

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

DISSERTATION

„Dynamic evolution of IgE antibodies to grass pollen
molecules in childhood: diagnostic and therapeutic
implications.“

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Friederike Anna Maria Hatzler

aus Mainz

Datum der Promotion: 22.06.2014

Inhaltsverzeichnis

I. Abstract	3
Originalabstract	4
Deutsche Übersetzung.....	5
II. Eidesstattliche Erklärung und Anteilserklärung	6
III. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge).....	9
IV. Ausgewählte Publikation.....	10
V. Lebenslauf	24
VI. Publikationsliste	26
VII. Danksagung.....	27

I. Abstract

Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to *Phleum pratense* in children with hay fever

Hatzler L, Panetta V, Lau S, Wagner P, Bergmann RL, Illi S, Bergmann KE, Keil T, Hofmaier S, Rohrbach A, Bauer CP, Hoffman U, Forster J, Zepp F, Schuster A, Wahn U, Matricardi PM.

J Allergy Clin Immunol 2012;130:894-901.

BACKGROUND: IgE sensitization against grass pollen is a cause of seasonal allergic rhinitis.

OBJECTIVE: We sought to investigate the evolution at the molecular level and the preclinical predictive value of IgE responses against grass pollen.

METHODS: The German Multicentre Allergy Study examined a birth cohort born in 1990. A questionnaire was administered yearly, and blood samples were collected at 1, 2, 3, 5, 6, 7, 10, and 13 years of age. Grass pollen-related seasonal allergic rhinitis (SARg) was diagnosed according to nasal symptoms in June/July. Serum IgE antibodies to *Phleum pratense* extract and 8 P *pratense* molecules were tested with immune-enzymatic singleplex and multiplex assays, respectively.

RESULTS: One hundred seventy-seven of the 820 examined children had SARg. A weak monomolecular/oligomolecular IgE response to P *pratense* was observed very frequently before SARg onset. These initial IgE responses increased in concentration and molecular complexity during the preclinical and clinical process. A typical progression of IgE sensitization was observed: Phl p 1 (initiator in >75% of cases); then Phl p 4 and Phl p 5; then Phl p 2, Phl p 6, and Phl p 11; and then Phl p 12 and Phl p 7. At age 3 years, IgE sensitization predicted SARg by age 12 years (positive predictive value, 68% [95% CI, 50% to 82%]; negative predictive value, 84% [95% CI, 80% to 87%]). At this preclinical prediction time, the number of recognized molecules and the serum levels of IgE to P *pratense* were significantly lower than at 3 or more years after SARg onset.

CONCLUSIONS: The IgE response against grass pollen molecules can start years before disease onset as a weak monosensitization or oligosensitization phenomenon. It can increase in serum concentration and complexity through a "molecular spreading" process during preclinical and early clinical disease stages. Testing IgE sensitization at a preclinical stage facilitates prediction of seasonal allergic rhinitis at its molecular monosensitization or oligosensitization stage.

Deutsche Übersetzung

HINTERGRUND: IgE-Sensibilisierungen gegen Gräserpollen können zu einer Saisonalen Allergischen Rhinitis führen.

ZIELSETZUNG: Unser Ziel war es, die Entwicklung der IgE-Antwort gegen Gräserpollen auf molekularer Ebene sowie ihren prädiktiven Wert in der präklinischen Phase zu untersuchen.

METHODEN: In der Deutschen Multizentrischen Allergie Studie (MAS), eine Geburtskohortenstudie von 1990, wurden klinische Daten jährlich mittels Fragebögen erhoben. Parallel fanden Blutentnahmen im Alter von 1, 2, 3, 5, 6, 7, 10 und 13 Jahren statt. Eine Saisonale Allergische Rhinitis gegen Gräserpollen (SARg) wurde definiert als das Vorkommen von nasalen Beschwerden im Juni und/oder Juli.

