

Aus dem CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften (CC 1)
Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie
Direktor: Prof. Dr. med. Stefan N. Willich, MPH, MBA

HABILITATIONSSCHRIFT

Methoden zur Erfassung von Allergien

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fachgebiet Epidemiologie und Sozialmedizin
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

von Dr. med. Linus B. Grabenhenrich, MPH

Eingereicht: 10/2015

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter/in: Prof. Dr. Ute Nöthlings

2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann

INHALT

Teil 1: Einleitung.....	1
Hintergrund – Beobachtete Zunahme allergischer Erkrankungen	1
Hinführung auf die Fragestellung	2
<i>Bedingungen für einen fairen Vergleich von Gruppen</i>	<i>2</i>
<i>Eindeutige Definition von Erkrankungen</i>	<i>4</i>
<i>Notwendigkeit subjektiver Kriterien</i>	<i>5</i>
Ziel der Arbeit – Guter Umgang mit subjektiven Kriterien	6
Teil 2: Eigene Arbeiten	8
Kontinuum von subjektiven zu objektiven Falldefinitionen	8
<i>Prediction and prevention of allergic rhinitis: A birth cohort study of 20 years.....</i>	<i>10</i>
<i>Early-life determinants of asthma from birth to age 20 years: A German birth cohort study.....</i>	<i>20</i>
<i>Incidence and natural history of challenge-proven cow’s milk allergy in European children –</i>	
<i>EuroPrevall birth cohort</i>	<i>31</i>
Nutzen objektiver Indikatoren	41
<i>Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food</i>	
<i>challenges in children.....</i>	<i>42</i>
Besonders schwere Erkrankungen.....	51
<i>First European data from the network of severe allergic reactions (NORA).....</i>	<i>52</i>
Teil 3: Diskussion	60
Kontinuum verschiedener Falldefinitionen	60
Erfassung von Indikatoren für Persönlichkeitsmerkmale.....	61
Dokumentation Ärztlicher Einschätzung.....	62
Nutzen objektiver diagnostischer Kriterien	64
Stabile Untertypen einzeln analysieren.....	65
Methoden zur Erfassung von Allergien.....	65
Teil 4: Zusammenfassung	66
Teil 5: Literaturangaben	68
Glossar	71
Danksagung.....	73
Erklärung	74

TEIL 1: EINLEITUNG

HINTERGRUND

Beobachtete Zunahme allergischer Erkrankungen

Im folgenden Abschnitt wird zusammengefasst, was bisher über die Veränderung der Häufigkeit von Allergien herausgefunden wurde.

Die prominenteste Untersuchung der Häufigkeit allergischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter ist die in über 100 Ländern durchgeführte ISAAC-Studie. Sie erfasste selbst oder von den Eltern berichtete Symptome von Asthma, Heuschnupfen und Neurodermitis zu drei Zeitpunkten zwischen 1994 und 2003 mit der gleichen Methodik (Asher, Keil et al. 1995, Ellwood, Asher et al. 2012). Für die überwiegende Anzahl von teilnehmenden Ländern wurde eine Zunahme mindestens einer, häufig mehrerer allergischer Erkrankungen beobachtet, besonders bei jüngeren Kindern (Maziak, Behrens et al. 2003, Asher, Montefort et al. 2006). Die Häufigkeit Asthma-typischer Atemgeräusche allein blieb über die Zeit relativ stabil, eine deutliche Zunahme wurde aber für selbst oder von den Eltern berichtete Asthma-Diagnosen beobachtet (Pearce, Ait-Khaled et al. 2007). In den meisten Ländern wurden auch eine zunehmende Häufigkeit für Heuschnupfen erfasst, mit deutlicheren Veränderungen bei Jugendlichen (Bjorksten, Clayton et al. 2008). Besonders ausgeprägt war die Zunahme von Neurodermitis in anfangs weniger betroffenen Ländern zu erkennen (Williams, Stewart et al. 2008).

Eine Analyse verschiedener Datenquellen zur Versorgung allergischer Erkrankungen in Großbritannien zwischen 1971 und 2004 ergab für Krankenhausaufnahmen und Verschreibungen nur anfänglich eine Zunahme, später dann stabile Häufigkeiten (Gupta, Sheikh et al. 2007). Die Anzahl schwerer allergischer Reaktionen, registrierter Notfälle und verordneter Notfallmedikamente nahm jedoch zwischen 1990 und 2001 weiterhin kontinuierlich zu (Gupta, Sheikh et al. 2003). Darüber hinaus gibt es nur wenige, eingeschränkt verallgemeinerbare Daten zur zeitlichen Veränderung der Häufigkeit schwerster allergischer (anaphylaktischer) Reaktionen (Panesar, Javad et al. 2013).

Die bevölkerungsweite Erfassung von Nahrungsmittelallergien ist methodisch besonders anspruchsvoll, es wurden in der Regel nur selbstberichtete Symptome und Diagnosen verwendet. Die Heterogenität verwendeter Erhebungsinstrumente erschwert des Weiteren eine übergeordnete Beurteilung veröffentlichter Ergebnisse (Rona, Keil et al. 2007). Ein US-amerikanischer Telefonsurvey dokumentierte bei Kindern und Jugendlichen, nicht jedoch bei Erwachsenen eine deutliche Zunahme selbst oder von den Eltern berichteter Erdnuss-Allergien über drei Untersuchungszeitpunkte zwischen 1997 und 2008 (Sicherer, Munoz-Furlong et al. 2003, Sicherer, Munoz-Furlong et al. 2010). Wurden aber neben anamnestischen Angaben auch objektive Untersuchungsbefunde (z. B. Labormessungen) berücksichtigt, blieb die Häufigkeit von Nahrungsmittelallergien im Zeitverlauf stabil (Ben-Shoshan,

Kagan et al. 2009). Auch in Europa wurde eine allgemeine Zunahme von allergischen Reaktionen auf Nahrungsmittel beschrieben (Nwaru, Hickstein et al. 2014). Zwischen 1993 und 2005 nahm in Großbritannien neben selbstberichteten Reaktionen auch die Häufigkeit positiver Erdnuss-Hauttests zunächst zu, dann aber in der aktuellsten Untersuchung wieder ab (Venter, Hasan Arshad et al. 2010).

Diese Zusammenfassung einiger wichtiger Beobachtungen zeichnet ein relativ klares Bild: Für sämtliche allergische Erkrankungen wird seit einigen Jahrzehnten eine weltweite Zunahme dokumentiert, welche sich auf selbstberichtete Symptome, ärztliche Diagnosestellung und Inanspruchnahme von Gesundheitsdienstleistungen bezieht. Dieses Bild ist inzwischen in der Laienpresse, elektronischen Medien und klassischen Lehrbüchern etabliert. Wurden jedoch objektive Kriterien mit berücksichtigt – was leider bisher nur selten der Fall war – konnten oft nur deutlich geringere Veränderungen im Zeitverlauf beobachtet werden. Wie glaubwürdig ist also die beobachtete Zunahme allergischer Erkrankungen Ausdruck einer tatsächlichen Zunahme? Mit anderen Worten: wie vergleichbar sind früher erfasste Häufigkeiten mit aktuelleren?

HINFÜHRUNG AUF DIE FRAGESTELLUNG

Bedingungen für einen fairen Vergleich von Gruppen

Im folgenden Abschnitt werden die beiden Voraussetzungen vorgestellt, die für einen gültigen Vergleich von Personengruppen erfüllt sein müssen.

Um herauszufinden, ob sich die Häufigkeit einer Erkrankung¹ über die Zeit verändert, in verschiedenen Regionen unterschiedlich ist, oder durch äußere Einflüsse, Verhaltensweisen oder gezielte Interventionen beeinflusst wird, werden zwei oder mehr Gruppen von Personen miteinander verglichen² (Pearl 2009). Für Aussagen zum zeitlichen Verlauf könnte so die Häufigkeit von Asthma in ein und der selben Grundschule jährlich wiederholt erfasst werden, während die räumliche Verteilung am besten durch zeitgleiche Erhebungen in verschiedenen Grundschulen untersucht würde. Ein fairer Vergleich verschiedener Jahre oder verschiedener Grundschulen ist aber nur dann möglich, wenn in allen Gruppen gleich – oder zumindest sehr ähnlich – verfahren wird. Wie werden die zu untersuchenden Kinder ausgewählt? Welche Informationen werden dann für die Definition der Erkrankung Asthma bei diesen Kindern verwendet? Das Auswählen von Personen und das Erfassen von Informationen können als zwei konzeptuell abgrenzbare, aufeinander folgende Schritte verstanden werden (Rothman, Greenland et al. 2008).

Im ersten Schritt werden die Personen für eine zu untersuchende Gruppe ausgewählt. Natürlich können dabei alle in Frage kommenden Personen³ einbezogen werden. Wäre die tatsächliche Häufigkeit von Asthma nur in einer bestimmten Grundschule von Interesse, so könnten theoretisch sämtliche Kinder dieser Schule untersucht werden. Dieses Vorgehen – eine sogenannte Vollerhebung – ist jedoch nur für Personengruppen praktikabel, die sowohl überschaubar in Größe als auch praktisch

¹ oder jede andere (teil-)kondensierte Aussage über eine Gruppe von Personen

² als übergeordnetes Prinzip der Epidemiologie, in der Regel jedoch getrennt diskutiert als zeitliche/räumliche Vergleiche und Gruppenvergleiche in Beobachtungs- oder Interventionsstudien

³ Zielpopulation, Grundgesamtheit

erreichbar sind. Viel häufiger wird daher nur eine Auswahl (Selektion) aller in Frage kommender Personen in die Gruppe tatsächlich zu untersuchender Personen einbezogen und als Stichprobe bezeichnet (Abbildung 1, blau). Um den Untersuchungsaufwand zu reduzieren, könnte so zur Bestimmung der Häufigkeit von Erdnuss-Allergien im Vorschulalter nur jedes zehnte Kind im Rahmen der verpflichtenden Einschulungsuntersuchung detailliert befragt und untersucht werden. Diese mehr oder weniger zufällig ausgewählte Stichprobe gäbe dann nur über ein zehntel aller in Frage kommender Vorschulkinder exakte Auskunft. Wie weit diese empirisch bestimmte Häufigkeit dann von der tatsächlichen Häufigkeit von Erdnuss-Allergien bei allen Kindern entfernt ist, bliebe dauerhaft unbekannt (Miettinen and Karp 2012). Lediglich die Größenordnung der bei einer entsprechenden Stichprobe durchschnittlich zu erwartenden Abweichung könnte abgeschätzt werden⁴ (Feinstein 2002, Bortz and Weber 2005). Der Selektionsprozess ist darüber hinaus von explizit (z. B. Auswahl des Studienortes) und implizit (z. B. Bereitschaft zur Teilnahme) bestimmten Faktoren abhängig. Diese können zu einem systematischen Ungleichgewicht zwischen untersuchten (die Stichprobe) und nicht untersuchten aber potenziell in Frage kommenden Personen führen⁵. Die Verwendung identischer oder sehr ähnlicher Auswahlverfahren für später zu vergleichende Stichproben ist damit die erste der beiden Voraussetzungen für einen gültigen Gruppenvergleich. Da dieser Schritt unabhängig davon ist, welche Erkrankungen in einer Stichprobe untersucht werden, haben sich generische Methoden etabliert, die auch in der Allergieforschung Anwendung finden.

