

GINIplus und LISAplus

Design und ausgewählte Ergebnisse zweier deutscher Geburtskohorten zum natürlichen Verlauf atopischer Erkrankungen sowie deren Determinanten

J. Heinrich¹, I. Brüske¹, C. Cramer², U. Hoffmann³, M. Schnappinger¹, B. Schaaß⁴, A. von Berg⁵, D. Berdel⁵, U. Krämer², I. Lehmann⁶, O. Herbarth⁷, M. Borte⁸, A. Gröbl², C.P. Bauer², C. Beckmann⁴, H. Behrendt⁹, J. Ring¹⁰ und S. Koletzko¹¹

¹Institut für Epidemiologie I, Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg, ²Leibniz-Institut für Umweltmedizinische Forschung (IUF), Düsseldorf, ³Kinderklinik, Technische Universität München, ⁴Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Bad Honnef, ⁵Forschungsinstitut, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Marien-Hospital, Wesel, ⁶Department Expositions- und Epidemiologie, UFZ – Helmholtz Zentrum, Leipzig, ⁷Institut für Umweltmedizin und Hygiene, Medizinische Fakultät, Universität Leipzig, ⁸Kinderklinik, Städtisches Klinikum St. Georg, Leipzig, ⁹Zentrum Allergie und Umwelt (ZAUM), Technische Universität und Helmholtz Zentrum München, ¹⁰Christine Kühne Center of Allergy Research and Education (CK-CARE), Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Technische Universität München, ¹¹Dr. von Hauner'sches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität München

Schlüsselwörter

Allergie – Ost-West-Vergleich – Lebensstil – Umweltfaktoren – Gene – Epidemiologie – Kinder

Key words

allergy – East-West-Germany – lifestyle – environmental factors – genes – epidemiology – children

GINIplus und LISAplus. Design und ausgewählte Ergebnisse zweier deutscher Geburtskohorten zum natürlichen Verlauf atopischer Erkrankungen sowie deren Determinanten

Der Anstieg der Prävalenzen von Asthma, Heuschnupfen und allergischer Sensibilisierung in Westdeutschland während der Zeit der deutschen Teilung und der rasche Anstieg dieser Krankheitshäufigkeit bei ostdeutschen Kindern und Jugendlichen nach der Wiedervereinigung sind untrügliche Zeichen für die herausragende Rolle von lebensstilabhängigen und umweltbezogenen Determinanten der Entwicklung atopischer Erkrankungen. Dabei spielt die perinatale Entwicklungsphase, in der das Immunsystem geprägt wird, vermutlich eine besondere Rolle. Deswegen können potenzielle Determinanten epidemiologisch am besten mittels Geburtskohorten bzw. Schwangerschaftskohorten untersucht werden. Gegenstand dieses Übersichtsartikels ist es, das Design der zwei großen deutschen Geburtskohorten GINIplus und LISAplus zu beschreiben und ausgewählte Ergebnisse zu atopischen Erkrankungen darzustellen. Mit GINIplus und LISAplus wurden Mitte bis Ende der 90er Jahre 5.991 bzw. 3.097 gesunde, reife Neugeborene in München, Wesel, Leipzig und Bad Honnef rekrutiert. Nach 10 Jahren sind noch circa 55% der Kohorte im Langzeitbeobachtungsprogramm eingeschlossen. Im Vordergrund standen bislang Fragen des natürlichen Verlaufs atopischer Erkrankungen sowie lebensstil- und umweltabhängige Faktoren. Darüber hinaus wurden Gene für

atopische Erkrankungen, intermediäre Phänotypen sowie für oxidativen Stress verantwortliche Gene bestimmt und analysiert, ob deren Genvarianten den Einfluss identifizierter Umweltfaktoren modifizieren können. Die bisherigen Ergebnisse der beiden Geburtskohorten GINIplus und LISAplus tragen maßgeblich zu den Kenntnissen über atopische Erkrankungen und deren Determinanten bei.

GINIplus and LISAplus. Design and selected results of two German birth cohorts about natural course of atopic diseases and its determinants

The increasing prevalence of asthma, hay fever and allergic sensitization in Western Germany after division in 1949 and the rapid increase in East German children after re-unification in 1990 are strong indications for the role of life-style and/or environmental factors for development of atopic diseases. Obviously the perinatal period is crucial for priming the immune system. Therefore, explorations of determinants of atopic diseases need pregnancy or birth cohorts as most appropriate epidemiological study designs. This review presents the design and selected results of the two German birth cohorts GINIplus and LISAplus. GINIplus and LISAplus recruited 5.991 and 3.097 healthy, term newborns from Munich, Wesel, Leipzig and Bad Honnef. Approximately 55% could be followed for the first 10 years. We analyzed the natural course of atopic diseases and the role of life-style, environmental and

(4. Entwurf: 09.11.2011)

genetic factors for disease onset, intermediate phenotypes and for genes involved in detoxification and oxidative stress. The results of these two large birth cohorts contributed substantially to the understanding of atopic diseases and its determinants.

Einleitung

Das Auftreten von atopischen Erkrankungen wie Ekzem, Heuschnupfen und Asthma wird seit langem verstanden als die Folge eines komplexen Zusammenspiels von Umweltfaktoren, einer familiären bzw. genetischen Prädisposition und neuerdings auch epigenetischen Phänomenen. Die zweifellos gerechtfertigte große Aufmerksamkeit der Forschung für die genetische Komponente hat die Rolle von Umweltfaktoren, in die lebensstilabhängige Faktoren in einem weiteren Sinne einbezogen werden können, zu Unrecht in den Hintergrund gedrängt.

Die Teilung und Wiedervereinigung Deutschlands sind ein einzigartiges Szenario, um die herausragende Rolle lebensstilabhängiger Faktoren für die Ätiologie allergischer Erkrankungen deutlich werden zu lassen. Anfang der 90er Jahre war die Prävalenz für Asthma, allergische Rhinitis und allergische Sensibilisierungen in Westdeutschland deutlich höher als in Ostdeutschland [1, 2]. Dieser Ost-West-Unterschied bestand vor allem in der Generation der nach 1960 Geborenen, während Erwachsene, die vor dem Jahre 1955 geboren wurden, ähnliche Prävalenzen in Ost- und Westdeutschland aufwiesen [3, 4]. Da die Populationen im Osten und im Westen genetisch vergleichbar sind, wurde für die höhere Prävalenz in Westdeutschland bis dahin der Einfluss „westlichen Lebensstils“ für die Zunahme von allergischen Erkrankungen verantwortlich gemacht [5, 6]. Tatsächlich stieg die Zahl der allergischen Erkrankungen in Ostdeutschland wenige Jahre nach der Wiedervereinigung signifikant an [7, 8]. Ost-West-Unterschiede in der Prävalenz von allergischer Sensibilisierung und Heuschnupfen, die zu Beginn der 90er Jahre beobachtet wurden, zeigten sich bis zum Jahr 2000 zunehmend weniger [9]. Das Nationale Kinder- und Jugendgesundheitsurvey, in das fast 18.000 Kinder und Jugendliche repräsentativ für Deutschland einbezogen werden konnten, hat etwa 15

Jahre nach der deutschen Wiedervereinigung keine Unterschiede mehr zwischen Ost- und Westdeutschland für Asthma, Heuschnupfen und allergische Sensibilisierung finden können [10]. Der „westliche Lebensstil“ beeinflusst verschiedenste Lebensbereiche wie z.B. den Wohnraum (Innenraumbelastung mit Allergenen und Chemikalien, geringer Luftaustausch) und die Wohnumgebung (Luftverschmutzung durch Wohnen an verkehrsreichen Straßen), die Ernährung (Stillen, Beikost Einführung, hypoallergene Nahrung, Fettsäurezusammensetzung in der Nahrung und Antioxidantien), die medizinische Versorgung (Impfverhalten, Zunahme von Kaiserschnittentbindungen, Antibiotika), die Kinderbetreuungssituation (Beginn der Gruppenbetreuung), Reisen (Kontakt mit fremden Allergenen) und die Kinderzahl in der Familie (mehr Infekte durch mehr Geschwister, Ansteckung bei älteren Geschwister). Diese umwelt- und lebensstilabhängigen Faktoren scheinen insbesondere in der peri- und postnatalen Entwicklungsphase während der Prägung des Immunsystems eine besondere Rolle zu spielen [11].