ERGEBNISSE: Von den 820 eingeschlossenen Kindern litten 177 unter einer SARg. Vor dem Eintritt der Symptome lagen sehr häufig schwache IgE-Antworten mit Sensibilisierungen gegen ein oder nur wenige Gräserpollen-Moleküle vor. Im Verlauf zeigte sich zum einem ein quantitativer Anstieg der IgE-Titer und andererseits eine Zunahme der Sensibilisierungen gegen einzelne Gräserpollen-Moleküle. Bezüglich der Abfolge der Sensibilisierungen auf molekularer Ebene war eine typische Reihenfolge zu beobachten: Phl p 1 (in > 75% der Kinder mit SARg nachweisbar in der ersten untersuchten IgE-Antwort), gefolgt von Phl p 4 und Phl p 5, dann Phl p 2, Phl p 6 und Phl p 11 und schließlich Phl p 12 und Phl p 7. Im Alter von 3 Jahren konnte eine positive IgE-Antwort das Auftreten einer SARg bis zum Alter von 12 Jahren mit einem Positiven Prädiktiven Wert von 68% [95% CI, 50% to 82%] und einem Negativen Prädiktiven Wert von 84% [95% CI, 80% to 87%] vorhersagen. In diesem Alter waren die Anzahl der Sensibilisierungen gegen einzelne Moleküle und die IgE-Titer von Kindern in der präklinischen Phase signifikant niedriger als 3 Jahre später.

SCHLUSSFOLGERUNG: IgE-Sensibilisierungen gegen Gräserpollen-Moleküle können schon Jahre vor dem Beginn der Symptome einer SARg in Form einer Mono- oder Oligosensibilisierung nachweisbar sein. Im Verlauf zeigt sich während der präklinischen und frühen klinischen Phase neben einem quantitativen Anstieg der IgE-Titer eine zunehmende Komplexität des Sensibilisierungsprofils auf molekularer Ebene im Sinne eines „Molekular Spreadings“.

II. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Laura Hatzler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Dynamic evolution of IgE antibodies to grass pollen molecules in childhood: diagnostic and therapeutic implications“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation :

Hatzler L, Panetta V, Lau S, Wagner P, Bergmann RL, Illi S, Bergmann KE, Keil T, Hofmaier S, Rohrbach A, Bauer CP, Hoffman U, Forster J, Zepp F, Schuster A, Wahn U, Matricardi PM. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to *Phleum pratense* in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:894-901.

Beitrag zu dem Projekt :

Die für meine Promotion ausgewählte Publikation entstand im Rahmen des von der DFG geförderten Projekts “The dynamic evolution of IgE, IgG1 and IgG4 antibodies against single allergenic molecules throughout childhood and their role in the natural course of allergic rhinoconjunctivitis and asthma.” unter der Leitung von Herrn Privatdozent Dr. med. Paolo Matricardi. Als Basis der hierfür notwendigen Laborexperimente dienten die Blutproben, die im Verlauf der Multizentrischen Allergie Studie (MAS) gewonnen wurden. Die MAS Studie ist eine prospektive Geburtskohortenstudie von 1990, bei der Kinder aus 5 deutschen Städten bis zu ihrem 13. Lebensjahr an bis zu 8 Blutentnahmen teilnahmen. Analog wurden jährlich klinische Daten mittels standardisierter Fragebögen erhoben.

Mein Aufgabenbereich in dem o.g. Projekt bestand in der Untersuchung der Entwicklung der IgE-Antikörper-Antwort im Kindesalter und ihrer Rolle im Verlauf von allergischen

Atemwegserkrankungen. Die ausgewählte Publikation beschäftigt sich speziell mit der Untersuchung des Verlaufs der allergischen Immunantwort gegen Gräserpollen-Moleküle bei Kindern und dem prädiktiven und diagnostischen Wert von spezifischem IgE im Bezug auf die Entwicklung einer allergischen Rhinitis.

Von Herrn Matricardi wurde ich zu Beginn in die Thematik und die Arbeitsweise eingeführt und im gesamten Entstehungsprozess der Arbeit betreut. Das Betreuungsverhältnis ermöglichte mir während des gesamten Arbeitsprozesses eigene Ideen, Interpretationen und Lösungsansätze ausführlich zu diskutieren und einzubringen. Auf dieser Basis legten Herr Matricardi und ich die für den Prozess wesentlichen Strategien gemeinsam fest, welche ich sodann eigenverantwortlich umsetzte und stets kritisch hinterfragte. Bei Unklarheiten und Problemen konnte ich jederzeit kurzfristig Rücksprache halten.

Durch ein Freisemester konnte ich mich dem Projekt im ersten Jahr ganzzzeitiglich widmen und arbeitete täglich im Labor oder im Büro des Allergiezentrum. Auch später arbeitete ich kontinuierlich an der Entstehung der Publikation und anderen Aspekten des Projektes und stand im regelmäßigen Austausch mit Herrn Matricardi.