Im zweiten Schritt werden dann Informationen über Einzelpersonen einer Stichprobe erfasst. Daraus kann später abgeleitet werden, wie viele der untersuchten Personen zum Beispiel an einer bestimmten Erkrankung leiden (Abbildung 1, rot). Die Verwendung identischer oder zumindest ähnlicher Instrumente wie Fragebögen, labortechnische Messverfahren oder klinische Untersuchungsmethoden ist die zweite der beiden Voraussetzungen für gültige Gruppenvergleiche. Dieser Schritt ist – anders als der Selektionsprozess – spezifisch für die untersuchte Erkrankung bzw. den klinisch-inhaltlichen Forschungsbereich. Die Vielgestaltigkeit allergischer Erkrankungen ist hierbei eine besondere methodische Herausforderung. Denn, wie können schon in der individuellen medizinischen Versorgung schwer als Entität fassbare Erkrankungen wie Heuschnupfen, Asthma oder Nahrungsmittelallergien in verschiedenen Stichproben identisch erfasst werden? (Patterson and Grammer 2009)

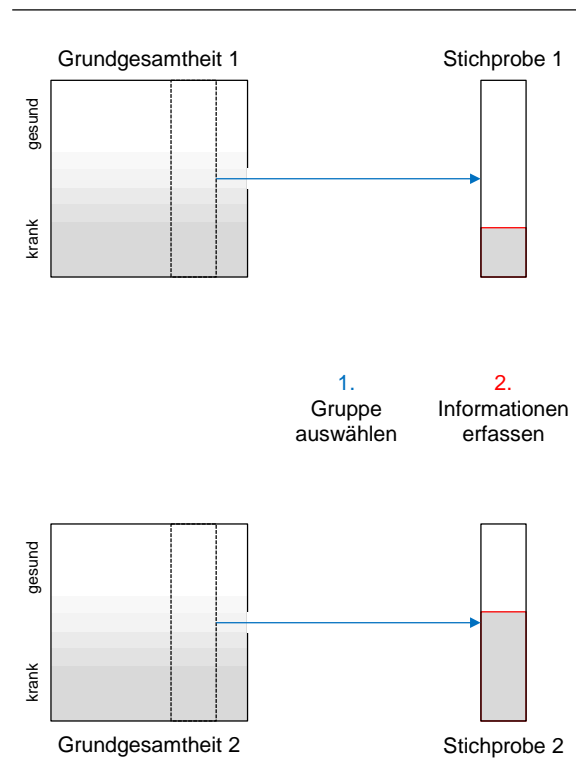


Abbildung 1
Gleiche Auswahl zu untersuchender Personen (1.) und gleiche Informationserfassung (2.) sind die beiden Voraussetzungen für faire Gruppenvergleiche.

⁴ durch statistische Test- und Schätzverfahren, Bericht von p-Werten und Konfidenzintervallen zur Quantifizierung dieses sogenannten zufälligen Fehlers, englisch *random error*

⁵ Selektionsfehler, englisch *selection bias*

Eindeutige Definition von Erkrankungen

Im folgenden Abschnitt wird gegenüber gestellt, wie in der systematischen Forschung anders als in der klinischen Diagnostik Krankheiten festgestellt werden.

Stellt sich ein Kind mit Verdacht auf Nahrungsmittelallergie in der Sprechstunde vor, so tragen gezielt erfragte anamnestische Angaben, Messwerte und klinische Untersuchungsergebnisse zu einem differenzierten, multidimensionalen Bild der vorliegenden Erkrankung bei (Sampson, Aceves et al. 2014). Häufig wird, unter anderem auf Grund besserer Kommunizierbarkeit, am Ende trotzdem eine dichotome Entscheidung über den Gesundheitszustand (gesund/krank) getroffen und mitgeteilt. In der individuellen Diagnostik kann diese Entscheidung aber durch weitere Informationen zum Beispiel zur Schwere der Erkrankung oder durch detaillierte Verhaltensempfehlungen differenziert ergänzt werden kann (Abbildung 2, oben). Die für den medizinischen Alltagsgebrauch vorab durch Fachgesellschaften oder Expertengremien definierten Kriterien für die Diagnose einer Erkrankung (z. B. ICD-Kodierung) spielen vor allem eine zentrale Rolle im Dokumentations- und Abrechnungswesen. In der Begegnung mit einzelnen Menschen jedoch sind die unterschiedliche ärztliche Erfahrung, Intuition und subjektive Wahrnehmung Grundlagen einer individualisierten Medizin.

Dementgegen ist für die Erfassung einer Erkrankung im Rahmen systematischer Forschungsprojekte eine möglichst eindeutige Definition notwendig. Basierend auf klinischer Erfahrung werden klare Kriterien und Entscheidungsalgorithmen für eine solche Falldefinition vor Studienbeginn festgelegt (Abbildung 2, unten). Dabei müssen während der Studienplanung die später zu dokumentierenden Informationsbereiche benannt werden, in welchen dann für alle Personen einer Stichprobe Daten erhoben werden. Je nach Umfang und Genauigkeit der Rohdatenerfassung gehen bereits bei diesem Schritt Detailinformationen über die zu erfassende Erkrankung verloren. Für die Untersuchung von Nahrungsmittelallergien ist zum Beispiel die systematische Dokumentation bisher erlebter Reaktionen methodisch anspruchsvoll. Dies ist erwähnenswert, da Details anamnestischer Angaben in der individuellen Diagnostik eine zentrale Rolle spielen.

Diese Rohdaten werden in einem zweiten Schritt zu einer Aussage über den Gesundheitszustand aggregiert. Häufig findet spätestens hierbei die maximale Reduktion auf einen dichotomen Zustand statt (gesund/krank), auch für Erkrankungen, in denen selbst klinisch oft keine eindeutige Zuordnung möglich ist. Ob die charakteristische Zellpathologie einer Neoplasie vorliegt, mag in der Mikroskopie klar beurteilbar sein. Ebenfalls mag der mikrobiologische Nachweis eines

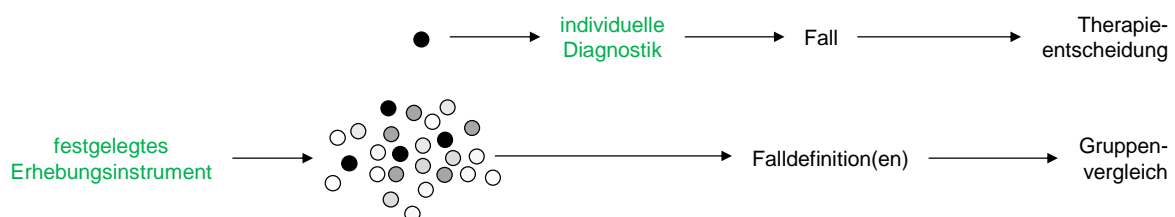


Abbildung 2

Feststellung von Erkrankungen in der klinischen Diagnostik (oben) im Vergleich zur systematischen Forschung (unten).

spezifischen Erregers die Zuordnung zu einer eindeutigen Krankheits-Entität eindeutig klären. Jedoch gibt es viele Erkrankungsbereiche ohne klare Ein- oder Ausschlusskriterien mit Beweischarakter⁶, so auch die Gruppe der stark heteromorphen allergischen Erkrankungen. Für diese Krankheiten bilden dichotome Falldefinitionen nur noch ungenügend die klinische Realität ab.

Unabhängig davon, ob nun ein multidimensionales, mehrstufiges oder lediglich dichotomes Krankheitsmodell untersucht wird, müssen die Instrumente zur Erfassung der Rohdaten sowie die Kriterien und Entscheidungsbäume für die verwendete Falldefinition für alle Personen zu vergleichender Stichproben identisch sein⁷. Wenn objektive Kriterien wie Messwerte aus dem Labor (z. B. Konzentration von spezifischen Immunglobulinen in einer Blutprobe) oder quantifizierbare und replizierbare klinische Untersuchungsergebnisse (Körpergröße/-gewicht) verwendet werden, sind diese unter idealen Umständen unabhängig von der untersuchten und der untersuchenden Person. Was aber, wenn die verwendeten Kriterien abhängig von subjektiven Faktoren sind? Was, wenn anamnestische Angaben für eine ausgewogene Definition der untersuchten Erkrankung unerlässlich sind?

Notwendigkeit subjektiver Kriterien

Im folgenden Abschnitt wird die Frage gestellt, wie stark sogar eindeutige Falldefinitionen von veränderlichen Faktoren abhängig sein können.

Die klinische Diagnostik vieler Erkrankungen beruht neben eher objektiven Untersuchungsergebnissen und Laborparametern in wesentlichen Teilen auf dem Bericht aktuell oder früher erlebter Symptome und ärztlicher Einschätzung. Da diese subjektiven Angaben für die individuelle Wahrnehmung einer Erkrankung oft entscheidender als objektiv belastbare Ergebnisse sind, sollten sie auch für ausgewogene Falldefinitionen systematischer Forschungsprojekte berücksichtigt werden.

Die von der untersuchten Person – oder bei Kindern deren Eltern – berichteten Symptome im vergangenen Jahresverlauf sind für Asthma noch vor objektiven Messergebnissen der Lungenfunktion ausschlaggebende Kriterien für die klinische Diagnose. Entsprechend müssen auch bei einer vergleichenden Bestimmung der Häufigkeit von Asthma zu verschiedenen Zeitpunkten diese anamnestischen Angaben Berücksichtigung finden. Die zentrale methodische Herausforderung besteht aber gerade darin, auf diese Daten angewiesen zu sein, obwohl sie von der individuellen Wahrnehmung der befragten Person – oder deren Eltern – abhängig sind. Nähme nun über mehrere Jahre das Wissen über typische Symptome allergischer Erkrankungen in der gesamten Bevölkerung zu, so würden selbst bei tatsächlich unveränderter Krankheitshäufigkeit mehr Personen die gleichbleibenden Symptome spezifischen Erkrankungen zuordnen und entsprechend berichten. Auch wenn identische Fragen in zu vergleichenden Gruppen gestellt werden, erschwert ein subjektiv veränderliches Antwortverhalten den fairen Vergleich im Zeitverlauf.

⁶ fachsprachlich: sine qua non und pathognomonische Kriterien

⁷ Informationsfehler, englisch *information bias*

Aber nicht nur die Angaben der untersuchten Personen können sich systematisch zwischen Gruppen unterscheiden, sondern auch die ärztliche Einschätzung. Zur Bestimmung regionaler Unterschiede von Nahrungsmittelallergien würden lokale Teams zeitgleich Personengruppen mit identischen Methoden untersuchen. Dazu würden die teilnehmenden Personen unter ärztlicher Aufsicht die fraglich auslösenden Nahrungsmittel verzehren, wobei die Beurteilung und Dokumentation beobachteter Symptome wiederum von ärztlicher Erfahrung und subjektiver Wahrnehmung abhängig wäre. Obwohl hier für alle Personen identische Untersuchungswerkzeuge verwendet wurden, wäre ein Vergleich der Gruppen fraglich, da der Umgang mit diesen Werkzeugen von ärztlicherseits veränderlichen Faktoren abhängig ist.

Nicht allein die Tatsache, dass Informationen auf individuellen Angaben beruhen, ist Grund, systematische Unterschiede zwischen Gruppen zu erwarten. So wären die Anzahl von Geschwistern oder die selbstberichtete Körpergröße stabil gegen zeitliche Veränderungen und Wahl des Untersuchungsortes. Die oben genannten Beispiele zu Asthma und Nahrungsmittelallergien lassen jedoch augenscheinlich vermuten, dass subjektive Kriterien deutlich von der Gruppenzugehörigkeit abhängig sein können. Unklar bleibt aber, ob und wie stark die in der Allergieforschung bisher und aktuell verwendeten Falldefinitionen tatsächlich von veränderlichen Faktoren beeinflusst wurden bzw. werden. Solange keine robuste Methodik für den Umgang mit subjektiven Kriterien Anwendung findet, bleiben zeitliche (und andere nicht-verblindete) Vergleiche spekulativ.

