. *Eur J Immunol* 22:2033-2039, 1992
  30. D'Amelio R., **Matricardi PM**, Biselli R., Stroffolini T., Mele A., Spada E., Chionne P., Rapicetta M., Ferrigno L., Pasquini P.: Changing epidemiology of Hepatitis-B in Italy - Public Health implications. *Am. J Epidem* 135:1012-1018, 1992
  31. Biselli R., **Matricardi PM**, D'Amelio R., and Fattorossi A.: Multiparametric flow cytometric analysis of kinetics of surface expression after polyclonal activation of human peripheral blood T lymphocytes. *Sc J Immunol* 35: 439-447, 1992
  32. **Matricardi PM**, Nisini R., Arrabito B., Casciaro A., D'Amelio R.: Il dosaggio delle IgE specifiche nello screening delle allergie da inalanti: aspetti quantitativi. *Giornale di Medicina Militare* 142:480-484, 1992
  33. Biselli R., Le Moli S., **Matricardi PM**, Farrace S., Fattorossi A., Nisini R., and D'Amelio R.: The effects of hypobaric hypoxia on specific B cell responses following immunization in mice and humans. *Aviation Space Environ Med* 62: 870-874, 1991
  34. Fattorossi A., **Matricardi PM**, Pizzolo J.G., Le Moli S., Antonelli G., D'Amelio R.: Lack of specificity in the mechanisms involved in the enhancement of the Con A driven human T-lymphocyte stimulation by beta-endorphin: studies on activation markers expression, cell cycle and interleukin release. *J Biol Regul Homeost Agents* 5: 73-79, 1991
  35. Le Moli S., **Matricardi PM**, Quinti I., Stroffolini T., and D'Amelio R.: Clonotypic analysis of human antibodies specific for *Neisseria Meningitidis* polysaccharides A and C in adults. *Clin exp Immunol* 83: 460-465, 1991
  36. D'Amelio R., **Matricardi PM**: Epidemiologia e prevenzione dell'infezione da HBV in ambito militare. *Giornale Italiano di Patologia Clinica* 5: 303-306, 1990
  37. D'Amelio R., **Matricardi PM**, Nisini R., Le Moli S., Fattorossi A., Di Addario A., and Castagliuolo P.P.: Prevalence of HBV markers in italian armed forces and strategies for the prevention of HBV infection. *Military Medicine* 154:589-592, 1989
  38. Nisini R., Le Moli S., **Matricardi PM**, Fattorossi A., and D'Amelio R.: A comparative in vitro study of low pH and enzyme treated immunoglobulin of intravenous use. *J Clin Lab Immunol* 29: 193-198, 1989
  39. Le Moli S., Nisini R., Fattorossi A., **Matricardi PM**, and D'Amelio R.: Intravenous immunoglobulin preparations: a comparative in vitro study of Fc mediated functions. *J Clin Lab Immunol* 29:79-84, 1989
  40. Demotz S., **Matricardi PM**, Irlé C., Panina P., Lanzavecchia A., and Corradin G.: Processing of tetanus toxin by human antigen presenting cells: evidence for donor and epitope specific processing pathways. *J Immunol* 143:3881-3886, 1989