Die beiden großen deutschen Geburtskohorten GINIplus und LISAplus rekrutierten 5.991 bzw. 3.097 Kinder in München, Leipzig, Wesel und Bad Honnef, um verschiedene Einflüsse auf die Entwicklung des Immunsystems und die Entstehung allergischer Erkrankungen zu untersuchen. Das Design dieser Studien und die Zusammenfassung ausgewählter Ergebnisse werden in diesem Artikel vorgestellt.

Design von GINIplus und LISAplus

Beide Studien sind weitgehend identisch im Design. Auf Details wird im Nachfolgenden eingegangen.

GINIplus – The German Infant Study on the Influence of Nutrition Intervention plus Air pollution and Genetics on Allergy Development

Die GINIplus-Studie ist eine prospektive populationsbasierte Geburtskohortenstudie Gesunde, reife Neugeborene deutscher Her-

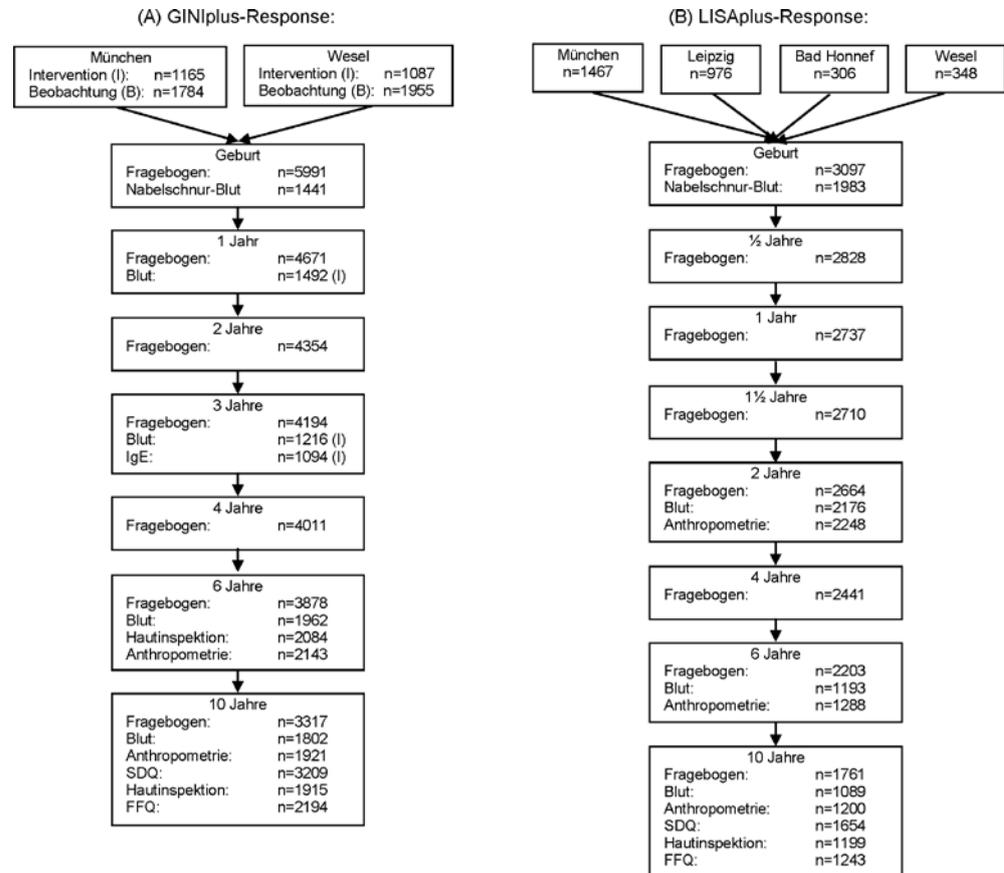


Abb. 1 Untersuchungsablauf und Response für die GINIplus-Studie (A) und die LISApus-Studie (B).

kunft mit einem Geburtsgewicht über 2.500 g wurden vom 01.09.1995 bis 31.10.1997 (München) bzw. bis 30.06.1998 (Wesel) in geburtshilflichen Kliniken in München (10 Kliniken) und Wesel (8 Kliniken) rekrutiert. Ausgeschlossen wurden Neugeborene, deren Mütter an einer chronischen immunologisch-relevanten Erkrankung wie z.B. Diabetes, HIV oder Autoimmunopathien litten oder drogen- bzw. alkoholabhängig waren. Kinder, deren Eltern die deutsche Sprache nicht ausreichend beherrschten, wurden nicht in die Studie einbezogen. Aus logistischen Gründen wurden ferner Neugeborene ausgeschlossen, deren Familien mehr als 50 km vom Stadtzentrum entfernt wohnten oder einen Wegzug von der Studienregion planten. GINIplus besteht aus zwei Studienarmen mit speziellen Zielstellungen: „German Infant Nutritional Intervention Study (GINI-Studie)“ und Nicht-Interventionsstudie. Beide Studienarme sind komplementär und basieren auf identischer Rekrutierung der Neugeborenen in den gleichen Kliniken zur gleichen Zeit.

Der Interventionsarm der GINIplus-Studie wurde als doppelblind randomisierte und plazebo-kontrollierte Studie (DBRCT) mit hydrolisierter Formulanahrung bei familiär belasteten Kindern während der ersten 4 Lebensmonate durchgeführt. Das Design dieses Trials sowie die Ergebnisse werden in einem separaten Beitrag dieses Heftes dargestellt (von Berg et al.). Kinder ohne familiäre Belastung (weder bei Vater, Mutter noch leiblichen Geschwistern) waren Asthma, Heuschnupfen, Ekzem, Nahrungsmittelallergie oder allergisch bedingte Urtikaria bekannt) und jene mit familiärer Belastung, die aber nicht bereit waren, an der Interventionsstudie teilzunehmen oder aus logistischen Gründen nicht für den Interventionsarm rekrutiert werden konnten, wurden in dem Non-Interventional Studienarm weiter beobachtet. Die gesamte GINIplus-Studie besteht aus folgenden Untersuchungsintervallen: Geburt, Jahr 1, 2, 3, 4, 6 und 10 Jahre sowie dem laufenden 15-Jahres-Follow-up (Abb. 1). Von den erfolgreich rekrutierten 5.991 Neugeborenen konnten 3.317 (55,4%) bis zum Alter von

Tab. 1. Untersuchungsspektrum und -instrumente der Geburtskohorten GINIplus und LISAplus.