Beitrag im Einzelnen :

1. Vorbereitung

Zu Beginn der Arbeit im März 2010 führte ich eine Bestandsaufnahme der verfügbaren Blutproben der MAS Studie durch, die im Zeitraum von 1990 bis 2003 von den 1314 Studienteilnehmern in den verschiedenen Studienzentren gewonnen wurden und im Allergieforschungslabor der Charité aufbewahrt wurden. Jede einzelne Probe wurde so mit Volumenangabe und Bezeichnung ihres Lagerungsortes in einer Datenbank erfasst.

Ich unternahm eine ausführliche Literaturrecherche zum Stand der Forschung der molekularen Allergologie im Allgemeinen sowie zu diagnostischen, therapeutischen und präventiven Ansätzen in diesem Bereich und der Methodik des Allergenmicroarrays im Speziellen.

2. Methodik

Zunächst führte ich eine Qualitätskontrolle der bis zu 20 Jahre gelagerten Seren durch, für die ich stichprobenartig Seren auswählte, die im Allergielabor auf Gesamt-IgE und spezifisches IgE gegen verschiedene Inhalations- und Nahrungsmittelallergien mit dem ImmunoCAP[®] (Thermo Fisher Scientific) getestet wurden und anschließend von mir mit den Ergebnissen aus der Vergangenheit verglichen wurden.

Ich arbeitete mich intensiv in die Methodik des Allergenmicroarrays ISAC[®] (Thermo Fisher Scientific) ein, machte mich mit der Handhabung der Materialien vertraut, erlernte die Durchführung des Tests und die Auswertung der Ergebnisse mit der Software. Im Anschluss stellte ich der Arbeitsgruppe die Anwendung der Methode in einer Power Point Präsentation vor.

Die folgenden Laborexperimente mit dem ISAC[®] Allergenmicroarray wurden schrittweise innerhalb eines Jahres durchgeführt. Hierfür wählte ich die Probanden sowie deren einzelne Proben aus und erstellte Laborprotokolle, welche die Anordnung der Seren und Kontrollseren auf den Slides festlegten. Der korrekte Ablauf der Experimente, die von mir und dem

medizinisch-technischen Assistenten, Alexander Rohrbach, durchgeführt wurden, und die Auswertung der Ergebnisse mit der Software lagen in meiner Verantwortung und wurden von mir stets kritisch geprüft und hinterfragt.

Nach der Auswertung einer Reihe von Tests fiel mir ein systematisches Problem in der Methodik auf. Im engen Austausch mit Thermo Fisher Scientific führte ich eine ausführliche Fehleranalyse durch und konnte dem Problem so auf den Grund gehen. Hierfür reiste ich nach Wien, wo wir alle bisher durchgeführten Experimente im Labor der Herstellerfirma wiederholten.

3. Studiendesign

Ich nahm aktiv an der Gestaltung des Studiendesigns teil, indem ich mich in regelmäßigen Gesprächen mit Herrn Matricardi zu der Formulierung der Fragestellungen, zum Aufstellen der Hypothesen und mit Ideen bezüglich Umsetzung der hierfür notwendigen Analysen einbrachte und anschließend die Organisation und Durchführung der nötigen Arbeitsschritte übernahm. Die Festlegung der Einschlusskriterien geschah in Rücksprache mit der Statistikerin, Valentina Panetta.

4. Klinische Daten

Aus der jährlichen Befragung der MAS Studienteilnehmer entstand ein umfangreicher klinischer Datensatz. Diesen prüfte ich auf die für unsere Studie relevanten Angaben, indem ich den gesamten Satz an Fragebögen der MAS Studie bis zum 13. Lebensjahr durchsah. Anschließend organisierte ich in Zusammenarbeit mit dem Datenmanager der MAS Studie von dem Institut für Soziologie und Epidemiologie die Übermittlung der angeforderten Rohdaten an unsere Arbeitsgruppe.

Aus den Rohdaten erstellte ich die für die Fragestellung notwendigen klinischen Variablen. Die Definition der Variablen basierte auf einer umfangreichen Literaturrecherche.