41. Demotz S., **Matricardi PM**, Lanzavecchia A., Corradin G.: A novel and simple procedure for determining T cell epitopes in antigens. *J Immunol Methods* 122:67-72, 1989
42. D'Amelio R., Nisini R., Le Moli S., **Matricardi PM**, Fattorossi A.: Studio immunochimico e funzionale di diversi preparati di Ig per uso terapeutico. *Immunol Clin sper* 7:203-207,1988
43. D'Amelio R., Tagliabue A., Nencioni L., Di Addario A., Villa L., Manganaro M., Boraschi D., Le Moli S., Nisini R., and **Matricardi PM**: Comparative analysis of immunological response to oral Ty21a or parenteral TAB typhoid vaccines. *Infection Immunity* 56:2731-2735,1988
44. D'Amelio R., Anzalone G., Di Addario A., and **Matricardi PM**: Infectious diseases and immunization in the Italian Armed Forces. *International Review of the Armed Forces Medical Services*. 60:149-153, 1987
45. D'Amelio R., Nisini R., **Matricardi PM**, Papetti C., Quinti I., and Le Moli S.: Evaluation of the presence of RF-like activities in immunoglobulin preparations for intravenous use. II. IgG and IgA anti-IgG in intravenous Ig. *J Clin Lab Immunol* 24:139-142, 1987
46. Carini C., Mezzaroma I., Scano G., D'Amelio R., **Matricardi PM** and Aiuti F.: Characterization of specific immune complexes in HIV-related disorders. *Scand J Immunol* 26:21-28, 1987
47. Spadaro A., Riccieri V., Taccari E., Sorgi M.L., Gigante M.C., Grandilli M.A., Zoppini A., D'Amelio R., **Matricardi PM**, Nisini R.: Valore dei fattori reumatoidi Hidden nella diagnostica dell'artrite reumatoide latex-negativa. *Annali di Reumatologia*, 17:83-90, 1986
48. Pallone F., **Matricardi PM**, Squarcia O., Fais S., Le Moli S., Boirivant M., Paoluzi P. and D'Amelio R.: Raised serum levels of IgM-Rheumatoid factor and anti-F(ab')<sub>2</sub> autoantibodies in patients with active inflammatory bowel disease. *J Clin Lab Immunol* 19:175-180, 1986
49. D'Amelio R., Perricone R., De Carolis C., Pontesilli O., **Matricardi PM**, Fontana L.: Immune complexes in hereditary angioneurotic edema (HANE). *J Allergy Clin Immunol* 78:486, 1986. (letter)
50. Paganelli R., Pallone F., Montano S., Le Moli S., **Matricardi PM**, Fais S., Paoluzi P., D'Amelio R., Aiuti F.: Isotypic analysis of antibody response to a food antigen in Inflammatory Bowel Disease. *Int Archs Allergy appl Immun* 78: 81-85, 1985
51. Pandolfi F., Capobianchi M., **Matricardi PM**, Facchini J., Bonomo G., De Rossi G., Semenzato G., Fiorilli M., Dianzani F., and Aiuti F.: Impaired gamma-Interferon production by cells from patients with lymphoproliferative disorders of mature T and NK cells. *Scand J Immunol* 21: 315-320, 1985
52. D'Amelio R., Le Moli S., Fattorossi A., Nisini R., **Matricardi PM**, Paganelli R., Cabello A., Cherchi M., Seminara R., Sirianni M.C., Soddu S., Castagliuolo P.P. and Aiuti F.: Cellular and humoral modifications during response to HBsAg vaccine in healthy subjects. *Ann Inst Pasteur/Virol* 136 E: 327-340, 1985
53. Paganelli R., **Matricardi PM**, and Aiuti F.: Interactions of food antigens, antibodies, and antigen-antibody complexes in health and disease. *Clin Rev Allergy* 2:69-78, 1984
54. Paganelli R., Capobianchi M.R., **Matricardi PM**, Cioè L., Seminara R., Dianzani F., and Aiuti F.: Defective gamma-Interferon production in Ataxia-Telangectasia. *Clin Immunol Immunopathol* 32: 387-391, 1984

55. Luzi G., **Matricardi PM**, D'Offizi G.P., Bonomo R.: Selective IgA defect in two patients with mothers affected by Common Variable Hypogammaglobulinemia (C.V.H.). *Immunol Clin sper* 2:211-212, 1983
56. Paganelli R., Pallone F., Montano S., Le Moli S., **Matricardi PM**, Paoluzi P., Torsoli A., Aiuti F.: Studio dell'isotipo della risposta anticorpale ad un antigene alimentare nelle malattie infiammatorie croniche dell'intestino. In: *Attualità sulla patologia intestinale*. Editrice Compositori. Bologna, 1984 pp. 23-26
57. Luzi G., Rinaldi V., Nastari A., Cherchi M., **Matricardi PM**, Magno S.: Linfociti formanti rosette-E isolati da frammenti biotici dell'antra gastrico. Studio preliminare in alcuni casi di gastriti croniche. *Prog Med* 38:171-174, 1982
58. Luzi G., **Matricardi PM**, Mezzaroma I., Armaleo C.: Il problema delle connettiviti: la "Connettivite mista" nell'ambito dei processi morbosi del tessuto connettivo. *Prog Med (Roma)*, 38:143-147, 1982