	Alter in Jahren							
	0	1	2	(3)	4	6	10	15
Fragebögen								
Erkrankungen und Symptome (Allergien)	X	X	X	X	X	X	X	X
Soziale Faktoren	X		X			X	X	X
Impfungen	X	X	X					
Schadstoffexpositionen								
Passivrauchen	X	X	X	X	X	X	X	X
Innenraum	X	X	X	X	X	X	X	X
Außenluft			X			X	X	X
Gesundheitsverhalten								
Physische Aktivitäten						X	X	X
Akzelerometrie								X
Ernährung								
Stillen		X	X					
Itemliste		X	X	X		X		
FFQ							X	X
Psychische Auffälligkeiten								
SDQ							X	X
Depression								X
Kidscreen								X
Medizinische Untersuchungen								
Haut			(X)			(X)	(X)	(X)
Lunge						X	(X)	X
FENO							X	X
Anthropometrie			X			X	X	X
BIA								X
Blutdruck							X	X
Zahngesundheit							(X)	(X)
Blutanalysen								
Gesamt-IgE	(X)	(X)	(X)			X	X	X
Spezif. IgE	(X)	(X)	(X)			X	X	X
IgA	X		(X)					
Virale AK			(X)					
Impf-AK			(X)				X	X
T-Zell-Immunität	(X)		(X)		(X)	(X)		
Lipide							X	X
Entzündungsmarker							X	X
HOMA (Nüchternblut)							(X)	(X)
Fettsäuren	(X)		(X)			(X)	(X)	
Genetische Analysen (Allergien und Determinanten)								
						X		
Exposition								
Luftschadstoffe (LUR-Modelle)	X		X			X	X	X
Lärm	X		X			X	X	X
Medizinische Inanspruchnahme / Kosten								
							X	X

(X): nur in Teilstichproben; FFQ: Food Frequency Questionnaire; SDQ: Strength and Difficulties Questionnaire; FENO: Fraktioniertes exhalierendes NO; BIA: Bioelektrische Impedanzanalyse; AK: Antikörper; HOMA-Index: Homeostasis Model Assessment; LUR: Land use regression model.

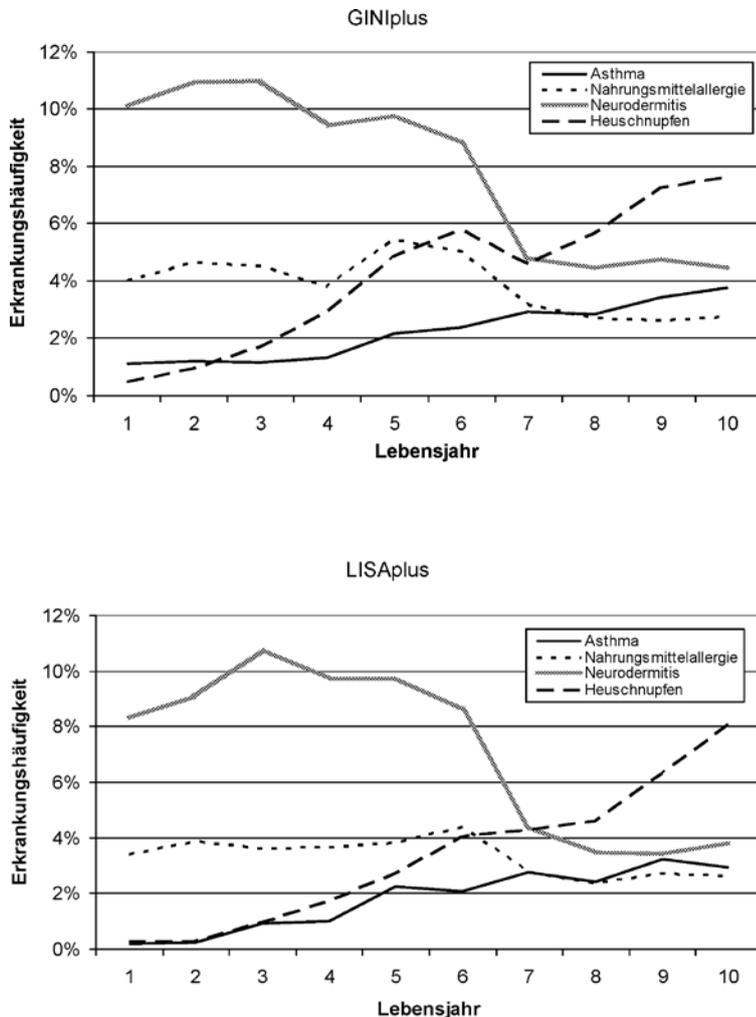


Abb. 2 Altersabhängiger Verlauf von allergischen Erkrankungen während der ersten 10 Lebensjahre von 5.991 bzw. 3.097 Kindern der GINIplus- bzw. LISApplus-Kohorte.

10 Jahren nachverfolgt werden. Das Untersuchungsspektrum in den einzelnen Untersuchungsintervallen ist der Tabelle 1 zu entnehmen. Des Weiteren sind die Untersuchungsmodule des laufenden 15-Jahres-Follow-up detailliert unter folgendem Weblink einzusehen: www.ginistudie.de.

LISApplus – Influence of Life-style factors on Development of the Immune System and Allergies in East and West Germany plus Air Pollution and Genetics on Allergy Development

In die LISApplus-Studie wurden 3.097 gesunde, reife Neugeborene deutscher Her-

kunft mit einem Geburtsgewicht > 2.500 g zwischen dem 01.11.1997 (München, Leipzig, Bad Honnef) bzw. 01.07.1998 (Wesel) und 31.01.1999 rekrutiert. Es galten dieselben Ausschlussgründe wie bei GINIplus. Rekrutiert wurde in allen 4 Leipziger Geburtskliniken (976 Kinder), in 6 Münchner (1.467), 3 Geburtskliniken in Wesel (348) und in einer in Bad Honnef (306), indem alle Mütter der infrage kommenden Neugeborenen persönlich nach der Geburt auf der Wochenstation angesprochen wurden. Insgesamt nahmen etwa 55% der in Frage kommenden Familien teil. Es gab folgende Erhebungsintervalle: Geburt, 3. Monat, ½ Jahr, 1 Jahr, 1 ½, 2, 4, 6 und 10 Jahre. Im Alter von 2, 6 und 10 Jahren wurden die Kinder medizinisch untersucht (Abb. 1).

Von den insgesamt 3.097 rekrutierten Neugeborenen wurden 1.760 (56,8%) Kinder bis zum Alter von 10 Jahren erfolgreich verfolgt.

Das Untersuchungsspektrum ist in der Übersicht in Tabelle 1 dargestellt.

Bei Geburt wurden die Schwangerschaftsanamnese, soziale Faktoren und allergische Vorerkrankungen in der Familie erhoben. Aus dem Nabelschnurblut wurde das Gesamt-Immunglobulin E (IgE) und bei einer Untergruppe zusätzlich die Zytokinproduktion der peripheren T-Lymphozyten als Marker für eine Immunkompetenz bestimmt. Bei 269 Kindern wurde die Belastung mit VOCs (volatile organic compound = flüchtige Kohlenwasserstoffe) in den ersten 4 Lebenswochen und im Alter von 13 Monaten gemessen. Zur Bestimmung der Endotoxin- und Allergenbelastung wurde im Alter von 3 Monaten bei allen Teilnehmern in München und Leipzig eine Staubsammlung in der Wohnung durchgeführt und die Wohnsituation erfasst.