ZIEL DER ARBEIT

Guter Umgang mit subjektiven Kriterien

Im folgenden Abschnitt wird das Ziel dieser Arbeit präsentiert, Methoden für den Umgang mit subjektiven Faktoren bei der Erfassung von Allergien zu entwickeln.

Ausgehend von den allgemeinen Bedingungen für faire Gruppenvergleiche wurde im vorigen Kapitel die Notwendigkeit, subjektive und damit potenziell von der Gruppenzugehörigkeit abhängige Informationen für alltagstaugliche Falldefinitionen verwenden zu müssen als bisher unbefriedigend berücksichtigte Schwachstelle bei der Interpretation von Gruppenvergleichen identifiziert. Welche Methodik aber wäre in der Lage, subjektive Kriterien adäquat zu berücksichtigen?

Exemplarisch sind in dieser Arbeit Allergien als biologisch, psychologisch und sozial besonders vielgestaltige Erkrankungen untersucht worden. Welche dieser Krankheitsaspekte durch ein bestimmtes Werkzeug (z. B. Einzelfrage in einem Fragebogen, strukturiertes Einschätzen von Hautveränderungen) erfasst werden, ist von zentraler Bedeutung für die Interpretation, wird aber nur selten diskutiert. Die Frage nach Asthma-typischen Symptomen im vergangenen Jahresverlauf erfasst wahrscheinlich neben der realen Krankheitschwere gleichzeitig Informationen über den Therapieerfolg und die individuelle Symptomwahrnehmung. Wie viel diese (und weitere unbekannte/unbenannte)

Aspekte zu einer solchen Misch-Information beitragen bleibt undefiniert⁸, solange wichtige Facetten nicht getrennt erfasst werden.

Es gibt jedoch keine Instrumente, die subjektive Aspekte wie Symptomwahrnehmung gezielt und unabhängig erfassen können. Jedoch gibt es inhaltliche Anhaltspunkte um einzuschätzen, wie stark der Einfluss subjektiver Faktoren vermutlich ist. Selbstberichtete Asthma-typische Symptome würden zum Beispiel eher als eine bereits vorliegende ärztliche Asthma-Diagnose durch individuelle Faktoren der befragten Person beeinflusst. Wäre es da nicht hilfreich, eher subjektive und objektive Falldefinitionen nebeneinander zu verwenden? Dafür müssten bereits die Rohdaten mit ausreichender Auflösung erfasst und für die Weiterverarbeitung nur soweit wie unbedingt nötig kondensiert werden. Damit ließe sich eine Verortung aller individuell vorliegenden Erkrankungen in einem (realitätsnäheren) multidimensionalen Modell vornehmen (Abbildung 3). Dies ermöglichte später den empirischen Vergleich unterschiedlicher Falldefinitionen.

Die tatsächliche Veränderung der Häufigkeit einer Erkrankung ließe hierbei dann eine proportionale Veränderung der Häufigkeit aller Falldefinitionen erwarten. Eine überproportionale Änderung der Häufigkeit eher subjektiv definierter Fälle deutete jedoch auf eine allgemein veränderte Symptomwahrnehmung, z. B. durch veränderte öffentliche Wahrnehmung hin. Auf der anderen Seite spräche eine selektive Änderung klar objektiv definierter Fälle für eine Veränderung ärztlicher Diagnostik. Damit wäre es möglich, unterschiedliche Falldefinitionen nicht nur ungeordnet und getrennt zu berichten⁹, sondern auch mit Blick auf die in ihr enthaltenen Informationen eine (multidimensionale) Verortung für die Interpretation zu berücksichtigen. Nur eine entsprechend differenzierte Analyse kann Auskunft darüber geben, welche Aspekte einer Erkrankung sich im Gruppenvergleich unterschiedlich verteilen. Dies ist auch die Grundlage für eine rationale Verwendung unterschiedlicher Falldefinitionen in der Allergieforschung, sowohl zur Analyse bereits erfasster Daten als auch zur Planung zukünftiger Studien. Für dieses theoretische Konzept werden im nun folgenden Teil empirische Anwendungen vorgestellt.

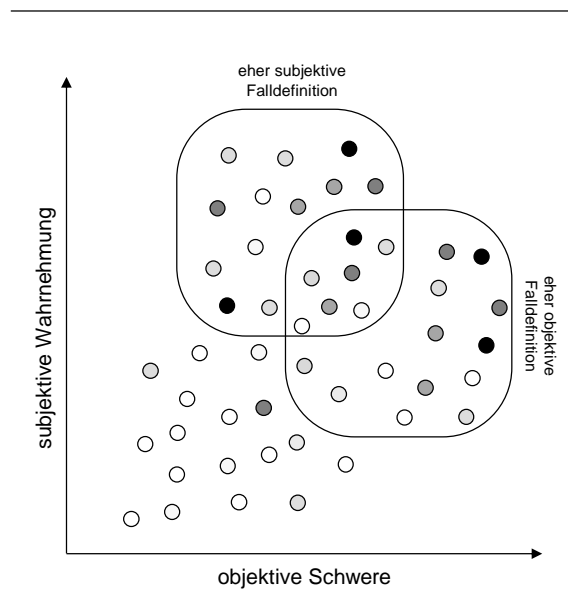


Abbildung 3
Verortung verschiedener Falldefinitionen in einem vereinfachten mehrdimensionalen Krankheitsmodell

⁸ Informationsgehalt, englisch *information content*

⁹ im Sinne einer Sensitivitätsanalyse, als Maß für die allgemeine Robustheit einer Analyse

TEIL 2: EIGENE ARBEITEN

KONTINUUM VON SUBJEKTIVEN ZU OBJEKTIVEN FALLDEFINITIONEN

Im folgenden Kapitel wird an drei eigenen Forschungsarbeiten gezeigt, wie unterschiedlich Heuschnupfen, Asthma und Nahrungsmittelallergien in der Forschung definiert werden können.

Prediction and prevention of allergic rhinitis: a birth cohort study of 20 years

Grabenhenrich, L.B., Keil, T., Reich, A., Gough, H., Beschoner, J., Hoffmann, U., Bauer, C.P., Forster, J., Schuster, A., Schramm, D., Nitsche, O., Zepp, F., Lee, Y.A., Bergmann, R.L., Bergmann, K.E., Wahn, U., Lau, S.

Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2015

Die klinische Diagnose Heuschnupfen basiert im Wesentlichen auf anamnestischen Angaben über das oft zeitlich begrenzte Auftreten typischer Symptome. Dies sind beispielsweise wässrig-tränende Augen und eine verstopfte oder laufende Nase während einer bestimmten Pollenflugzeit. Auf der anderen Seite können objektive Untersuchungen wie die Bestimmung von Pollen-spezifischen Antikörpern (Immunglobuline der Klasse E) die diagnostische Entscheidung erleichtern, sie bieten aber allein, also ohne klinische Symptome keine Grundlage für eine Diagnose. Auch in systematischen Forschungsprojekten können anamnestische Angaben und objektive Untersuchungsbefunde zu unterschiedlichen Falldefinitionen zusammengefasst werden. Je nachdem, welche Kriterien stärker berücksichtigt werden, können so eher subjektive oder objektive Aspekte der Erkrankung abgebildet werden.

Die Multizentrische Allergie-Studie MAS-90 beobachtete das Auftreten allergischer Erkrankungen von der Geburt im Jahr 1990 bis zum Alter von 20 Jahren. Für dieses Projekt wurden insgesamt 1.314 Neugeborene aus sechs deutschen Geburtskliniken gewonnen. Ihre Familien informierten jährlich detailliert über die Entwicklung von Allergien, regelmäßige Blutproben erlaubten die objektive Bestimmung von Pollen-spezifischen Antikörpern. Diese Studie bietet also einen idealen Rahmen, retrospektiv unterschiedliche Falldefinitionen für Heuschnupfen anzuwenden und damit Häufigkeit und Verknüpfung zu Einflussfaktoren zwischen verschiedenen Ansätzen zu vergleichen.

Es konnten sechs unterschiedliche Faldefinitionen konstruiert werden: aus den selbstberichteten Angaben zu Heuschnupfen-typischen Symptomen, jahreszeitlichem Auftreten, individueller Belastung durch die Erkrankung, ärztlicher Diagnose und gleichzeitiger Asthma-Erkrankung, sowie den Messwerten für spezifische Antikörper gegen Birke, Gräser, Hausstaubmilbe, Hund und Katze. Auf dem einen Ende des Kontinuums von subjektiven zu objektiven Definitionen wurden die allein auf selbstberichteten Symptomen basierten Fälle am häufigsten berichtet. Eine solche Faldefinition erfasst jedoch gleichzeitig ähnliche Erkrankungen wie beispielsweise die viral bedingte Rhinitis (Schnupfen) und ist darüber hinaus von der individuellen Symptomwahrnehmung abhängig. Die näher am anderen Ende des Kontinuums konstruierten robusten Faldefinitionen unter Berücksichtigung jahreszeitlich wiederkehrender Symptome und spezifischer Antikörper ergaben deutlich niedrigere Häufigkeiten.

Erst die Berücksichtigung eines objektiven Kriteriums (IgE-Antikörper gegen Allergene) erlaubte es, die subjektiven Symptome der Rhinitis besser einer allergischen und einer nicht-allergischen Form zuzuordnen. Diese Unterscheidung zeigte sich auch als relevant für das bessere Verständnis frühkindlicher Prädiktoren. So ließen sich vor allem elterliche Allergien, frühe Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel und ein Ekzem als Prädiktoren für die allergische Rhinitis aber nicht für die nicht-allergische Rhinitis identifizieren.

Prediction and prevention of allergic rhinitis: A birth cohort study of 20 years

Grabenhenrich LB, Keil T, Reich A, Gough H, Beschorner J, Hoffmann U, Bauer CP, Forster J, Schuster A, Schramm D, Nitsche O, Zepp F, Lee YA, Bergmann RL, Bergmann KE, Wahn U, Lau S.

J Allergy Clin Immunol. 2015 Oct;136(4):932-40.e12.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.040>

Early life determinants of asthma from birth to age 20: a German birth cohort study

Grabenhenrich, L.B., Gough, H., Reich, A., Eckers, N., Zepp, F., Nitsche, O., Forster, J., Schuster, A., Schramm, D., Bauer, C.P., Hoffmann, U., Beschorner, J., Wagner, P., Bergmann, R., Bergmann, K., Matricardi, P.M., Wahn, U., Lau, S., Keil, T.

Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014

Die Bestimmung frühkindlicher Determinanten für Asthma im Jugend- und Erwachsenenalter ist sowohl durch unterschiedliche und häufig unzulängliche Definitionen der Krankheit als auch durch fehlende Langzeitstudien erschwert. Die Geburtskohorte Multizentrische Allergie-Studie MAS-90 rekrutierte im Jahr 1990 in 5 deutschen Städten zur Geburt 1.314 Neugeborenen und deren Familien. Die Eltern und später zusätzlich die Studienteilnehmer/innen selber wurden bis zum Alter von 20 Jahren bis zu 19 Mal befragt und regelmäßig untersucht. Dabei können rein objektive Faktoren wie elterliche Allergie-Tests, Antikörper im Nabelschnurblut oder Angaben zum Geburtsmodus von Informationen unterschieden werden, die mit elterlichen Verhaltensweisen und Einstellungen verknüpft sein können, wie Bildungsstand, Ernährung oder Umgang mit Haustieren.