Da genauere Angaben zu der bei einigen Studienteilnehmern stattgefundenen Spezifischen Immuntherapie fehlten, setzte ich einen zusätzlichen Fragebogen sowie den hierfür notwendigen Antrag für ein *Amendment* bei der Ethikkommission auf, welches für eine zusätzliche Befragung notwendig war. Ich betreute eine studentische Hilfskraft dabei, die notwendigen Telefoninterviews durchzuführen und dokumentierte die neu erhobenen Daten in einer Datenbank.

5. Datenbank

Ich erstellte eine Sekundärdatenbank, die eine Sammlung aller relevanten Daten für das Projekt enthielt (klinische Daten und daraus von mir erstellte neue Variablen, Ergebnisse für Serum-IgE gegen Extrakte, Ergebnisse für Serum-IgE gegen einzelne Allergenkomponenten). Schrittweise aktualisierte und ergänzte ich diese Datenbank durch zusätzliche Variablen. Die Datenbank diente als Grundlage für den Austausch von Daten zwischen mir und der Statistikerin.

6. Auswertung der Ergebnisse

Während des gesamten Projektes lagen die Auswertung der Rohdaten, ihre Erfassung in der Primär- und Sekundärdatenbank sowie die darauf basierende deskriptiven Berechnungen in meiner Verantwortung. Bis zum Frühjahr 2011 führte ich diese zudem selbst durch. Für die

Publikation wurden die von mir zuvor vorgenommenen Analysen (wie die Prävalenz von Sensibilisierungen im Verlauf, IgE-Titer im Verlauf, Anzahl der Sensibilisierungen gegen einzelne Moleküle über die Zeit, Häufigkeit der verschiedenen molekularen Sensibilisierungsprofile in Abhängigkeit vom Beginn der Systematik sowie das von mir entwickelte sog. Ranking System, das eine Aussage über die Reihenfolge der Sensibilisierungen gegen einzelne Moleküle ermöglicht) von der Statistikerin Frau Panetta und Herrn Matricardi wiederholt und durch die übrige Statistik ergänzt. Dabei stand ich stets in Kontakt mit Frau Panetta, besprach mit ihr die statistische Vorgehensweise, erstellte alle notwendigen Variablen sowie hinterfragte und diskutierte schließlich die Ergebnisse der Statistik.

7. Kongresse

Im Verlauf der Arbeit stellte ich die Ergebnisse unseres Projekts in Form von zwei Postern und zwei mündlichen Präsentationen auf drei verschiedenen internationalen Kongressen vor. Dafür erhielt ich einen Travel Grant (München, 2010) sowie einen Poster Preis (Genf, 2012). Durch die gemeinsame Erstellung von Präsentationen, die Herr Matricardi auf weiteren nationalen und internationalen Kongressen und anderen Anlässen vorstellte, brachte ich mich immer wieder in die Vorstellung unserer Ergebnisse ein.

8. Publikation der Ergebnisse

Im November 2011 stellte ich die Ergebnisse in Form einer Präsentation den Co-Autoren des Papers vor. Im Anschluss legte ich zusammen mit Paolo Matricardi aus der Fülle der Ergebnisse den Inhalt für die von mir ausgewählte Publikation fest. Ich erstellte Tabellen und Abbildungen und fertigte einen ersten Entwurf des Manuskripts an. Im Februar 2012 reichte ich das Paper bei dem „Journal of Allergy and Clinical Immunology“ ein. Unter Supervision von Paolo Matricardi und mit der Unterstützung durch Valentina Panetta nahm ich die von den Reviewern gewünschten weiteren Ergänzungen und Änderungen vor und fertigte den Point by Point Reply an die Reviewer an. Im Juni 2012 wurde unser Artikel zur Veröffentlichung angenommen. Ich organisierte ich die Sammlung der benötigten Dokumente (Financial Disclosure und Transfer of copyrights) aller Autoren und nahm schließlich im September 2012 die letzten Korrekturen an der Druckfahne vor. Der Artikel „Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to Phleum pratense in children with hay fever“ erschien 2012 in der Oktober-Ausgabe des „Journal of Allergy and Clinical Immunology“.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

III. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of KnowledgeSM)

JCR-Web 4.5 Journal Summary List

http://admin-apps.webofknowledge.com/JCR/JCR

ISI Web of KnowledgeSM

Journal Citation Reports[®]

WELCOME ? HELP

Journal Summary List

Journals from: **subject categories ALLERGY** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by: Impact Factor [SORT AGAIN](#)

2011 JCR Science Edition

[Journal Title Changes](#)