Im ersten Lebensjahr füllten die Eltern monatliche Protokolle über die gesundheitliche Entwicklung und Ernährung ihrer Kinder aus, die durch ausführliche halbjährliche Fragebögen bis zum Alter von 2 Jahren und im Alter von 4, 6 und 10 Jahren ergänzt wurden. In diesen Fragebögen wurden Angaben über verschiedene Expositionsfaktoren zu Wohnraum und Ernährung und zum Kontakt mit Krankheitserregern und Allergenen erhoben. Zudem wurden allergische Erkrankungen und Infektionen erfragt. Bei allen

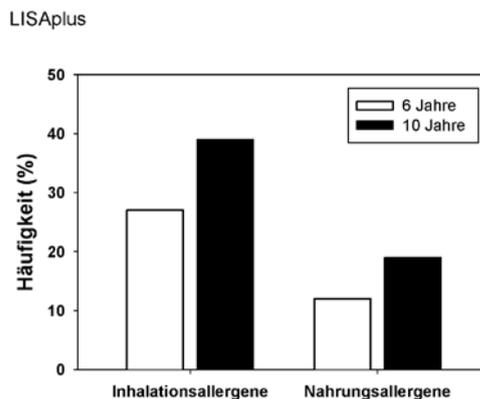
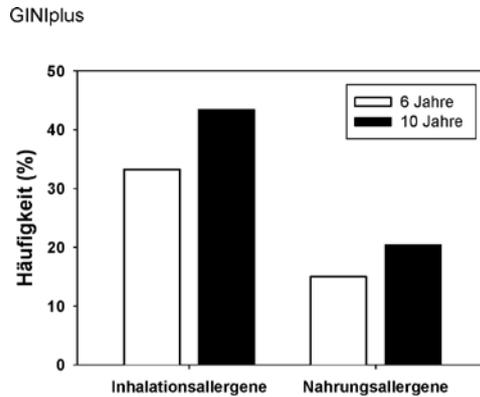


Abb. 3 Altersabhängige Zunahme der allergischen Sensibilisierung vom 6. zum 10. Lebensjahr bei Kindern der GINIplus- und LISApus-Kohorte (RAST-Bestimmung). Inhalationsallergene: Gräser, Birke, Beifuß, Roggen, Cladosporium herbarum, Hausstaubmilbe, Hund und Katzenallergen. Nahrungsmittelallergene: Ei, Kuhmilch, Fisch, Weizen, Erdnuss, Soja.

Teilnehmern wurde im Alter von 2 Jahren eine Blutentnahme zur Bestimmung von spezifischem IgE, IgG-Subklassen, Impfantikörpern und viralen IgG-Antikörpern durchgeführt und bei einer Untergruppe die Zytokinproduktion der peripheren T-Zellen erneut bestimmt. Mit 6 und 10 Jahren wurden die IgE-Bestimmungen wiederholt und Blut für Genanalysen gewonnen. Im Rahmen der 6- und 10-Jahresuntersuchung wurde die Haut begutachtet und bei klinischen Zeichen eines atopischen Ekzems ein Pricktest durchgeführt. Zusätzlich wurde im Alter von 10 Jahren erstmals eine breite Palette inflammatorischer Marker bestimmt.

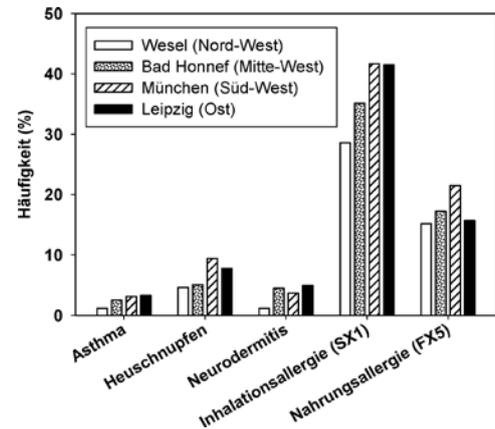


Abb. 4 Regionale Unterschiede in der Häufigkeit atopischer Erkrankungen und der allergischen Sensibilisierung bei Kindern im Alter von 10 Jahren. Ergebnisse der der GINIplus- und LISApus-Studie (zusammengefasst).

Ausgewählte Ergebnisse

Natürlicher Verlauf atopischer Erkrankungen

In der Abbildung 2 sind die Verläufe von Asthma, Nahrungsmittelallergien, Ekzem und Heuschnupfen nach Angaben der Eltern zu ärztlichen Diagnosen dargestellt. Ekzem und Nahrungsmittelallergien nehmen mit zunehmendem Alter ab, während Asthma und Heuschnupfen ansteigen.

Die Abbildung 3 zeigt eine deutliche Zunahme der allergischen Sensibilisierung gegen inhalative Allergene, aber auch gegen Nahrungsmittelallergene vom 6. zum 10. Lebensjahr. Fast die Hälfte aller Kinder reagiert im Alter von 10 Jahren positiv auf Inhalationsallergene.

Regionale Unterschiede bei atopischen Erkrankungen

Die Abbildung 4 zeigt deutliche regionale Unterschiede in der Häufigkeit von Asthma, Heuschnupfen, Ekzem und allergischer Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene (sx1) und Nahrungsmittelallergene (fx5). Alle atopischen Erkrankungen und allergischen Sensibilisierungsraten sind in der vergleichsweise ländlichen Studienregion Wesel niedriger als in den urban geprägten Studienregionen. Vergleiche der beiden Metropolen Leipzig (Ostdeutschland) und

München (Westdeutschland) zeigen im Vergleich zu epidemiologischen Studien Anfang der 1990er Jahre [2] heute keine deutlichen Unterschiede mehr. GINIplus und LISA plus zeigen wie die für Gesamtdeutschland repräsentative Stichprobe des Kinder- und Jugendgesundheits surveys [10] keine Unterschiede zwischen Ost- und Westdeutschland in den Prävalenzen von Asthma, Heuschnupfen und der allergischen Sensibilisierung.

In verschiedenen Studien wurde beobachtet, dass die Prävalenz für Ekzem im Ost-West-Vergleich etwas andere regionale Muster aufweist. Ekzem trat in Ostdeutschland häufiger als in Westdeutschland auf [12, 13, 14]. Dies zeigte sich auch in LISApplus: Bis zum 6. Lebensjahr hatten Kinder aus Leipzig im Vergleich zu Kindern aus Westdeutschland höhere Jahresprävalenzen und kumulative Inzidenzen für ein Ekzem [15]. Unter zahlreichen Risikofaktoren mit regional unterschiedlichen Häufigkeiten konnte ein früher Krippenbesuch (innerhalb der ersten 2 Lebensjahre) als der erklärende Faktor für die Ost-West-Unterschiede identifiziert werden. Ein früher Krippenbesuch war nämlich in Leipzig sehr viel häufiger als in den westdeutschen Studienorten und überdies mit einem häufigeren Ekzem assoziiert. Inwieweit diese Assoziation kausal war, konnte nicht beantwortet werden.