Auch für Risikofaktor-Analysen können – wie im vorherigen Abschnitt beschrieben – verschiedene Falldefinitionen parallel nebeneinander verwendet werden. Für objektive Messdaten (Allergie-Test der Eltern, Antikörper im Nabelschnurblut) und Angaben zu elterlichem Asthma fand sich eine starke Assoziation zu robusten Falldefinitionen für Asthma, welche neben typischen Symptomen auch eine ärztliche Diagnose, Verwendung von Asthma-Medikamenten und den Nachweis von Antikörpern im Blut berücksichtigt. Mit einer allein auf subjektiven Kriterien (Symptomen) basierten Falldefinition waren diese Faktoren deutlich geringer oder gar nicht verknüpft. Lediglich ein niedriges Alter der Mutter (bei Geburt unter 25 Jahren), Tabakrauch-Exposition in den ersten drei Lebensjahren, kindliches Übergewicht und ein Hund im Haushalt waren zwar mit dem Bericht von Asthma-typischen Symptomen, nicht jedoch mit dem Auftreten von ärztlich diagnostiziertem Asthma assoziiert. Der direkte Vergleich, wie stark objektiv bestimmte Einflussfaktoren mit verschiedenen Falldefinitionen assoziiert sind, erlaubt nun eine empirische Verortung einzelner Definitionen auf dem Kontinuum von subjektiven zu objektiven Einzelkriterien. Ein stärkerer Bezug zu robusten Falldefinitionen spräche hier für einen biologisch-mechanistisch begründeten Zusammenhang.

Early-life determinants of asthma from birth to age 20 years: A German birth cohort study

Grabenhenrich LB, Gough H, Reich A, Eckers N, Zepp F, Nitsche O, Forster J, Schuster A, Schramm D, Bauer CP, Hoffmann U, Beschorner J, Wagner P, Bergmann R, Bergmann K, Matricardi PM, Wahn U, Lau S, Keil T.

J Allergy Clin Immunol. 2014 Apr;133(4):979-88.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.035>

Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort

Schoemaker, A.A., Sprickelman, A.B., Grimshaw, K.E., Roberts, G., Grabenhenrich, L., Rosenfeld, L., Siegert, S., Dubakiene, R., Rudzeviciene, O., Reche, M., Fiandor, A., Papadopoulos, N.G., Malamitsi-Puchner, A., Fiocchi, A., Dahdah, .L, Sigurdardottir, S., Clausen, M., Stańczyk-Przyłuska, A., Zeman, K., Mills, E.N.C., McBride, D., Keil, T., Beyer, K.

Allergy, 2015

Allergische Reaktionen auf Proteine pflanzlicher und tierischer Nahrungsmittel können mit Symptomen in allen Organsystemen in Erscheinung treten. Diese Vielgestaltigkeit ist sowohl für die klinische Diagnosestellung als auch für solide Falldefinitionen in systematischen Forschungsprojekten eine besondere Herausforderung. Aber nicht nur die anamnestischen Angaben zu erlebten Reaktionen, sondern auch die klinische Diagnostik ist von subjektiv veränderlichen Faktoren abhängig. Die beste Methode (Goldstandard) für die Bestätigung einer Nahrungsmittelallergie ist der Verzehr zunehmender Mengen des zu untersuchenden Nahrungsmittel-Proteins unter ärztlicher Aufsicht über mehrere Stunden. Um die Fehleinschätzung beobachteter Symptome zu verringern, wird an einem anderen Tag ein in Geschmack und Aussehen ähnliches Nahrungsmittel verzehrt, welches nicht das zu untersuchende Protein enthält (Placebo). Die Reihenfolge der Untersuchungstage wird dabei im Rahmen dieser sogenannten doppelt-blinden, Placebo-kontrollierten Nahrungsmittelprovokationstests (englisch abgekürzt DBPCFC) zufällig bestimmt und der untersuchten Person sowie dem Untersuchungsteam nicht mitgeteilt .

Für die EuroPrevall-Geburtskohorten-Studie wurden 12.049 Kinder in neun europäischen Ländern von der Geburt bis zum Alter von 30 Monaten beobachtet. Elterlicher Verdacht einer Nahrungsmittelallergie wurde durch die oben beschriebene Provokationstestung mit dem fraglichen Nahrungsmittel weiter untersucht. Um regionale Vergleiche zu ermöglichen, wurde ein einheitlicher Untersuchungsablauf in allen Studienzentren befolgt.

Bereits während der Durchführung fielen deutliche Unterschiede in der klinischen Einschätzung von Nahrungsmittelallergien zwischen den Studienzentren auf (eigene Beobachtung, Publikation in Vorbereitung). Obleich überall identische Untersuchungsabläufe und Dokumentationsbögen Verwendung fanden, zeigte auch die Datenanalyse, dass es große Unterschiede in der Menge dokumentierter Details und der Interpretation von Symptomen zwischen den Studienteams gab. Das Auftreten typischer Auslöser im frühen Kindesalter (Kuhmilch, Hühnerei) war regional sehr unterschiedlich, wenn allein die ärztliche Einschätzung der Provokationstestung Grundlage der Falldefinition war. Wurden aber nur die tatsächlich dokumentierten, objektiven Symptome für eine retrospektiv definierte Falldefinition berücksichtigt, zeigte sich europaweit eine sehr niedrige (<1%), relativ homogene regionale Verteilung der Häufigkeit von Nahrungsmittelallergien.

Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children – EuroPrevall birth cohort

Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, Siegert S, Dubakiene R, Rudzeviciene O, Reche M, Fiandor A, Papadopoulos NG, Malamitsi-Puchner A, Fiocchi A, Dahdah L, Sigurdardottir S, Clausen M, Stańczyk-Przyłuska A, Zeman K, Mills ENC, McBride D, Keil T, Beyer K.

Allergy. 2015 Aug;70(8):963-72.

<http://dx.doi.org/10.1111/all.12630>

NUTZEN OBJEKTIVER INDIKATOREN

Im folgenden Kapitel wird diskutiert, wie hilfreich robuste Messverfahren für die Allergiediagnostik sind.

Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children

Beyer, K., Grabenhenrich, L., Beder, A., Kalb, B., Ziegert, M., Finger, A., Harandi, N., Schlags, R., Gappa, M., Puzzo, L., Röblitz, H., Millner-Uhlemann, M., Büsing, S., Ott, H., Lange, L., Niggemann, B.

Allergy, 2014

Neben der individuellen ärztlichen Einschätzung von Anamnese und Untersuchungsbefund können Ergebnisse objektiver Messverfahren wichtige Hinweise für die Diagnosestellung liefern. Eine solide Interpretation dieser Informationen ist allerdings nur möglich, wenn bekannt ist, wie stark sie mit der klinisch tatsächlich in Erscheinung tretenden Erkrankung verknüpft sind.

Bereits vor der im vorherigen Kapitel beschriebenen zeit- und kostenintensiven Provokationstestung kann mit Hilfe von Antikörpern (Immunglobuline der Klasse E) gegen ein bestimmtes Nahrungsmittel die Wahrscheinlichkeit für eine Nahrungsmittelallergie zuvor abgeschätzt werden. Die am weitesten verbreitete Nachweismethode setzt hierfür Proteinextrakte ganzer Nahrungsmittel (z. B. Erdnüsse) ein, wobei der Test damit Antikörper gegen sämtliche in diesem Nahrungsmittel enthaltenen Proteine nachweist. Da jedoch bestimmte Proteinstrukturen häufiger eine klinische Reaktion hervorrufen als andere, wurden Verfahren zum Nachweis von Antikörpern gegen einzelne Proteine (Einzelkomponenten-Nachweis, englisch component-resolved diagnosis, CRD) entwickelt. Die Arbeitsgruppe Nahrungsmittelallergien der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie (GPA) hat dazu in einer Diagnostik-Datenbank Informationen zu Provokationstestungen von Kindern und Jugendlichen aus deutschen Schwerpunktpraxen und Spezialambulanzen gesammelt. Neben den klinischen Daten wurden Antikörper gegen spezifische Erdnuss- und Haselnuss-Proteine bestimmt.

In der hier vorgestellten Studie konnten Antikörper gegen das Erdnuss-Protein Ara h 2 und das Haselnuss-Protein Cor a 14 besser als die bisher etablierte Methodik zwischen gesunden und erkrankten Personen unterscheiden. Die zusätzliche Berücksichtigung von Antikörpern gegen andere Proteine, gegen Extrakte ganzer Nahrungsmittel und die insgesamt vorhandenen Antikörper der Klasse E verbesserte nicht die diagnostische Trennschärfe. Schätzungen der diagnostischen Güte dieser Messverfahren können in der individuell klinischen Entscheidung helfen, die vorliegenden Laborwerte korrekt zu interpretieren. Werden objektive Messwerte als Kriterien für Falldefinitionen verwendet, so ist es ebenso wichtig zu wissen, wie gut sie als Indikator für das Vorliegen oder die Schwere einer Erkrankung wie der Nahrungsmittelallergie funktionieren.

Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children

Beyer K, Grabenhenrich L, Beder A, Kalb B, Ziegert M, Finger A, Harandi N, Schlags R, Gappa M, Puzzo L, Röblitz H, Millner-Uhlemann M, Büsing S, Ott H, Lange L, Niggemann B.

Allergy. 2015 Jan;70(1):90-8.

<http://dx.doi.org/10.1111/all.12530>

BESONDERS SCHWERE ERKRANKUNGEN

Im folgenden Kapitel wird gezeigt, welche Möglichkeiten die systematische Erfassung schwerster allergischer Reaktionen bietet.

First European data from the network of severe allergic reactions (NORA)

Worm, M., Moneret-Vautrin, A., Scherer, K., Lang, R., Fernandez-Rivas, M., Cardona, V., Kowalski, M.L., Jutel, M., Poziomkowska-Gesicka, I., Papadopoulos, N.G., Beyer, K., Mustakov, T., Christoff, G., Bilò, M.B., Muraro, A., Hourihane, J.O.B., Grabenhenrich, L.B.

Allergy, 2014

Ein kleiner Anteil akuter allergischer Reaktionen ist potenziell lebensbedrohlich, insbesondere wenn Atmung oder Kreislaufsystem betroffen sind. Diese als Anaphylaxien bezeichneten Reaktionen werden am häufigsten durch Nahrungsmittel, Insektenstiche und Medikamente ausgelöst. Da sie akut und ohne Vorwarnung in jedweder Lebenssituation auftreten können, ist eine detaillierte Beobachtung und Beschreibung eine methodische Herausforderung. Entsprechende Daten könnten jedoch helfen, einzuschätzen, wie groß die reale Bedrohung durch allergische Erkrankungen auf Bevölkerungsebene ist. Anders als die in der Forschung häufig verwendeten, für subjektive Krankheitswahrnehmung anfälligen Allergie-Definitionen, ist die alleinige Erfassung schwerer anaphylaktischer Reaktionen von veränderlichen Faktoren wie der individuellen Symptomwahrnehmung nur in geringem Maß abhängig. Eine entsprechende Fokussierung kann helfen, Fehler bei der Erfassung der Erkrankung zu verringern.

Seit 2006 werden im zunächst deutschsprachigen, später europaweit geführten krankheitsspezifischen Register für schwere anaphylaktische Reaktionen sämtliche Informationen zu Auslösern, klinischem Verlauf und Symptomen, Notfallbehandlung sowie zu prophylaktischen Maßnahmen gesammelt. Da viele Reaktionen nicht in ärztlicher Nachsorge betreut werden und damit nicht in diesem klinischen Register erfasst wurden, ist mit diesem Ansatz eine Schätzung der Häufigkeit schwerer Anaphylaxien nicht möglich. Zeitliche und regionale Vergleiche z. B. des akuten Notfall-Managements erlauben solide Einschätzungen der jeweiligen Versorgungssituation.