Journals 1 - 20 (of 24)

Navigation: << < [1 | 2] > >>

Page 1 of 2

MARK ALL
UPDATE MARKED LIST

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <small>(linked to journal information)</small>	ISSN	JCR Data <small>↓</small>						Eigenfactor [®] Metrics <small>↓</small>	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
<input type="checkbox"/>	1	J ALLERGY CLIN IMMUN	0091-6749	35353	11.003	9.712	3.072	321	6.0	0.08969	2.851
<input type="checkbox"/>	2	ALLERGY	0105-4538	12156	6.271	6.098	1.335	200	5.8	0.03146	1.752
<input type="checkbox"/>	3	CLIN EXP ALLERGY	0954-7894	10236	5.032	4.342	0.914	175	6.9	0.02220	1.254
<input type="checkbox"/>	4	CURR OPIN ALLERGY CL	1528-4050	2288	4.108	3.601	0.590	83	4.4	0.00880	1.173
<input type="checkbox"/>	5	CLIN REV ALLERG IMMUN	1080-0549	1249	3.677	2.896	0.750	52	4.4	0.00403	0.876
<input type="checkbox"/>	6	CONTACT DERMATITIS	0105-1873	5240	3.509	3.570	0.860	121	9.5	0.00570	0.665
<input type="checkbox"/>	7	ANN ALLERG ASTHMA IM	1081-1206	5599	2.833	2.677	0.593	135	6.9	0.01304	0.814
<input type="checkbox"/>	8	IMMUNOL ALLERGY CLIN	0889-8561	1008	2.556	3.156	0.447	47	4.1	0.00414	1.002
<input type="checkbox"/>	9	CURR ALLERGY ASTHM R	1529-7322	1080	2.500	2.144	0.641	64	4.3	0.00419	0.730
<input type="checkbox"/>	10	PEDIAT ALLERG IMM-UK	0905-6157	2574	2.459	2.557	0.602	118	4.9	0.00676	0.642
<input type="checkbox"/>	11	INT ARCH ALLERGY IMM	1018-2438	4658	2.403	2.292	0.479	167	8.2	0.00891	0.672
<input type="checkbox"/>	12	J INVEST ALLERG CLIN	1018-9068	1376	2.269	1.816	0.302	86	4.7	0.00390	0.461
<input type="checkbox"/>	13	ALLERGY ASTHMA PROC	1088-5412	1299	2.170	1.687	0.453	75	4.3	0.00413	0.450
<input type="checkbox"/>	14	ALLERGY ASTHMA IMMUN	2092-7355	122	1.913	1.913	0.824	34	1.5	0.00043	0.513
<input type="checkbox"/>	15	J ASTHMA	0277-0903	2096	1.525	1.475	0.212	151	5.1	0.00695	0.478
<input type="checkbox"/>	16	ALLERGOL IMMUNOPATH	0301-0546	592	1.043		0.286	49	6.9	0.00107	
<input type="checkbox"/>	17	ASIAN PAC J ALLERGY	0125-877X	314	0.649	0.737	0.062	48	7.6	0.00059	0.188
<input type="checkbox"/>	18	PEDIAT ALLER IMM PUL	2151-321X	28	0.545	0.545	0.333	30		0.00007	0.111
<input type="checkbox"/>	19	IRAN J ALLERGY ASTHM	1735-1502	153	0.508		0.103	39	3.9	0.00049	
<input type="checkbox"/>	20	POSTEP DERM ALERGOL	1642-395X	111	0.357		0.149	74	2.4	0.00005	

MARK ALL
UPDATE MARKED LIST


Journals 1 - 20 (of 24)

Navigation: << < [1 | 2] > >>

Page 1 of 2

[Acceptable Use Policy](#)

Copyright © 2013 [Thomson Reuters](#).



THOMSON REUTERS

Published by Thomson Reuters

IV. Ausgewählte Publikation

Hatzler L, Panetta V, Lau S, Wagner P, Bergmann RL, Illi S, Bergmann KE, Keil T, Hofmaier S, Rohrbach A, Bauer CP, Hoffman U, Forster J, Zepp F, Schuster A, Wahn U, Matricardi PM.

Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to Phleum pratense in children with hay fever.