Allergische Sensibilisierung im 1. Lebensjahr ist ein Risikofaktor für das Auftreten von allergischen Erkrankungen im späteren Leben

Im 1. Lebensjahr hatten 10,9% der GINI-Kinder (mit familiärer Belastung) eine allergische Sensibilisierung, d. h. einen positiven IgE-Befund auf ein Inhalations- oder Nahrungsallegen (Milbe, Katze, Lieschgras, Birkenpollen, Kuhmilch, Ei, Soja). Fünf Jahre später hatten diese Kinder häufiger allergische Erkrankungen als ihre 6-jährigen Altersgenossen ohne vorherige Sensibilisierung. So hatten mehr als doppelt so viele Kinder mit einer Sensibilisierung im Alter von einem Jahr ein Ekzem (20,6% zu 9,4%); bei Heuschnupfen waren es ebenfalls mehr als doppelt so viele (15,4% zu 7,3%) und Asthma wurde sogar fast 4-mal mehr bei Kindern mit einer Sensibilisierung im

ersten Lebensjahr diagnostiziert (10,2% zu 2,6%). Bei Ekzem waren es besonders Katzen-, Milch- und Eiallergensensibilisierungen, die mit einem erhöhten Auftreten von Ekzemmanifestationen assoziiert waren. Bei Heuschnupfen und Asthma wurde besonders für eine Gräserpollensensibilisierung eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine spätere Erkrankung festgestellt [16]. Eine gemeinsame Analyse der GINIplus- und LISApplus-Daten zur allergischen Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene in der frühen Kindheit zeigte statistisch signifikant erhöhte Risiken für Asthma und Ekzem während der ersten 10 Lebensjahre [17].

Genetische Untersuchungen

Daten von GINIplus und LISApplus wurden in einer großen internationalen Meta-Studie mit 5.606 Fällen von Ekzemen und 20.565 Kontrollen gemeinsam bevölkerungsbezogen ausgewertet [18]. Diese Studie identifizierte 3 neue Gene (OVOL1, ACTL9, KIF3A), die mit Ekzem assoziiert sind. Diese Gene sind an der Regulation der epidermalen Proliferation und Zelldifferenzierung sowie der Zytokinsekretion beteiligt und weisen damit auf mögliche biologische Mechanismen hin, die zur Entstehung eines Ekzems beitragen.

Eine genetische Variante des High Affinity Rezeptors für IgE (FCER1A) ist deutlich mit dem Gesamt-IgE assoziiert. Im Rahmen von GINIplus und LISApplus fanden wir, dass diese Assoziation mit den IgE sowohl zur Geburt (Nabelschnur-Serum) als auch im Alter von 2 bzw. 3 und 6 Jahren in gleicher Weise auftritt [19]. Offensichtlich wird der IgE-Spiegel von diesen Polymorphismen unabhängig von Umweltexpositionen und Lebensstilfaktoren reguliert.

Entsprechend der „Hygiene-Hypothese“ wurde in vielen Studien zu allergischen Erkrankungen und Sensibilisierungen ein protektiver Effekt älterer Geschwister („Geschwistereffekt“) beobachtet [20]. Die „Hygiene-Hypothese“ interpretiert diese Zusammenhänge als Folge einer höheren Exposition mit viralen und bakteriellen Keimen in der frühen Kindheit und der damit verursachten Beeinflussung der Immunantwort durch Verschiebung der Immunitätslage von TH₂

nach TH₁. Die Datenlage zum „Geschwister-effekt“ auf Ekzem ist dagegen weniger einheitlich [20, 21, 22]. Wir haben in GINIplus und LISAplus geprüft, ob ältere Geschwister einen protektiven Effekt auf die Entwicklung eines Ekzems haben und ob Mutationen im Filaggrin-Gen (FLG), welches von wesentlicher Bedeutung für eine intakte Hautbarriere ist, den „Geschwistereffekt“ modifizieren. Ältere Geschwister hatten keinen protektiven Effekt auf die Entwicklung eines Ekzems. Es zeigte sich im Gegenteil, dass Kinder mit Filaggrin-Mutation ein signifikant höheres Risiko für Ekzem hatten, wenn sie mit älteren Geschwistern zusammen lebten [23].

Einführung von Beikost in Zusammenhang mit dem Auftreten von Ekzem, Asthma, Heuschnupfen und Sensibilisierung im Alter von 6 Jahren

Die WHO empfiehlt ein ausschließliches Stillen in den ersten 6 Lebensmonaten. Ob eine Verlängerung des exklusiven Stillens jenseits des 4. Lebensmonats sinnvoll ist, wird diskutiert. Unsere Studien konnten keinen Nachweis erbringen, dass eine Verzögerung der Beikost Einführung über den 4. Lebensmonat hinaus im Hinblick auf die Allergieprävention einen vorbeugenden Effekt auf das Auftreten von Asthma, Heuschnupfen und Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene hat [24, 25]. Für Ekzem kann ein schützender Einfluss der späteren Einführung von Beikost nicht ausgeschlossen werden. Auch die Art und Vielfalt der Beikost nach dem 6. Monat hatte keinen Effekt [25]. Diese Ergebnisse haben wesentlich zu den vereinfachten neuen Empfehlungen zur Beikost in der S3-Leitlinie Allergieprävention (AWMF Leitlinie) beigetragen [26]. Entscheidend dabei ist, dass die Einführung von Beikost nach vollendetem 4. Lebensmonat unabhängig von der Milchernährung (Muttermilch oder Formula) ist und gleichermaßen für Kinder ohne und mit Allergierisiko gilt, solange keine Anzeichen einer allergischen Erkrankung vorhanden sind.

Weitere Ernährungsfaktoren

Wir haben beobachtet, dass das Risiko für das Auftreten von Ekzem durch Voll-Stillen nicht beeinflusst wird [27]. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass stillende Mütter, deren Kinder Hautsymptome zeigten, ihre Kinder länger voll stillen. Wir können somit sogenannte Reverse-causation-Effekte nicht ausschließen. Stillende Mütter unterschieden sich von nicht-stillenden oder in den ersten 4 Monaten Formula zufütternden Müttern in vielen Faktoren, die für eine Allergieentwicklung relevant sind wie z.B. Wohnsituation, Rauchverhalten, Bildungsgrad, Haustierhaltung und Beikost Einführung. Selbst bei einer prospektiven Kohorte wie sie GINIplus und LISAplus darstellen, ist es methodisch sehr schwer, die Rolle des Stillens für atopische Erkrankungen abschließend zu bewerten. Randomisierte Studien zum Stillen sind aus ethischen Gründen nicht durchzuführen.

Kinder, die hauptsächlich Margarine statt Butter verzehren, haben mit 2 Jahren ein höheres Risiko für ein atopisches Ekzem und allergische Sensibilisierungen. Der Margarineverzehr scheint aber Ausdruck zu sein für ein generell anderes Ernährungsverhalten und andere Lebensstilfaktoren (Haustierhaltung, Rauchen, Sozialstatus), so dass unsicher bleibt, ob Margarineverzehr und die damit einhergehende höhere Zufuhr der Omega-6-Fettsäuren und Linolsäure ursächlich an der Entstehung von allergischen Erkrankungen beteiligt ist [28].

Endotoxinbelastung und die Entwicklung von Ekzem

Endotoxine sind Zellwandbestandteile von gramnegativen Bakterien, die immunstimulierend wirken und inflammatorische Reaktionen auslösen können. Wir haben bei 2.000 Kindern aus Leipzig und München 3 Monate nach der Geburt Endotoxine in Staubproben von der Matratze der Mutter und des Kindes gemessen. Endotoxin- und Allergen-Konzentrationen in der Matratze der Mutter korrelierten mit den Nabelschnur-IgE-Werten. Kinder mit hohem Katzen- und mittlerem Hausstaubmilbenallergengehalt der Matratze zeigten erhöhte Nabelschnur-IgE-Werte, während höhere Endotoxinexpo-

sitionen eher zu einer Verminderung der Gesamt-IgE-Werte im Nabelschnurblut führten [7]. Endotoxine und Allergene beeinflussen also offensichtlich bereits *in utero* das kindliche Immunsystem und die Prägung einer allergischen Reaktionsneigung. Des Weiteren verringerte eine hohe Exposition mit Endotoxinen in den ersten 6 Lebensmonaten das Risiko für ein (unspezifisches) Ekzem, ein Zusammenhang zur atopischen Dermatitis ist bis zum Alter von 2 Jahren nicht nachweisbar. Eine Verlängerung des Beobachtungszeitraums bis zu einem Alter von 6 Jahren zeigte auch keinen Zusammenhang zwischen der Belastung mit Endotoxinen und dem Auftreten von Ekzem [29].