Über die Hälfte der 2.114 im deutschsprachigen Register erfassten schweren Anaphylaxien wurden mit Antihistaminika und Kortikoiden behandelt. Obgleich grundsätzlich zur Erstbehandlung schwerer allergischer Reaktionen empfohlen, erhielten nur 13% der Patienten Adrenalin. Entgegen den Leitlinien wurde Adrenalin nicht intramuskulär sondern meistens intravenös verabreicht. Am häufigsten bei Kindern waren Reaktionen auf Nahrungsmittel (65%) und bei Erwachsenen Insektenstiche (48%), gefolgt von Medikamenten (22%) und Nahrungsmitteln (20%). Ein Drittel der Patienten hatte früher schon einmal, meist jedoch milder reagiert. Die Fortsetzung im europäischen Register ermöglichte dann einen Vergleich der Auslöser – z. B. häufiger Nahrungsmittel – zwischen einzelnen Ländern, einen besseren Blick auf die mit bestimmten Auslösern häufig auftretenden Symptome und einen genauen Blick in die medizinische Notfallbehandlung von Erst- und Wiederholungsreaktionen. Diese Informationen ermöglichen eine gezielte Beratung und Fokussierung ärztlicher Weiterbildung.

First European data from the network of severe allergic reactions (NORA)

Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, Kowalski ML, Jutel M, Poziomkowska-Gesicka I, Papadopoulos NG, Beyer K, Mustakov T, Christoff G, Bilò MB, Muraro A, Hourihane JOB, Grabenhenrich LB.

Allergy. 2014 Oct;69(10):1397-404.

<http://dx.doi.org/10.1111/all.12475>

TEIL 3: DISKUSSION

Für eine ausgewogene klinische und systematische Definition allergischer Erkrankungen sind subjektive Kriterien notwendig (Patterson and Grammer 2009). Im vorangegangenen Teil wurden daher eigene Arbeiten als Beispiele für einen bewussten Umgang mit diesen potenziell veränderlichen Informationen vorgestellt. Es gibt Wege, Gruppen unter Verwendung subjektiver Falldefinitionen solide zu vergleichen, und daraus allgemeingültige Schlüsse zu ziehen. Der erste Schritt dabei ist, aufmerksam für die Anfälligkeit systematisch gesammelter Informationen (Studiendaten) für individuelle Faktoren untersuchter wie untersuchender Personen zu sein. Der zweite Schritt ist die empirische Erprobung methodischer Verfahrensweisen zum guten Umgang mit subjektiven Informationen. Daraus werden nun im Folgenden allgemeine Empfehlungen abgeleitet und mit weiteren, bisher noch nicht umgesetzten Vorschlägen ergänzt – der dritte Schritt.

KONTINUUM VERSCHIEDENER FALLDEFINITIONEN

Eine zentrale Forderung der klinisch-epidemiologischen Forschung ist es, nur einen vorher festgelegten (primären) Endpunkt zu berichten, und sich zur besseren Vergleichbarkeit dabei an bisher bestehenden Vorschlägen anderer Projekte zu orientieren (Furberg and Friedman 2012). Ist das Studienziel eine mit Ja oder Nein zu beantwortende Frage (z. B. konfirmatorisches Testen in randomisierten Interventionsstudien), so ist diese Forderung korrekt. Nicht notwendig ist sie jedoch für beschreibende Analysen in der Beobachtungsforschung. Im Gegenteil, ein explorativer Vergleich verschiedener Falldefinitionen ist damit nicht mehr möglich. Die Verwendung nur einer Definition verhindert für vielgestaltige Erkrankungen einzelne Aspekte überhaupt erkennen und unterscheiden zu können, wie biologische Messwerte oder subjektiv wahrgenommene Krankheitsschwere.

Üblicher Weise werden dafür verschiedene Falldefinitionen verwendet, jedoch ungeordnet nebeneinander berichtet. Ziel dieses als Sensitivitätsanalyse bezeichneten Ansatzes ist es zu schauen, wie stark die Ergebnisse der Untersuchung bei Veränderungen der Falldefinition voneinander abweichen. Die Unterschiedlichkeit der Ergebnisse wird als Maß für die Robustheit (Stabilität) der Schätzung verwendet. In der Regel fehlt aber die inhaltliche Interpretation der einzelnen Definitionen.

Wesentlich informativer ist es jedoch, unterschiedliche Falldefinitionen mit Blick auf die von ihnen erfassten Krankheitsaspekte auch inhaltlich zu vergleichen. In (Grabenhenrich, Keil et al. 2015) wurden verschiedene Definitionen für allergischen Schnupfen vorgeschlagen, welche unterschiedlich stark selbstberichtete Symptome (subjektive Kriterien) und objektive Messwerte berücksichtigten. Damit ist eine Verortung auf einem theoretischen Kontinuum von subjektiven zu objektiven Falldefinitionen möglich. Für einen zeitlichen oder räumlichen Vergleich von Personengruppen ist es

damit beispielsweise möglich einzuschätzen, ob beobachtete Unterschiede eher auf unterschiedliche Symptomwahrnehmung oder auf unterschiedliche biologische Krankheitsschwere zurückzuführen sind.

Eine entsprechend differenzierte Gegenüberstellung ist – sofern Rohdaten in ausreichender Detailtiefe vorliegen – auch retrospektiv möglich. Für die Studienplanung sollten verschiedene zu erfassende Aspekte der Erkrankung prospektiv identifiziert und entsprechende Erhebungsinstrumente ausgewählt werden. Dabei sind neben den bestmöglichen objektiven Indikatoren auch die rein subjektiven Einschätzungen zur Wahrnehmung und zum Umgang mit der Erkrankung notwendig zur Abbildung des gesamten Kontinuums. Zur Vereinfachung der Kommunikation von Studienergebnissen werden Rohdaten in der Regel stark zusammengefasst, bis hin zu dichotomen Falldefinitionen. Diese Kondensation sollte aber erst in der Phase der Auswertung erfolgen und nur soweit gehen, dass wesentliche Aspekte vielgestaltiger Erkrankungen weiterhin sichtbar bleiben. Dafür ist aber eine geplante und gut durchdachte Operationalisierung der zu erfassenden Aspekte notwendig.

Bleibt die Frage offen, wie Einzelkriterien und Falldefinitionen solide verortet werden können. Was bilden sie ab, welche Erkrankungstypen erfassen sie? Auf der einen Seite können inhaltliche Einschätzungen durch Expertenwissen zu einer groben Orientierung beitragen. Wie stark ein gegebenes Kriterium aber tatsächlich von individuellen Faktoren und wie stark es von der biologischen Krankheitsschwere abhängt, kann auf der anderen Seite auch empirisch bestimmt werden – zumindest indirekt. Um beispielsweise den Einfluss subjektiver Faktoren abschätzen zu können, kann untersucht werden, wie stark Informationen über die Persönlichkeit mit einer Falldefinition assoziiert sind.

ERFASSUNG VON INDIKATOREN FÜR PERSÖNLICHKEITSMERKMALE

Ist ein rein objektiv erfassbarer Einflussfaktor tatsächlich mit dem Auftreten einer Erkrankung assoziiert, so würde eine eher objektive Falldefinition stärker mit diesem Faktor verknüpft sein als eine Falldefinition, welche auch individuelle Aspekte wie Symptomwahrnehmung mit berücksichtigt, und den tatsächlichen Zusammenhang damit verwässert. In (Grabenhenrich, Gough et al. 2014) wurden zum Beispiel elterliche Allergietests und der Nachweis von Antikörpern im Nabelschnur-Blut als rein objektive Prädiktoren für Asthma bei den Nachkommen bis zum Alter von 20 Jahren beschrieben. Diese Faktoren waren erwartungsgemäß weniger stark mit den rein subjektiven Falldefinitionen assoziiert. Sofern objektive Einflussfaktoren bekannt sind, können mit diesem Ansatz Falldefinitionen empirisch auf der objektiven Seite des Kontinuums verortet werden.

Methodisch wesentlich anspruchsvoller ist der Umgang mit allen anderen, potenziell von individuellen Eigenschaften der untersuchten Person abhängigen Einflussfaktoren. In der Regel sind diese sowohl mit biologischen als auch mit psychologischen und sozialen Aspekten verknüpft. Der Bericht elterlicher Allergien beispielsweise enthält ohne Frage Informationen über die tatsächlich medizinisch-biologisch vorhandenen Erkrankungen der Eltern, aber sicher auch über den familiären Bildungshintergrund, die elterliche Krankheitswahrnehmung und vielleicht auch über entferntere Bereiche wie die Inanspruchnahme von Gesundheitsdienstleistungen. Welcher dieser Teilaspekte nun mit dem Auftreten von Asthma in der nachfolgenden Generation zu tun hat, kann nur bedingt abgegrenzt werden.

Von besonderem Wert für diese Differenzierung könnten Indikatoren sein, welche möglichst wenig oder gar nicht mit Biologie und Genetik der untersuchten Person (oder Verwandten) verknüpft sind, sondern die lediglich Ausdruck von individueller Verhaltensweise, Bildung, Einstellung und Wahrnehmung sind. Eine stärkere Assoziation solcher Indikatoren mit vornehmlich oder vollständig subjektiven Falldefinitionen könnte bei deren Verortung auf der subjektiven Seite des Kontinuums helfen. Viele Langzeitbeobachtungen haben entsprechende Indikatoren, z. B. unspezifische Fragen nach der Situation in der Familie, Stress oder Wohlbefinden miterfasst. Sie könnten zum einen retrospektiv auf ihre Verknüpfung mit später sich entwickelnden allergischen Erkrankungen hin untersucht werden, zum anderen könnten sie gemeinsam im Sinn adjustierter/stratifizierter Modelle mit biologischen und psychologisch/sozialen Faktoren untersucht werden, wie die oben angeführte elterliche Allergianamnese. Wie stark sie Einfluss haben auf die dort bisher beobachtete Assoziation von Familienanamnese und Allergien der Kinder könnte so Auskunft darüber geben, welcher Aspekt der familiären Belastung wirklich Informationen liefert: ist selbstberichtetes mütterliches und väterliches Asthma Ausdruck einer genetischen Veranlagung für Allergien, welche bei den Kindern auch ein erhöhtes Risiko für diese Erkrankungen mit sich bringt, oder sind es die Kenntnis der Erkrankung, der Zugang und das Verständnis von Diagnosewegen und therapeutischen Ansätzen der Eltern, die später auch unspezifische Symptome ihrer Kinder schneller dieser Erkrankung zuordnen lassen? Oder beides?

Der Einsatz differenzierter Methodik in diesem Bereich informiert dann nicht nur über die Verortung einer Falldefinition, sondern hilft auch bei der soliden Interpretation von Risikofaktor-Analysen und Prädiktionsmodellen in der Beobachtungsforschung (Grabenhenrich, Gough et al. 2014, Grabenhenrich, Keil et al. 2015). Vielleicht können mit verfeinerter Methodik offene Forschungsfragen, z. B. nach dem Einfluss von Ernährung und Stillen, von Hygiene und Umwelt oder der genetischen Veranlagung valider beantwortet werden.

DOKUMENTATION ÄRZTLICHER EINSCHÄTZUNG

Nicht nur die individuelle Einschätzung untersuchter Personen oder der Angehörigen aus Fragbögen oder Interviews, sondern auch die ärztliche Einschätzung von beobachteten Reaktionen oder die Befundbeurteilung sind von bestimmten Eigenschaften der untersuchenden Person abhängig. Bei letzterem spielt neben der allgemeinen Persönlichkeit auch der ärztlich-professionelle Hintergrund eine große Rolle, mit Ausbildung, Berufserfahrung und Spezialisierung. Bei der Auswertung der Daten der EuroPrevall-Geburtskohorte wurde deutlich, wie stark sowohl die klinische Diagnose als auch die systematische Erfassung von Nahrungsmittelallergien von ärztlichen Faktoren abhängt (Schoemaker, Sprickelman et al. 2015).

Um diesen Einfluss besser abschätzen und adäquat berücksichtigen zu können, sollten entsprechend den Ausführungen des vorherigen Kapitels auch hier Indikatoren für persönliche Charakteristika der untersuchenden Person mit erfasst werden. Diese helfen, von Untersuchern/innen oder von Studienzentren abhängige Ergebnisse zu interpretieren.