J Allergy Clin Immunol 2012;130:894-901.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.053>

V. Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

VI. Publikationsliste

Veröffentlichte Artikel in medizinischen Zeitschriften

1. **Hatzler L**, Panetta V, Lau S, Wagner P, Bergmann RL, Illi S, Bergmann KE, Keil T, Hofmaier S, Rohrbach A, Bauer CP, Hoffman U, Forster J, Zepp F, Schuster A, Wahn U, Matricardi PM. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to *Phleum pratense* in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:894-901.
Impact Factor: 11.003

2. **Hatzler L**, Hofmaier S, Papadopoulos NG. Allergic airway diseases in childhood - marching from epidemiology to novel concepts of prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:616-22.
Impact Factor: 2.459

Veröffentlichte Abstracts von Wissenschaftlichen Vorträgen

1. **L. Hatzler**, V. Panetta, S. Lau, R.L. Bergmann, K.E. Bergmann, T. Keil, S. Hofmaier, U. Wahn, P.M. Matricardi. Prediction of seasonal allergic rhinitis to grass and birch pollen in childhood. *Allergy* 67, Suppl. 96 (2012): 166–306.
Impact Factor: 6.271

Posterpräsentation bei dem Kongress der *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI), Genf, Schweiz. Abstract 446.

2. **L. Hatzler**, A. Buongiovanni, A. Rohrbach, A. Dondi, T. Keil, S. Lau, U. Wahn, P.M. Matricardi. Evolution of IgE responses to Bet v 1-like molecules throughout childhood - a longitudinal study in the MAS birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*;127, Issue 2, Suppl., Page AB264, February 2011.

Impact Factor: 11.003

Mündliche Präsentation bei dem *Annual Meeting der American Academy of Allergy Asthma and Immunology*, San Francisco, USA.

VII. Danksagung

Während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit haben mich viele Menschen begleitet und unterstützt.

Allen voran möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Paolo Matricardi meinen Dank aussprechen. Er hat mir stets sein vollstes Vertrauen entgegengebracht, mich eigenverantwortlich handeln lassen und war bei Fragen und Problemen jederzeit ansprechbar. Er besitzt die Fähigkeit, seine Leidenschaft für die Wissenschaft an seine Mitarbeiter weiterzugeben.

Meinen Kollegen in der Arbeitsgruppe, Stephanie Hofmaier und Dani Hakimeh, sowie unseren Praktikanten, insbesondere Arianna Dondi, Anna Buongiovanni und Elisabetta Calamelli, danke ich für eine Arbeitsatmosphäre, die von Hilfsbereitschaft, Verlässlichkeit und gemeinsamer Freude an der Arbeit geprägt war. Auch ihretwegen wird mir diese Zeit immer in guter Erinnerung bleiben.

Ich danke Dr. med. Linus Grabenhenrich und Andreas Reich (Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie) für die gute Kooperation. Weiterhin danke ich Caterina Lindig für die Unterstützung bei den Telefoninterviews.

Ein besonderer Dank gilt allen Mitarbeitern der MAS Studie, denen es über viele Jahre gemeinsam gelungen ist, dieses außergewöhnliche sowie umfangreiche Projekt umzusetzen. Ebenso bedanke ich mich bei den Studienteilnehmern und ihren Eltern, die über diesen langen Zeitraum bereit waren, ihren Beitrag zu dieser Studie zu leisten und damit das Fundament für meine und zahlreiche weitere Untersuchungen im Bereich der Allergieforschung geschaffen haben.

Zudem danke ich den Mitarbeitern der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie für den Austausch während des Entstehungsprozesses dieser Arbeit. Es war eine prägende Erfahrung, in einem von Professionalität und Expertise ausgezeichneten Umfeld wissenschaftlich zu arbeiten. Insbesondere möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Wahn für sein großes Interesse und die Unterstützung unseres Projekts danken.

Meine Eltern haben mir meine Ausbildung ermöglicht und meinen wissenschaftlichen Werdegang stets mit Interesse und Geduld unterstützt. Dafür bin ich ihnen zutiefst dankbar. Ich möchte meinen langjährigen Wegbegleiterinnen Jessica Peter und Wiebke Hohberger für die vielen ermutigenden Gespräche danken. Schließlich gilt mein inniger Dank meinem Freund Oliver Vahrenholt für die Durchsicht dieser Arbeit und der zahlreichen vorangegangenen Arbeitsschritte. Er war stets an meiner Seite und hat mich durch diese Zeit mit Verständnis und Nachsicht begleitet.