Das Risiko für respiratorische Symptome („wheezing“) ist bis zum Alter von 2 Jahren bei hohen Endotoxinexpositionen erhöht. Dieser Effekt ist auch schon mit 6 Monaten nachweisbar [30, 31].

Hundehaltung und Katzenhaltung

Inwieweit die Vermeidung von Hund- und Katzenhaltung zur Prävention empfohlen werden sollte, wird kontrovers diskutiert. GINIplus- und LISAplus-Daten zeigen, dass Kinder, die mit einem Hund zusammenleben, deutlich weniger anfällig für Allergien sind als ihre Altersgenossen ohne Hund [32]. Ein vermindertes Auftreten wurde für die Pollen- und Inhalationsallergene beobachtet, wohingegen eine Allergie gegen Hundehaare bei vielfachem Kontakt nicht häufiger, aber auch nicht seltener auftritt. Der schützende Effekt beschränkt sich allerdings auf Kinder, die mit einem Hund in einer Wohnung leben. Der regelmäßige Kontakt mit fremden Hunden allein reicht nicht aus. Warum die Hundehaltung in der Familie mit einer Schutzfunktion gegen Allergien einhergeht, lässt sich nicht eindeutig beantworten. Zahlreiche Faktoren könnten dafür verantwortlich sein – eine hundefreundliche Wohnumgebung oder bislang unbekannt Keime, die ein Hund mit sich herumträgt.

Ein systematisches Review, in das auch Ergebnisse von GINIplus und LISAplus eingegangen, zeigt allerdings trotz der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den einzelnen Studien insgesamt weder erniedrigte noch erhöhte Risiken für das Auftreten allergischer Erkrankungen [33].

Schimmelpilze

Verschiedene Querschnittsstudien haben erhöhte Risiken für atopische Erkrankungen zeigen können, wenn die Kinder zuhause mit Schimmelpilzen exponiert waren [34]. Die zeitliche Abfolge der Assoziation zwischen Exposition und dem Auftreten einer allergischen Erkrankung kann allerdings nur mittels prospektiven Längsschnittstudien angemessen untersucht werden. Ein Konsortium Europäischer Geburtskohortenstudien verfolgte das Ziel, die Rolle eines sichtbaren Schimmelpilzbefalls in der Wohnung während der ersten beiden Lebensjahre im Hinblick auf das spätere Auftreten von Asthma, Heuschnupfen und Ekzem genauer zu untersuchen. Hier flossen auch Daten der GINIplus- und LISAplus-Kohorte ein. Insgesamt wurden Daten von 31.742 Kindern aus 8 Europäischen Geburtskohorten ausgewertet. Bei sichtbarem Schimmelpilzbefall in der Wohnung zeigte sich ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Asthma und allergische Rhinitis im Schulkindalter [35].

Straßenverkehr

Eine gemeinsame Analyse von Daten der GINIplus- und LISAplus-Studie von Münchner Studienteilnehmern zeigte einen Zusammenhang zwischen Straßenverkehrsemissionen und asthmatischen bzw. allergischen Erkrankungen sowie der allergischen Sensibilisierung insbesondere gegen Außenluftallergene wie Gräser- und Baumpollen [36]. Mit steigender Feinstaub-Exposition war eine Zunahme von Asthma sowie der Sensibilisierung gegenüber Pollen zu beobachten.

Erhöhte Stickoxid-Exposition war mit der Zunahme von Ekzem verknüpft. Deutlich wird der Zusammenhang besonders bei der Betrachtung von allergischen Erkrankungen und dem Wohnumfeld: Kinder, die weniger als 50 Meter von einer viel befahrenen Hauptstraße entfernt wohnten, hatten im Vergleich zu abgeschiedener wohnenden Altersgenossen ein um bis zu 50% höheres Risiko für Erkrankungen wie Asthma, Heuschnupfen, Ekzem und eine allergische Sensibilisierung. Zuvor konnte in einer Analyse von Daten aus den ersten 2 Lebensjahren bereits ein möglicher Zusammenhang zwi-

schen verkehrsbedingter Luftverschmutzung und Erkrankungen des Atemsystems nachgewiesen werden [36].

Ergebnisse der LISApplus-Studie mit Studienteilnehmern aus Wesel haben gezeigt, dass auch in kleinstädtischen Gebieten (Wesel) eine verkehrsbedingte Luftverschmutzung die Dauer der Ekzemerkrankung verlängern kann. Im Gegensatz zu den Ergebnissen aus dem insgesamt höher belasteten München konnte kein Zusammenhang mit Asthma, Heuschnupfen oder allergischer Sensibilisierung festgestellt werden [37].

Innenraumbelastungen

Im Rahmen der LISApplus-Studie haben wir erstmals einen Hinweis dafür gefunden, dass Renovierungstätigkeiten während der Schwangerschaft die Entwicklung des kindlichen Immunsystems im Mutterleib beeinflussen können. Anhand von Untersuchungen zu Immunparametern im Nabelschnurblut konnte gezeigt werden, dass Neugeborene, deren Eltern in der Schwangerschaft renoviert haben und deren Mütter erhöhten Konzentrationen an flüchtigen organischen Verbindungen (VOC) während der Schwangerschaft ausgesetzt waren, in ihrem Immunsystem funktionelle Veränderungen aufweisen. Diese betreffen insbesondere die T-Lymphozyten. Im Nabelschnurblut dieser Kinder wurden verminderte Anteile von TH₁- und erhöhte Anteile an TH₂-Zellen gefunden [38, 39]. Da verminderte TH₁- und erhöhte TH₂-Zahlen im Nabelschnurblut mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines atopischen Ekzems in den ersten beiden Lebensjahren assoziiert waren [40], kann davon ausgegangen werden, dass Chemikalienbelastungen im Innenraum während der Schwangerschaft ein Risiko für das spätere Auftreten von Allergien beim Kind darstellen.