### Übersichtsarbeiten

1. Tripodi S, Arduini A, Avaltrone N, Perinelli T, Panetta V, Di Rienzo A, Cristaldi A, Bonanno C, Benedetti C, Cocciolillo G, Lauri S, Mesiti A, Longo R, Spanò A, **Matricardi PM** Ontogenesi della flora microbica intestinale e sviluppo dell'allergia: il progetto "Allergyflora". *Atti del 7° Congresso della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica*. Edit Symposia. Roma 6-9 Aprile 2005. (in press)
2. **Matricardi PM**. Asma e Ambiente. *Atti del 7° Congresso della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica*. Edit Symposia. Roma 6-9 Aprile 2005.
3. WHO/WAO position paper. Prevention of Allergy and Allergic Asthma. A WHO official publication. WHO/NMH/MNC/CRA 03.02 Geneva, 2003
4. **Matricardi PM**, Bonanno C, Spanò A., Tripodi S. Bacterial infection and Allergy in the context of the hygiene hypothesis. In: Marone G (ed) *Clinical Immunology and Allergy in Medicine*. Proceedings of the 21st EAACI Congress 2002, Naples, Italy. JGC Editions, 2003. pp 111-117
5. **Matricardi PM**: Infection and Allergy. Proceedings of the ESF Meeting on prenatal risk factors for allergy. Toledo. May 15, 1998.
6. **Matricardi PM**, Rosmini F., D'Amelio R.: Aggiornamenti sull'epidemiologia delle allergie respiratorie. Incontro di aggiornamento SIAIC. Chieti, 2-3 Maggio 1997. (Atti). p. 346-9.
7. D'Amato M., Picardi A., Di Pietro A., **Matricardi PM**, Testa B., Ariano R., Maggi E., Plebani A., Sacerdoti G., Poto S., Santonastaso V., Ruffilli A.: HLA-DRB1\* alleles as genetic risk factors in allergy to Parietaria. A multicenter linkage study. In: Charron D. (editor). *HLA. Proceedings of the XII International Histocompatibility Workshop Conference: Genetic diversity of HLA: functional and medical implications*. EDK Publishers. Sèvres, France. 1996, p. 681-3.
8. **Matricardi PM**: La vaccinazione antitetanica tra i militari: immunità, iperimmunità ed effetto carrier per vaccini innovativi. Relazione al II Convegno Nazionale di Infettivologia Civile e Militare. Roma 24-27 Ottobre 1994. Atti pp. 685-695
9. **Matricardi PM**, D'Amato M., Castiglione M., and D'Amelio R.: Nuove metodiche negli studi epidemiologici e genetici delle allergie respiratorie. Relazione al XXI Congresso della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Clinica. Milano 9-12 Novembre 1994. Atti pp. 13-25
10. **Matricardi PM**, Nisini R., Biselli R., Urbani L., De Angelis C., Petrelli G., and D'Amelio R.: The screening of inhalant allergic diseases in the selection of candidates for aircraft piloting. Advisory Group for Aerospace Research and

Development. Proceedings of the 72nd Panel Meeting/Symposium of the AMP. Rome, 21-25.X.1991. p. 31.1-5

11. **Matricardi PM**, Nisini R., Biselli R., D'Amelio R.: La prevenzione dell'HBV tra i militari. *Oplitali* 4: 87-92, 1991
12. **Matricardi PM**, D'Amelio R.: Diagnostica e terapia delle reazioni avverse ad alimenti. Corso Scuola Superiore Scienze Biomediche. Santa Margherita Ligure, 1990. Atti.
13. Corradin G., Cordey A.S., Niemann H., **Matricardi PM**, Panina P., Lanzavecchia A., and Demetz S. Degradation and presentation of tetanus toxin to specific T cell clones. 4th European Workshop on Bacterial Protein Toxins. R. Rappuoli (Ed.). 1990
14. D'Amelio R., **Matricardi PM**, Nisini R., Le Moli S., Fattorossi A., Pontesilli O., Cafaro A.: The role of immune complexes in the pathogenesis of rheumatic diseases. Proceedings of 2nd Mediterranean Congress of Rheumatology. Naples 14-15/6/1984. Idelson, Napoli. 1986. pp. 69-75
15. D'Amelio R., **Matricardi PM**, Nisini R.: Fattori anti-gamma globulinici ed immunoflogosi. Atti del IX Congresso della S.I.I.I. Bologna, 26-29/10/1986. pp. 244-251
16. D'Amelio R., Nisini R., Le Moli S., **Matricardi PM**, Fattorossi A.: Studio immunochimico e funzionale di diverse preparazioni di immunoglobuline per uso terapeutico. Atti del Congresso Internazionale di Medicina Militare. Roma, 1986 pp. 349-353
17. D'Amelio R., **Matricardi PM**: Aspetti immunologici della malattia reumatica. In: Progressi in cardiologia pediatrica. Atti del XV Congresso della Società Italiana di Cardiologia Pediatrica. pp 23-32, 1985
18. D'Amelio R., Nisini R., Le Moli S., Quinti I., **Matricardi PM**, Papetti C., Carbonari M., and Aiuti F.: Fc related functions of various immunoglobulin preparations. In: AA. vv. Proceedings of the Congress on Intravenous Immunoglobulins: structural characteristics, biologic properties and clinical use. Roma, 3-4/6/1985 - p. 59 - 73.
19. Aiuti F., Paganelli R., Seminara R., Sirianni M.C., **Matricardi PM**, Bonomo R., and Businco L.: Classification of Primary T-cell deficiencies. Serono Symposia. London, 1984. pp. 115-121
20. Paganelli R., Capobianchi M.R., Facchini J., Le Moli S., Cherchi M., **Matricardi PM**, Gaetano C., Aiuti F., e Dianzani F.: Produzione in vitro di alfa- e gamma-interferon in soggetti normali e pazienti affetti da immunodeficienze. Atti dell'8° Congresso della S.I.I.I. Milano, 1984 pp. 139-142