Viel wichtiger ist es aber, eine detaillierte Dokumentation möglichst roher Beobachtungsinformationen zu gewährleisten. Neben der abschließenden professionellen Einschätzung und Zusammenfassung des gesamten Befundes im Sinne einer ärztlichen Faldefinition wird es mit hoch aufgelösten Rohdaten möglich, auch während der Datenanalyse weitere Faldefinitionen abzuleiten und diese untereinander zu vergleichen. Darüber hinaus kann die Dokumentation ärztlicher Einschätzung auch unterschiedliche Aspekte der Diagnose umfassen, wie z. B. die Einschätzung der Erkrankungsschwere oder die Einschätzung der Belastung betroffener Personen.

Aus den Erfahrungen mit der Auswertung der in der EuroPrevall-Geburtskohorte gesammelten Daten wurde für die Nachbeobachtung dieser Kinder im frühen Schulalter ein differenziertes Erhebungsinstrument entwickelt. In Anlehnung an einen gemeinsamen Vorschlag der europäischen und amerikanischen allergologischen Fachgesellschaften (Sampson, Gerth van Wijk et al. 2012) werden darin die während der Nahrungsmittelprovokation beobachteten Symptome und Befunde detailliert erfasst. Dieses generisch verwendbare Instrument bietet damit eine Grundlage für zukünftige Vergleiche verschiedener Forschungsprojekte. Neben der subjektiv gefärbten ärztlichen Einschätzung der Reaktion können daraus unterschiedliche Faldefinitionen abgeleitet werden, die entweder auch die allein von der untersuchten Person berichteten Symptome (Unwohlsein, Jucken) berücksichtigen, oder sich ausschließlich auf die auch für externe Beobachter nachvollziehbaren Befunde beschränken (sichtbare Hautveränderungen, Erbrechen).

Auch retrospektiv können detailliert dokumentierte Untersuchungsbefunde aus Krankenakten oder Studiendaten für entsprechend vielstufige Faldefinitionen verwendet werden. Sie ermöglichen damit eine differenzierte Interpretation beobachteter Unterschiede zwischen zu vergleichenden Gruppen.

Eine besondere Herausforderung ist die Wahl adäquater Endpunkte für randomisierte Interventionsstudien, welche primärpräventive Maßnahmen z. B. gegen Nahrungsmittelallergien untersuchen (Metcalf, Prescott et al. 2013, Palmer, Metcalf et al. 2013, Du Toit, Roberts et al. 2015). Relevant für die teilnehmenden Personen ist die klinisch in Erscheinung tretende allergische Reaktion, welche nur durch eine Provokationstestung bestätigt werden kann. Die Interpretation dieser ist jedoch abhängig von der untersuchenden Person, und ggf. von Einstellung und Wahrnehmung beteiligter Personen, wie z. B. anwesender Eltern. Bei nicht vollständig verblindeten Studien sollten darüber hinaus rein objektive Endpunkte wie Messwerte aus der Labordiagnostik sowie verschiedene auf unterschiedlichen Rohbefunden basierte Faldefinitionen mit berichtet werden (Grabenhenrich 2015).

NUTZEN OBJEKTIVER DIAGNOSTISCHER KRITERIEN

Genau dort, wo auch die ärztliche Einschätzung der Befunde abhängig von der Zugehörigkeit zu nicht-verblindeten Gruppen ist, werden objektive Maße besonders wichtig. Für einen rationalen Einsatz objektiver Parameter ist es jedoch notwendig zu wissen, welche Information diese über den klinisch relevanten Teil einer Erkrankung überhaupt enthalten. Die in (Beyer, Grabenhenrich et al. 2015) vorgestellte Diagnostik-Studie konnte diese Frage z. B. für Protein-spezifische Antikörper bei der Diagnosestellung einer Nahrungsmittelallergie beantworten. Sollen Grenzwerte oder Vorhersagen auch in der individuellen Diagnostik eingesetzt werden, sollten solche Gütekriterien (z. B. Vorhersagewerte, Sensitivität, Spezifität) idealer Weise in pragmatischen Stichproben bestimmt werden, das heißt, aus Studiendaten, welche möglichst unter Alltagsbedingungen gesammelt wurden.

Für die klinische Asthma-Diagnostik wird neben Antikörpern als Hinweis auf eine ursächliche Allergie auch die Funktion der Lunge durch spirometrische Verfahren objektiv erfasst (Patterson and Grammer 2009). Die Bedeutung dieses Messverfahrens ist in der epidemiologischen Forschung umstritten, da zum einen trotz zu erwartender Schwankungen in der Regel nur zu einem Zeitpunkt gemessen wird und neben der Krankheitsschwere auch andere Faktoren wie z. B. der Therapieerfolg das Messergebnis beeinflussen (Grabenhenrich, Hohmann et al. 2013). Bereits gesammelte Studiendaten zu subjektiven Asthma-Definitionen und zur Lungenfunktion könnten ähnlich den oben beschriebenen diagnostischen Studien für die empirische Bestimmung von Gütekriterien verwendet werden. Damit wäre auch eine differenzierte Beurteilung dieses Messverfahrens in der Forschung sowie der klinischen Routine-Diagnostik möglich.

Nicht nur für objektive Daten stellt sich die Frage, welche Informationen mit ihnen tatsächlich über die untersuchte Erkrankung erfasst werden. Auch wenn die in der epidemiologischen Allergieforschung verwendeten Fragebögen durch die ISAAC-Studie (Asher, Keil et al. 1995) und die ECRHS-Studie (Sunyer, Basagana et al. 2000) international etabliert und validiert wurden, ist unklar, wie gut die einzelnen Fragen alle wichtigen Teilaspekte allergischer Erkrankungen wirklich abbilden. Auch dies kann empirisch z. B. durch Interviews oder qualitative Berichte untersucht werden, entweder parallel zu einer Fragebogen-gestützten Untersuchung, oder zurückblickend für Zeiträume, in denen bereits Studiendaten gesammelt wurden.

Sämtliche hier aufgeführten Methoden zur Differenzierung von Falldefinitionen und zur Bestimmung der Gütekriterien unterschiedlicher Messverfahren und Erhebungsinstrumente helfen dabei, ihren Informationsgehalt adäquat zu beschreiben. Mit der Bestimmung ihrer Lage in einem multidimensionalen Krankheitskonzept können später auch unterschiedliche Ansätze fair miteinander verglichen und gegebenenfalls für ihre Unterschiedlichkeit adjustiert werden.

STABILE UNTERTYPEN EINZELN ANALYSIEREN

Bestimmte Ausprägungen einer Erkrankung lassen sich aber auch ohne empirische Verortung von Erhebungsinstrumenten vom klinischen Phänomen her definieren. Dies könnten z. B. besonders schwere Verläufe einer Erkrankung mit klar abgrenzbaren, für die Schwere typische Symptome sein. Für Asthma könnten gut abgrenzbare Subtypen der Erkrankung wie z. B. allergisches Asthma mit Nachweis spezifischer Pollen-Antikörper gezielt untersucht werden. Als empirisches Beispiel wurden in (Grabenhenrich, Hompes et al. 2012, Worm, Moneret-Vautrin et al. 2014) Registerdaten zu schwersten allergischen Reaktionen vorgestellt. Entsprechende Falldefinitionen bilden zwar nur einen Teilaspekt der Erkrankung ab, sind aber weniger abhängig von subjektiven Faktoren, wie der Symptomwahrnehmung oder ärztlicher Einschätzung.

METHODEN ZUR ERFASSUNG VON ALLERGIEN

Die in der vorliegenden Arbeit diskutierte Unsicherheit im Umgang mit subjektiver Beeinflussung der Falldefinitionen trotz vereinheitlichter Untersuchungsmethodik macht deutlich, mit welcher Herausforderung die Allergieforschung konfrontiert ist: rein objektive Verfahren zur Bestimmung der Erkrankungen gibt es nicht, Allergien lassen sich nur durch subjektiv beeinflussbare Methoden adäquat erfassen. Dies spielt in der individuellen Diagnostik nur eine untergeordnete Rolle, in der systematischen Forschung stellt es aber jeden Gruppenvergleich in Frage: entweder es werden hauptsächlich Krankheitskonzepte erfasst, die für die betroffenen Personen allein nicht relevant sind (objektive Kriterien wie Antikörper im Blut), oder die Erfassung der Informationen zur Falldefinition ist abhängig von der Gruppenzugehörigkeit (englisch differential disease misclassification): hier vs. dort, früher vs. heute, exponiert vs. nicht exponiert.

Erkenntnisgewinn durch sogenannte Induktion, dem Schluss von empirisch beobachteten Phänomenen auf allgemeine Grundlagen, sieht aber vor, dass eine Beobachtung nur dann schlüssig begründet werden kann, wenn Alternativerklärungen unwahrscheinlich sind. Die in dieser Arbeit diskutierte Abhängigkeit der Falldefinitionen von subjektiven Faktoren ist nicht als Beweis für eine zeitlich stabile Häufigkeit von Allergien zu werten, sie ist aber eine vernünftige Alternativerklärung, die es in zukünftigen Untersuchungen durch kluge Methodik unwahrscheinlicher zu machen gilt: eine Veränderung der Häufigkeit alleinig selbstberichteter Symptome oder Erkrankungen ist aus Patientenperspektive gerade bei Allergien und deren bevölkerungsbasierter Erforschung notwendig, wird aber immer auch von der Persönlichkeit und dem Erlebensraum der Befragten abhängen. Es bleibt also bisher offen, ob Allergien zunehmen. Eine regelmäßige und saubere Erfassung anaphylaktischer Reaktionen (wie im europaweiten Register) könnte z. B. bei einer beobachteten Zunahme von schweren allergischen Reaktionen und Kompletterfassung in einer Region zuverlässig genug sein, um als indirekter Hinweis auf eine Zunahme von Allergien zu gelten (Grabenhenrich, Hompes et al. 2012, Worm, Moneret-Vautrin et al. 2014).

TEIL 4: ZUSAMMENFASSUNG

Systematische Vergleiche lassen seit Jahrzehnten eine Zunahme der Häufigkeit von allergischen Erkrankungen vermuten. Welcher Anteil dieser beobachteten Veränderung eine Zunahme der tatsächlichen Krankheitshäufigkeit und wie viel lediglich einer gesteigerten Wahrnehmung oder Diagnosestellung zuzuordnen ist, konnte bisher nicht geklärt werden.

Obleich als Kernaufgabe der Epidemiologie lange etabliert, treten auch bei der simplen Beschreibung von Krankheitshäufigkeiten in einer Personengruppe Fehler auf. Wichtigste Voraussetzung für faire Vergleiche von Gruppen ist eine einheitliche Methodik für die Auswahl der zu untersuchenden Personen sowie für die Erfassung der Studiendaten: alle zu vergleichenden Gruppen sollten möglichst die gleichen Erhebungsinstrumente, z. B. Fragebögen verwenden.

Eine besondere Herausforderung der Allergieforschung ist es daher, dass auch die in identischen Fragebögen erfassten Daten in unterschiedlichen Gruppen verschiedene Informationen enthalten können. Je nach Kenntnissen, Bildung oder Symptomwahrnehmung erfassen identische Fragen neben Informationen über die medizinisch-biologische Krankheitsschwere auch individuelle Faktoren der untersuchten Person. Auch bei identischer Studienmethodik ist damit ein Vergleich früher und heute erfasster Häufigkeit allergischer Erkrankungen nicht fair, da sich über die Zeit persönliche Eigenschaften untersuchter Personen systematisch verändert haben können, und damit die Beantwortung sonst wortgleicher Fragen beeinflussen.