Hautsymptome während früher Kindheit und Verhaltensauffälligkeiten 10 Jahre später

Mehrere Querschnittsstudien haben eine Assoziation zwischen Ekzem und psychi-

schen Auffälligkeiten gezeigt. Dabei konnte die zeitliche Abfolge nicht geklärt werden. Daten der beiden Geburtskohorten GINIplus und LISApplus gestatten es nun, die Assoziation zwischen Ekzem bzw. Hautsymptomen in der frühen Kindheit (erste 2 Lebensjahre) und dem Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten fast 10 Jahre später zu analysieren [41, 42]. In beiden Studien zeigte sich übereinstimmend ein um etwa 50% erhöhtes Risiko für allgemeine Verhaltensauffälligkeiten und dabei insbesondere für emotionale Probleme, die mit einem standardisiertem Fragebogen (SDQ) erhoben wurden. Besonders interessant war dabei, dass diese Assoziation auch für jene Kinder nachweisbar war, deren Ekzem nach dem 2. Lebensjahr ausgeheilt war. Dabei bleibt offen, ob diese Assoziation als kausal zu interpretieren ist, weil die zu Grunde liegenden biologischen Mechanismen bislang nicht bekannt sind. Derzeit kann nur spekuliert werden, ob psycho-neuro-endokrine Faktoren sowohl für Ekzem als auch für psychische Auffälligkeiten verantwortlich gemacht werden können. Möglicherweise spielen auch Schlafstörungen infolge juckender Hautausschläge und/oder die daraus folgende familiäre Interaktion eine Rolle für die beobachteten Verhaltensauffälligkeiten im späteren Leben. Insofern könnten auch besondere Verhaltensmuster der Eltern, die im Rahmen unserer Studien nicht ermittelt wurden, eine Rolle für die beobachtete Assoziation spielen. Falls der Assoziation zur Schlafqualität ein kausaler Zusammenhang zugrunde liegt, würde eine erfolgreiche Behandlung des atopischen Ekzems in der frühen Kindheit positive Langzeiteffekte auf die seelische Gesundheit der Kinder haben.

Ausblick

Die 15-Jahre-Follow-up-Untersuchungen werden nicht nur den Beobachtungszeitraum verlängern, sondern auch die ausgesprochen interessante Periode vor und in der Pubertät beleuchten. In dieser Periode kehrt sich zum Beispiel die Dominanz des männlichen Geschlechts bei der Asthmahäufigkeit um, was derzeit nicht verstanden ist. Andere potenzielle gesundheitliche Einschränkungen wie zum Beispiel kardiovaskuläre Risiken, metabolische Parameter und die seelische Ge-

sundheit werden bedeutsamer und demzufolge auch stärker im Untersuchungsspektrum berücksichtigt.

Literatur

- [1] Nowak D, Heinrich J, Jörres R, Wassmer G, Berger J, Beck E, Boczor S, Claussen M, Wichmann HE, Magnussen H. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: West and East Germany. *Eur Respir J*. 1996; 9: 2541-2552. doi:10.1183/09031936.96.09122541 PubMed
- [2] von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149: 358-364. PubMed
- [3] Heinrich J, Nowak D, Wassmer G, Jörres R, Wjst M, Berger J, Magnussen H, Wichmann HE. Age-dependent differences in the prevalence of allergic rhinitis and atopic sensitization between an eastern and a western German city. *Allergy*. 1998; 53: 89-93. doi:10.1111/j.1398-9995.1998.tb03779.x PubMed
- [4] Nicolai T, Bellach B, Mutius EV, Thefeld W, Hoffmeister H. Increased prevalence of sensitization against aeroallergens in adults in West compared with East Germany. *Clin Exp Allergy*. 1997; 27: 886-892. doi:10.1111/j.1365-2222.1997.tb01228.x PubMed
- [5] von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109 (Suppl): S525-S532. doi:10.1067/mai.2002.124565 PubMed
- [6] Wichmann HE. Possible explanation for the different trends of asthma and allergy in East and West Germany. *Clin Exp Allergy*. 1996; 26: 621-623. doi:10.1111/j.1365-2222.1996.tb00587.x PubMed
- [7] Heinrich J, Bolte G, Hölscher B, Douwes J, Lehmann I, Fahlbusch B, Bischof W, Weiss M, Borte M, Wichmann HE; LISA Study Group. Allergens and endotoxin on mothers' mattresses and total immunoglobulin E in cord blood of neonates. *Eur Respir J*. 2002; 20: 617-623. doi:10.1183/09031936.02.02322001 PubMed
- [8] von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet*. 1998; 351: 862-866. doi:10.1016/S0140-6736(97)10100-3 PubMed
- [9] Krämer U, Oppermann H, Ranft U, Schäfer T, Ring J, Behrendt H. Differences in allergy trends between East and West Germany and possible explanations. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40: 289-298. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03435.x PubMed
- [10] Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. Allergic diseases. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2007; 50: 701-710. PubMed doi:10.1007/s00103-007-0231-9
- [11] Cramer C, Ranft U, Ring J, Mohrenschrager M, Behrendt H, Oppermann H, Wilhelm M, Kramer U. Allergic sensitization and disease in mother-child pairs from Germany: role of early childhood environment. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007; 143: 282-289. doi:10.1159/000100574 PubMed
- [12] Krämer U, Link E, Oppermann H, Ranft U, Schäfer T, Thriene B, Behrendt H, Ring J. Study- ing school beginners in western and eastern Germany: allergy trends and sensitisations 1991-2000. *Gesundheitswesen*. 2002; 64: 657-663. PubMed
- [13] Schäfer T, Vieluf D, Behrendt H, Krämer U, Ring J. Atopic eczema and other manifestations of atopy: results of a study in East and West Germany. *Allergy*. 1996; 51: 532-539. PubMed
- [14] Weiland SK, von Mutius E, Hirsch T, Duhme H, Fritzsche C, Werner B, Hüsing A, Stender M, Renz H, Leupold W, Keil U. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. *Eur Respir J*. 1999; 14: 862-870. doi:10.1034/j.1399-3003.1999.14d23.x PubMed
- [15] Cramer C, Link E, Bauer CP, Hoffmann U, von Berg A, Lehmann I, Herbarth O, Borte M, Schaaf B, Sausenthaler S, Wichmann HE, Heinrich J, Krämer U; LISAPLUS Study Group. Association between attendance of day care centres and increased prevalence of eczema in the German birth cohort study LISAPLUS. *Allergy*. 2011; 66: 68-75. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02446.x PubMed
- [16] Brockow I, Zutavern A, Hoffmann U, Grübl A, von Berg A, Koletzko S, Filipiak B, Bauer CP, Wichmann HE, Reinhardt D, Berdel D, Krämer U, Heinrich J; GINIplus Study Group. Early allergic sensitizations and their relevance to atopic diseases in children aged 6 years: results of the GINI study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; 19: 180-187. PubMed
- [17] Filipiak-Pittroff B., Schnopp C., Berdel D., Naumann A., Sedlmeier S., Onken A., et al. Predictive value of food sensitization and filaggrin mutations in children with eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Oct 24. [Epub ahead of print].
- [18] Paternoster L, Standl M, Chen CM, Ramasamy A, Bonnelykke K, Duijts L, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2011. In press.
- [19] Chen CM, Weidinger S, Klopp N, Sausenthaler S, Bischof W, Herbarth O, Bauer M, Borte M, Schaaf B, Lehmann I, Behrendt H, Krämer U, Berdel D, von Berg A, Bauer CP, Koletzko S, Illig T, Wichmann HE, Heinrich J; LISA and GINI Study Group. Common variants in FCER1A influence total serum IgE levels from cord blood up to six years of life. *Allergy*. 2009; 64: 1327-1332. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02005.x PubMed
- [20] Karmaus W, Botezcan C. Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. *J Epidemiol Community Health*. 2002; 56: 209-217. doi:10.1136/jech.56.3.209 PubMed
- [21] Benn CS, Melbye M, Wohlfahrt J, Björkstén B, Aaby P. Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. *BMJ*. 2004; 328: 1223. doi:10.1136/bmj.38069.512245.FE PubMed
- [22] Zutavern A, Hirsch T, Leupold W, Weiland S, Keil U, von Mutius E. Atopic dermatitis, extrinsic atopic dermatitis and the hygiene hypothesis: results from a cross-sectional study. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35: 1301-1308. doi:10.1111/j.1365-2222.2005.02350.x PubMed
- [23] Cramer C, Link E., Horster M., Koletzko S., Bauer C.P., Berdel D., et al. Elder siblings enhance the effect of filaggrin mutations on childhood eczema: results from the two birth cohort studies LISAPLUS and GINIplus. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 1254-1260.
- [24] Filipiak B, Zutavern A, Koletzko S, von Berg A, Brockow I, Grübl A, Berdel D, Reinhardt D, Bauer CP, Wichmann HE, Heinrich J; GINI-Group. Solid food introduction in relation to eczema: results