## Buchkapitel

1. **Matricardi PM**. Asthma and non-respiratory infections. In : Busse WW, Lemanske RF (editors) Asthma prevention. Marcel Dekker, Inc. New York. 2005. (in press)
2. Paganelli R., Pallone F., Montano S., Le Moli S., **Matricardi PM**, Paoluzi P., Torsoli A., Aiuti F.: Studio dell'isotipo della risposta anticorpale ad un antigene alimentare nelle malattie infiammatorie croniche dell'intestino. In: Attualità sulla patologia intestinale. Editrice Compositori. Bologna, 1984 pp. 23-26
3. **Matricardi PM**, Bonini S. Why is the incidence of asthma increasing ? In: Holgate ST, Johnston S. Challenges in Asthma. Blakwell Ltd. London. 2001 pp. 3-17

4. **Matricardi PM.** Epidemiology. In: D'Amato G, Bonini S, Bousquet J, Durham SR, Platts-Mills TAE (eds). Pollenosis 2000, Global Approach. JGC Editions, Naples, Italy 2001 pp. 19-30
5. **Matricardi PM.** Infection and Allergy. MilanoPediatria2000. Milano 25-28 Maggio 2000. Proceedings. Pp. 78-80.
6. Cavagni G., Paganelli R., Rigoli E., **Matricardi PM**, Calzone L.: Assorbimento intestinale di antigene alimentare con e senza protezione di DSCG in bambini affetti da eczema atopico. In: Vierucci A. (ed.) Immunità ed infezione nelle malattie del fegato e del tratto gastroenterico nel bambino. Ed. Masson I.E. Milano, 1984 pp. 321-323
7. Paganelli R., Capobianchi M.R., Le Moli S., Facchini J., **Matricardi PM**, Bonomo G., Ensoli B., Aiuti F., Dianzani F.: Gamma-Interferon production in vitro: a marker for immunoregulatory defects in immunodeficiencies. In: Griscelli C. and Vossen J. (eds.) Progress in Immunodeficiency Research and Therapy I. Elsevier Science Publishers B.V. 1984 pp. 267-269
8. Paganelli R., Pallone F., Montano S., Le Moli S., **Matricardi PM**, Paoluzi P., Torsoli A., Aiuti F.: Studio dell'isotipo della risposta anticorpale ad un antigene alimentare nelle malattie infiammatorie croniche dell'intestino. In: Attualità sulla patologia intestinale. Editrice Compositori. Bologna, 1984 pp. 23-26
9. **Matricardi PM.** The use of microbes and their products in allergy prevention and therapy, Allergy Frontiers, Holgate ST, Pawankar R, Rosenwasser L (Editors). Springer Verlag, Tokyo. In press 2010
10. **Matricardi PM**, Hamelmann E. The Hygiene Hypothesis and allergic disorders, The Hygiene Hypothesis and Darwinian Medicine. Rook G (Editor) Wiley-Blackwell. London. In press 2010

## 6. Selbstständigkeitserklärung

„Ich, Paolo Maria Matricardi, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„Die Entwicklung von Gesamt-IgE und spezifischen Serum-IgE-Antikörpern in der Kindheit und ihr Einfluss auf allergisch bedingte Atemwegssymptome“** selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Ort, Datum

Unterschrift

## 7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Ulrich Wahn, der mir 2005 anbot, Mitglied seines Teams am Universitätsklinikum der Charité zu werden. Sein wissenschaftliches Interesse an der Hygienehypothese und seine Anerkennung waren mir eine große Unterstützung und Inspiration während meiner Arbeitsjahre in Italien und an der Charité.

Weiterer Dank gilt allen Studienteilnehmern und Kollegen der Multizentrischen Allergiestudie – MAS V. Wahn, M. Groeger und A. Schuster (Düsseldorf); F. Zepp, I. Bieber und W. Kamin (Mainz); J. Forster und U. Tacke (Freiburg); C-P. Bauer (Gaissach); R. und K. Bergmann (Berlin).

Ich danke auch A. Reich vom Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité für das Datenmanagement und der Studienschwester Petra Wagner (Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie) für die fortwährende Betreuung als Studienschwester der MAS Studie.