Die vorliegende Habilitationsschrift stellt Publikationen vor, welche einen differenzierten Umgang mit subjektiv beeinflussbaren Einzelkriterien und Falldefinitionen empirisch erprobt haben. So können verschiedene Ansätze eine Erkrankung zu definieren innerhalb eines Forschungsprojekts inhaltlich nebeneinander berichtet werden und eher subjektiven oder objektiven Kriterien zugeordnet werden. Mit der Untersuchung rein objektiver Einflussgrößen und rein subjektiver Indikatoren für Persönlichkeitsmerkmale ist es möglich, Falldefinitionen auf einem theoretischen Kontinuum zu verorten. In den beiden in dieser Schrift vorgestellten longitudinalen Untersuchungen der MAS-90-Geburtskohorte wurden jeweils verschiedene Falldefinitionen berichtet und erlaubten so einen direkten Vergleich. Auch die ärztliche Einschätzung ist von persönlichen und professionellen Faktoren wie Berufserfahrung abhängig. Eine systematische und hochauflösende Dokumentation ärztlicher Befunde erlaubt neben der direkten Einschätzung noch während der Analyse die Konstruktion nebeneinander zu berichtender Falldefinitionen. Die in dieser Schrift vorgestellte Auswertung der EuroPrevall-Geburtskohorte lieferte unter Berücksichtigung der detaillierten Befunddokumentation eine faire Grundlage für einen regionalen Vergleich zwischen Studienzentren. Diagnostische Studien liefern darüber hinaus empirische Daten, welche Informationen mit objektiven Maßen aber auch mit subjektiv abhängigen Fragebögen über klinisch relevante Aspekte einer Erkrankung erfasst werden. So konnten in der in dieser Arbeit besprochenen Untersuchung zur Einzelkomponenten-Diagnostik bei Verdacht auf Nahrungsmittelallergie klinisch anwendbare Entscheidungshilfen und Grenzwerte bestimmt

werden. Die gezielte Untersuchung robuster Subtypen einer Erkrankung, wie z. B. besonders schwere Reaktionen, kann ebenfalls validere Vergleichsbedingungen schaffen. Die ersten Untersuchungen aus der Pilotphase des Europäischen Anaphylaxie-Registers trugen wesentlich dazu bei, eine Grundlage für die langzeitliche Beobachtung der Häufigkeit von Allergien zu etablieren.

Bisherige epidemiologische Untersuchungen zur Häufigkeit allergischer Erkrankungen konnten die Frage nach zeitlichen Veränderungen noch nicht robust beantworten. Retrospektive Auswertungen verschiedener Studien und Berücksichtigung verschiedener Fallddefinitionen und Krankheitsschwere in zukünftigen Projekten können aber durch differenzierten Umgang mit subjektiven Kriterien faire Vergleichsbedingungen schaffen.

TEIL 5: LITERATURANGABEN

Anmerkung: Unter www.grabenhenrich.de findet sich eine aktuelle Übersicht wissenschaftlicher Fachartikel des Autors.

- Asher, M. I., U. Keil, H. R. Anderson, R. Beasley, J. Crane, F. Martinez, E. A. Mitchell, N. Pearce, B. Sibbald, A. W. Stewart and et al. (1995). "International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods." *Eur Respir J* **8**(3): 483-491.
- Asher, M. I., S. Montefort, B. Bjorksten, C. K. Lai, D. P. Strachan, S. K. Weiland and H. Williams (2006). "Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys." *Lancet* **368**(9537): 733-743.
- Ben-Shoshan, M., R. S. Kagan, R. Alizadehfar, L. Joseph, E. Turnbull, Y. St Pierre and A. E. Clarke (2009). "Is the prevalence of peanut allergy increasing? A 5-year follow-up study in children in Montreal." *J Allergy Clin Immunol* **123**(4): 783-788.
- Beyer, K., **L. Grabenhenrich**, M. Hartl, A. Beder, B. Kalb, M. Ziegert, A. Finger, N. Harandi, R. Schlags, M. Gappa, L. Puzzo, H. Roblitz, M. Millner-Uhlemann, S. Busing, H. Ott, L. Lange and B. Niggemann (2015). "Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children." *Allergy* **70**(1): 90-98.
- Bjorksten, B., T. Clayton, P. Ellwood, A. Stewart, D. Strachan and I. P. I. S. Group (2008). "Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood." *Pediatr Allergy Immunol* **19**(2): 110-124.
- Bortz, J. and R. Weber (2005). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. Springer-Lehrbuch. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: XV, 882 S.
- Du Toit, G., G. Roberts, P. H. Sayre, H. T. Bahnson, S. Radulovic, A. F. Santos, H. A. Brough, D. Phippard, M. Basting, M. Feeney, V. Turcanu, M. L. Sever, M. Gomez Lorenzo, M. Plaut, G. Lack and L. S. Team (2015). "Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy." *N Engl J Med* **372**(9): 803-813.
- Ellwood, P., M. I. Asher, A. W. Stewart, N. Ait-Khaled, J. Mallol, D. Strachan and I. P. I. T. T. S. Group (2012). "The challenges of replicating the methodology between Phases I and III of the ISAAC programme." *Int J Tuberc Lung Dis* **16**(5): 687-693.
- Feinstein, A. R. (2002). *Principles of Medical Statistics*. Florida, CRC Press LLC.
- Furberg, C. D. and L. M. Friedman (2012). "Approaches to data analyses of clinical trials." *Prog Cardiovasc Dis* **54**(4): 330-334.
- Grabenhenrich, L.**, C. Hohmann, R. Slama, J. Heinrich, M. Wickman, C. Thijs, K. H. Carlsen, K. Carlsen, S. Lau and T. Keil (2013). "Pulmonary Function Tests in European Birth Cohorts." *Curr Respir Med Rev* **9**(1).
- Grabenhenrich, L.**, S. Hompes, H. Gough, F. Rueff, K. Scherer, C. Pfohler, R. Treudler, V. Mahler, T. Hawranek, K. Nemat, A. Koehli, T. Keil and M. Worm (2012). "Implementation of anaphylaxis management guidelines: a register-based study." *PLoS One* **7**(5): e35778.
- Grabenhenrich, L. B.** (2015). "Peanut consumption in infants at risk for peanut allergy." *N Engl J Med* **372**(22): 2163-2164.

- Grabenhenrich, L. B.**, H. Gough, A. Reich, N. Eckers, F. Zepp, O. Nitsche, J. Forster, A. Schuster, D. Schramm, C. P. Bauer, U. Hoffmann, J. Beschorner, P. Wagner, R. Bergmann, K. Bergmann, P. M. Matricardi, U. Wahn, S. Lau and T. Keil (2014). "Early-life determinants of asthma from birth to age 20 years: A German birth cohort study." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **133**(4): 979-+.
- Grabenhenrich, L. B.**, T. Keil, A. Reich, H. Gough, J. Beschorner, U. Hoffmann, C. P. Bauer, J. Forster, A. Schuster, D. Schramm, O. Nitsche, F. Zepp, Y. A. Lee, R. Bergmann, K. Bergmann, U. Wahn and S. Lau (2015). "Prediction and prevention of allergic rhinitis: A birth cohort study of 20 years." *J Allergy Clin Immunol*.
- Gupta, R., A. Sheikh, D. Strachan and H. R. Anderson (2003). "Increasing hospital admissions for systemic allergic disorders in England: analysis of national admissions data." *BMJ* **327**(7424): 1142-1143.
- Gupta, R., A. Sheikh, D. P. Strachan and H. R. Anderson (2007). "Time trends in allergic disorders in the UK." *Thorax* **62**(1): 91-96.
- Maziak, W., T. Behrens, T. M. Brasky, H. Duhme, P. Rzehak, S. K. Weiland and U. Keil (2003). "Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany." *Allergy* **58**(7): 572-579.
- Metcalfe, J., S. L. Prescott and D. J. Palmer (2013). "Randomized controlled trials investigating the role of allergen exposure in food allergy: where are we now?" *Curr Opin Allergy Clin Immunol* **13**(3): 296-305.
- Miettinen, O. S. and I. Karp (2012). *Epidemiological Research: An Introduction*. Dordrecht, Springer.
- Nwaru, B. I., L. Hickstein, S. S. Panesar, A. Muraro, T. Werfel, V. Cardona, A. E. Dubois, S. Halken, K. Hoffmann-Sommergruber, L. K. Poulsen, G. Roberts, R. Van Ree, B. J. Vlieg-Boerstra, A. Sheikh, E. F. Allergy and G. Anaphylaxis Guidelines (2014). "The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis." *Allergy* **69**(1): 62-75.
- Palmer, D. J., J. Metcalfe, M. Makrides, M. S. Gold, P. Quinn, C. E. West, R. Loh and S. L. Prescott (2013). "Early regular egg exposure in infants with eczema: A randomized controlled trial." *J Allergy Clin Immunol* **132**(2): 387-392 e381.
- Panesar, S. S., S. Javad, D. de Silva, B. I. Nwaru, L. Hickstein, A. Muraro, G. Roberts, M. Worm, M. B. Bilo, V. Cardona, A. E. Dubois, A. Dunn Galvin, P. Eigenmann, M. Fernandez-Rivas, S. Halken, G. Lack, B. Niggemann, A. F. Santos, B. J. Vlieg-Boerstra, Z. Q. Zolkipli, A. Sheikh, E. F. Allergy and G. Anaphylaxis (2013). "The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review." *Allergy* **68**(11): 1353-1361.
- Patterson, R. and L. C. Grammer (2009). *Patterson's allergic diseases*. Philadelphia [u.a.], Wolters Kluwer [u.a.].
- Pearce, N., N. Ait-Khaled, R. Beasley, J. Mallol, U. Keil, E. Mitchell and C. Robertson (2007). "Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)." *Thorax* **62**(9): 758-766.
- Pearl, J. (2009). *Causality*. New York, Cambridge University Press.
- Rona, R. J., T. Keil, C. Summers, D. Gislason, L. Zuidmeer, E. Sodergren, S. T. Sigurdardottir, T. Lindner, K. Goldhahn, J. Dahlstrom, D. McBride and C. Madsen (2007). "The prevalence of food allergy: a meta-analysis." *J Allergy Clin Immunol* **120**(3): 638-646.
- Rothman, K. J., S. Greenland and T. L. Lash (2008). *Modern epidemiology*. Philadelphia, Pa. [u.a.], Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins.