- from a four-year prospective birth cohort study. *J Pediatr.* 2007; *151*: 352-358. doi:10.1016/j.jpeds.2007.05.018 PubMed
- [25] Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, von Berg A, Diez U, Borte M, Kraemer U, Herbarth O, Behrendt H, Wichmann HE, Heinrich J; LISA Study Group. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics.* 2008; *121*: e44-e52. PubMed
- [26] Mucbe-Borowski C., Kopp M., Reese I., Sitter S., Werfel T., Schäfer T. Allergieprävention. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), 2009. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 061/016.
- [27] Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A, Koletzko S, Gruebl A, von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Berdel D, Bauer CP, Reinhardt D, Heinrich J, Wichmann HE; GINI Study Group. Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life – results from the GINI-birth cohort study. *J Pediatr.* 2004; *144*: 602-607. doi:10.1016/j.jpeds.2003.12.029 PubMed
- [28] Sausenthaler S, Kompauer I, Borte M, Herbarth O, Schaaf B, Berg A, Zutavern A, Heinrich J; LISA Study Group. Margarine and butter consumption, eczema and allergic sensitization in children. The LISA birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006; *17*: 85-93. doi:10.1111/j.1399-3038.2005.00366.x PubMed
- [29] Chen CM, Sausenthaler S, Bischof W, Herbarth O, Borte M, Behrendt H, Krämer U, Williams HC, Wichmann HE, Heinrich J; LISA Study Group. Perinatal exposure to endotoxin and the development of eczema during the first 6 years of life. *Clin Exp Dermatol.* 2010; *35*: 238-244. doi:10.1111/j.1365-2230.2009.03460.x PubMed
- [30] Bolte G, Bischof W, Borte M, Lehmann I, Wichmann HE, Heinrich J; LISA Study Group. Early endotoxin exposure and atopy development in infants: results of a birth cohort study. *Clin Exp Allergy.* 2003; *33*: 770-776. doi:10.1046/j.1365-2222.2003.01665.x PubMed
- [31] Gehring U, Bolte G, Borte M, Bischof W, Fahlbusch B, Wichmann HE, Heinrich J; LISA Study Group. Exposure to endotoxin decreases the risk of atopic eczema in infancy: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; *108*: 847-854. doi:10.1067/mai.2001.119026 PubMed
- [32] Chen CM, Morgenstern V, Bischof W, Herbarth O, Borte M, Behrendt H, Krämer U, von Berg A, Berdel D, Bauer CP, Koletzko S, Wichmann HE, Heinrich J, LISA Study Group, GINI Study Group. Dog ownership and contact during childhood and later allergy development. *Eur Respir J.* 2008; *31*: 963-973. doi:10.1183/09031936.00092807 PubMed
- [33] Chen CM, Tischer C, Schnappinger M, Heinrich J. The role of cats and dogs in asthma and allergy – a systematic review. *Int J Hyg Environ Health.* 2010; *213*: 1-31. doi:10.1016/j.ijheh.2009.12.003 PubMed
- [34] Tischer C, Chen CM, Heinrich J. Association between domestic mould and mould components, and asthma and allergy in children: a systematic review. *Eur Respir J.* 2011; *38*: 812-824. doi:10.1183/09031936.00184010 PubMed
- [35] Tischer CG, Hohmann C, Thiering E, Herbarth O, Müller A, Henderson J, Granell R, Fantini MP, Luciano L, Bergström A, Kull I, Link E, von Berg A, Kuehni CE, Strippoli MP, Gehring U, Wijga A, Eller E, Bindslev-Jensen C, Keil T, et al; as part of the ENRIECO consortium. Meta-analysis of mould and dampness exposure on asthma and allergy in eight European birth cohorts: an EN-RIECO initiative. *Allergy.* 2011; *66*: 1570-1579. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02712.x PubMed
- [36] Morgenstern V, Zutavern A, Cyrus J, Brockow I, Koletzko S, Krämer U, Behrendt H, Herbarth O, von Berg A, Bauer CP, Wichmann HE, Heinrich JGINI Study Group; LISA Study Group. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; *177*: 1331-1337. doi:10.1164/rccm.200701-036OC PubMed
- [37] Krämer U, Sugiri D, Ranft U, Krutmann J, von Berg A, Berdel D, Behrendt H, Kuhlbusch T, Hochadel M, Wichmann HE, Heinrich J; GINIplus and LISApplus Study Groups. Eczema, respiratory allergies, and traffic-related air pollution in birth cohorts from small-town areas. *J Dermatol Sci.* 2009; *56*: 99-105. doi:10.1016/j.jderm-sci.2009.07.014 PubMed
- [38] Lehmann I, Thielke A, Rehwagen M, Rolle-Kampczyk U, Schlunk U, Schulz R, Borte M, Diez U, Herbarth O. The influence of maternal exposure to volatile organic compounds on the cytokine secretion profile of neonatal T cells. *Environ Toxicol.* 2002; *17*: 203-210. doi:10.1002/tox.10055 PubMed
- [39] Lehmann I, Thielke A, Weiss M, Schlunk U, Schulz R, Diez U, Sierig G, Emmrich F, Jacob B, Belcredi P, Bolte G, Heinrich J, Herbarth O, Wichmann HE, Borte M. T cell reactivity in neonates from an East and a West German city – results of the LISA study. *Allergy.* 2002; *57*: 129-136. doi:10.1046/j.0105-4538.2002.00001.x PubMed
- [40] Herberth G, Heinrich J, Röder S, Figl A, Weiss M, Diez U, Borte M, Herbarth O, Lehmann I; LISA Study Group. Reduced IFN-gamma- and enhanced IL-4-producing CD4+ cord blood T cells are associated with a higher risk for atopic dermatitis during the first 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; *21* (1-Part-1): 5-13. doi:10.1111/j.1399-3038.2009.00890.x PubMed
- [41] Schmitt J, Apfelbacher C, Chen CM, Romanos M, Sausenthaler S, Koletzko S, Bauer CP, Hoffmann U, Krämer U, Berdel D, von Berg A, Wichmann HE, Heinrich J; GINI plus Study Group. Infant-onset eczema in relation to mental health problems at age 10 years: results from a prospective birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; *125*: 404-410. doi:10.1016/j.jaci.2009.10.055 PubMed
- [42] Schmitt J, Chen CM, Apfelbacher C, Romanos M, Lehmann I, Herbarth O, Schaaf B, Kraemer U, von Berg A, Wichmann HE, Heinrich J; LISApplus Study Group. Infant eczema, infant sleeping problems, and mental health at 10 years of age: the prospective birth cohort study LISApplus. *Allergy.* 2011; *66*: 404-411. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02487.x PubMed

Dr. J. Heinrich
 Institut für Epidemiologie I
 Helmholtz Zentrum München
 Ingolstädter Landstraße 1
 D-85764 Neuherberg
 e-mail: heinrich@helmholtz-muenchen.de