- Sampson, H. A., S. Aceves, S. A. Bock, J. James, S. Jones, D. Lang, K. Nadeau, A. Nowak-Wegrzyn, J. Oppenheimer, T. T. Perry, C. Randolph, S. H. Sicherer, R. A. Simon, B. P. Vickery, R. Wood, P. Joint Task Force on Practice, D. Bernstein, J. Blessing-Moore, D. Khan, D. Lang, R. Nicklas, J. Oppenheimer, J. Portnoy, C. Randolph, D. Schuller, S. Spector, S. A. Tilles, D. Wallace, W. Practice Parameter, H. A. Sampson, S. Aceves, S. A. Bock, J. James, S. Jones, D. Lang, K. Nadeau, A. Nowak-Wegrzyn, J. Oppenheimer, T. T. Perry, C. Randolph, S. H. Sicherer, R. A. Simon, B. P. Vickery and R. Wood (2014). "Food allergy: a practice parameter update-2014." *J Allergy Clin Immunol* **134**(5): 1016-1025 e1043.
- Sampson, H. A., R. Gerth van Wijk, C. Bindslev-Jensen, S. Sicherer, S. S. Teuber, A. W. Burks, A. E. Dubois, K. Beyer, P. A. Eigenmann, J. M. Spergel, T. Werfel and V. M. Chinchilli (2012). "Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report." *J Allergy Clin Immunol* **130**(6): 1260-1274.
- Schoemaker, A. A., A. B. Sprickelman, K. E. Grimshaw, G. Roberts, **L. Grabenhenrich**, L. Rosenfeld, S. Siegert, R. Dubakiene, O. Rudzeviciene, M. Reche, A. Fiandor, N. G. Papadopoulos, A. Malamitsi-Puchner, A. Fiocchi, L. Dahdah, S. T. Sigurdardottir, M. Clausen, A. Stanczyk-Przyluska, K. Zeman, E. N. Mills, D. McBride, T. Keil and K. Beyer (2015). "Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children - EuroPrevall birth cohort." *Allergy*.
- Sicherer, S. H., A. Munoz-Furlong, J. H. Godbold and H. A. Sampson (2010). "US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up." *J Allergy Clin Immunol* **125**(6): 1322-1326.
- Sicherer, S. H., A. Munoz-Furlong and H. A. Sampson (2003). "Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study." *J Allergy Clin Immunol* **112**(6): 1203-1207.
- Sunyer, J., X. Basagana, P. Burney and J. M. Anto (2000). "International assessment of the internal consistency of respiratory symptoms. European Community Respiratory Health Study (ECRHS)." *Am J Respir Crit Care Med* **162**(3 Pt 1): 930-935.
- Venter, C., S. Hasan Arshad, J. Grundy, B. Pereira, C. Bernie Clayton, K. Voigt, B. Higgins and T. Dean (2010). "Time trends in the prevalence of peanut allergy: three cohorts of children from the same geographical location in the UK." *Allergy* **65**(1): 103-108.
- Williams, H., A. Stewart, E. von Mutius, W. Cookson, H. R. Anderson, A. International Study of, O. Allergies in Childhood Phase and G. Three Study (2008). "Is eczema really on the increase worldwide?" *J Allergy Clin Immunol* **121**(4): 947-954 e915.
- Worm, M., A. Moneret-Vautrin, K. Scherer, R. Lang, M. Fernandez-Rivas, V. Cardona, M. L. Kowalski, M. Jutel, I. Poziomkowska-Gesicka, N. G. Papadopoulos, K. Beyer, T. Mustakov, G. Christoff, M. B. Bilo, A. Muraro, J. O. Hourihane and **L. B. Grabenhenrich** (2014). "First European data from the network of severe allergic reactions (NORA)." *Allergy* **69**(10): 1397-1404.

GLOSSAR

Adrenalin – körpereigenes Hormon zur Anpassung an Stresssituationen, synthetisch hergestellt zur Behandlung z. B. schwerer allergischer Reaktionen

Anaphylaxie – schwere, potenziell lebensbedrohliche allergische Reaktion, kann Symptome an Haut, Magen-Darm-Trakt, Kreislauf, Atmung oder Nervensystem beinhalten

Antihistaminika – Gruppe von Medikamenten, die gegen Symptome zu starker körpereigener Histamin-Freisetzung eingesetzt werden, z. B. im Rahmen akuter allergischer Reaktionen

Antikörper – körpereigene Proteine, die unerwünschte Strukturen wie Bakterien oder Nahrungsmittelbestandteile binden, um sie für das Abwehrsystem als fremd zu markieren, synonym Immunglobuline

Asthma – chronische Entzündung der Lunge mit Verengung der unteren Atemwege, im Kindesalter häufiger als Folge einer allergischen Reaktion, später auch häufiger ohne allergische Ursache, über die Symptomatik und Pathologie und nicht über gemeinsame Ursache definierte Entität

binär - Zahlensystem zur Basis 2, in der Informationstechnologie vorherrschendes System, häufig fälschlicher Weise zur Beschreibung eines zweistufigen Skalenniveaus (dichotom) verwendet

dichotom – zweistufig, Ausprägungsmöglichkeit/Skalenniveau eines Merkmals, z. B. gesund/krank

Einflussfaktor – Merkmal oder Exposition einer Einzelperson, für die vermutet wird, dass sie kausalen Einfluss auf die Entstehung einer Erkrankung hat, als Risikofaktor schädlichen, als protektiver Faktor schützenden Einfluss

Epidemiologie – medizinisch-wissenschaftliche Forschungsdisziplin, Ziele: Beschreibung der Häufigkeit von Erkrankungen und deren Einflussfaktoren/Determinanten in Gruppen von Personen (deskriptive E.), Beschreibung der Zusammenhänge zwischen Einflussfaktoren und Erkrankungen (analytische E.), Nachbardisziplinen: Medizin, Psychologie, Statistik/Biometrie, Soziologie, Geographie/Demographie

Faldefinition – in der systematischen Forschung verwendete Festlegung, wie aus den erhobenen Rohdaten das Vorliegen einer Erkrankung abgeleitet wird

Gruppe – in der Epidemiologie: eine definierte Auswahl von Personen (Beispiele: Stichprobe, gesamte Population/Grundgesamtheit, Schulklasse)

Heuschnupfen – chronische Entzündung der Nasenschleimhaut, oft begleitend der Bindehaut, als allergische Reaktion auf Allergene in der Luft, z. B. Pollen, synonym allergische Rhinitis/allergischer Schnupfen

Immunglobuline – siehe Antikörper

Instrument – in der systematischen Forschung: Methodik zur Erfassung von Informationen über Personen, z. B. Fragebögen, Interviewtechniken, Messverfahren, bildgebende Verfahren, auch Erhebungsinstrument, Werkzeug

intramuskulär – Gabe eines Medikaments in das Muskelgewebe, langsamere Verteilung im Körper

intravenös – Gabe eines Medikaments direkt in eine Vene, sofortige Verteilung im Körper

konfirmatorisches Testen – statistisch-mathematisches Verfahren zur Abschätzung, wie wahrscheinlich die in einer Studie gesammelten Daten auch zufällig hätten beobachtet werden können, typischer Weise in randomisierten Interventionsstudien

Kortikoide – in der Nebennierenrinde produzierte Hormone zur Regulation des Salz-, Zucker- und Fettstoffwechsels sowie der Geschlechtshormone, synthetisch hergestellt als Medikamente insbesondere gegen Erkrankungen des Immunsystems und Allergien

Nahrungsmittelallergie – allergische Reaktion auf den Verzehr bestimmter Nahrungsmittel(-proteine), vielgestaltiges Symptombild z. B. an Haut, Magen-Darm-Trakt und Atmung, Überbegriff Nahrungsmittel-Überempfindlichkeit umfasst weitere nicht-allergische Reaktionen mit stark überlappendem Symptombild

Neurodermitis – chronische Entzündung mit roter, schuppender, juckender Haut, teilweise als allergische Reaktion, synonym atopisches Ekzem

Operationalisierung – in der systematischen Forschung: Festlegung, was unter einem bestimmten übergeordneten Konzept (z. B. Alter) im Rahmen der Studie verstanden wird (chronologisches/biologisches/gefühltes Alter) und mit welchem Instrument dies erfasst werden kann (Akteneinsicht, Messverfahren, Befragung), notwendiger Schritt in der Studienplanung

Provokation – Methode zur Diagnostik von Nahrungsmittelallergien: Verzehr fraglicher Nahrungsmittel unter ärztlicher Aufsicht mit Dokumentation beobachteter Symptome/Befunde, speziell: doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Nahrungsmittelprovokation, englisch *double blind placebo controlled food challenge* (DBPCFC)

robust – in der Epidemiologie: Ergebnisse, die wenig von der Wahl der Erhebungsinstrumente und der Auswertungsmethode abhängig sind, ähnliche Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse, synonym stabil

Rohdaten – die in systematischen Forschungsprojekten ohne weitere Verarbeitung oder Zusammenfassung gesammelten Daten

Sensitivitätsanalyse – wiederholte Auswertung von Studiendaten unter gezielt von den primären Vorgaben abweichenden Bedingungen, z. B. andere Falldefinitionen, andere Kategorisierungen, andere Modelle

Stichprobe – unter bestimmten Selektionskriterien aus einer größeren Gruppe ausgewählte Teilmenge, an der die eigentlich in der größeren Gruppe durchzuführende Studie exemplarisch durchgeführt wird

systematische Forschung – in dieser Arbeit: vergleichende klinische/epidemiologische Interventions- und Beobachtungsforschung unter klar definierten Studienbedingungen

systematischer Fehler – bei Auswahl der Stichprobe (Selektionsfehler) und Erfassung der Informationen (Informationsfehler) wiederkehrende Abweichung der Messdaten von in der Grundgesamtheit tatsächlich vorhandenen Merkmalsausprägungen, unabhängig von der Stichprobengröße, wird in der Regel nur inhaltlich beurteilt, kann teilweise auch quantifiziert werden, englisch *selection/information bias*

Vollerhebung – Daten werden für alle theoretisch zu untersuchenden Personen erhoben

zufälliger Fehler – Abweichung der Charakteristika einer Stichprobe von denen der zu Grunde liegenden Grundgesamtheit, wird kleiner für größere Stichproben, verschwindet bei Vollerhebungen, wird mit statistischen Test- und Schätzverfahren aus Informationen über die Stichprobe abgeschätzt, synonym Stichprobenfehler, englisch *random error*

DANKSAGUNG

Der Kern epidemiologischer Forschung ist die Ergründung von Ursache-Wirkungs-Beziehungen – mit dem Fokus auf Gesundheitsfragen. Und wer nicht in der Zeit zurückreisen kann um nur mal schnell an einer kleinen Schraube zu drehen, wird nie mit Gewissheit etwas über die Rolle dieser Schraube für den Lauf des Universums – und wohl auch des eigenen Lebens – sagen können. In Biographien ist das so ähnlich: selbst rückblickend bleibt oft verschwommen, warum sich die Dinge so ereignet haben, wie sie sich ereignet haben. Ganz zu schweigen von planender Voraussicht. Dieser Unberechenbarkeit nicht mit Resignation sondern mit Neugier, Vorfreude und einer gewissen Portion Lässigkeit zu begegnen empfahl mir zu Studienzeiten mein Mentor Heinz-Ulrich Nauels bei vermeintlich wegweisenden Entscheidungen. Dieses Nauels-Theorem hat mich nun bis zum heutigen Tag durch ein wunderbares Leben innerhalb und außerhalb der Wissenschaft geführt. Ich lege mich nicht gerne fest wenn es um Kausalität geht, aber den Beginn größerer Gelassenheit für den Lebensentwurf führe ich ohne Zögern auf seinen Einfluss zurück. Ohne einen gelegentlichen Schritt ins Unwägbar wäre übrigens auch diese Arbeit nie entstanden.

In loser Folge. Thomas, mein bester Mentor, ohne den ich das hier alles gar nicht angefangen, geschweige denn zu Ende gebracht hätte. Andreas, mein Lieblings-Forschungs-Buddy, einen braucht man ja, den man mit den ganzen Ideen nerven kann. Steffi und Falk, die mich überhaupt erst in die Epidemiologie gelockt haben. Julia, mit Pflanzen allein im Büro macht das FoRschen einfach keinen Spaß. Andreas Stang, für den Mut zum methodischen Ideal. Kirsten, mit Ehrlichkeit und Neugier – und zum Kabbeln ideal! Ulrich, gut, dass Du damals diese Kohorte begonnen hast, und für die Zuversicht. Bodo, Susanne, Johanna, Valérie und das ganze Kinderklinik-Team, für Einblicke in die echte Arbeit mit gesunden und kranken Kindern. Margitta, für das offene Miteinander, so macht das Forschen Freude. Herr Georg, der mich schon zu Schulzeiten in die Uni geschickt hat. Herrn Huppertz und Herrn Auerswald, für die Erinnerung daran, wie man Kindern in der Klinik begegnen sollte.

Und allen anderen Menschen mit denen ich Leben geteilt habe, dessen Einfluss auf mein Tun und diese Arbeit jedoch nicht so leicht einzugrenzen ist.

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....
Datum

.....
Unterschrift