

Aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und  
Gesundheitsökonomie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Hühnereiallergie im Säuglingsalter und  
allergische Multimorbidität in der Adoleszenz:  
Ergebnisse der Geburtskohortenstudien  
EuroPrevall und MAS

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nora Eckers

aus Berlin

Datum der Promotion: 09.12.2016

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>Abstrakt (deutsch)</b> .....	<b>i</b>
<b>Abstract (english)</b> .....	<b>iii</b>
<b>1. Einführung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Hühnereiallergie im Kleinkindalter.....	1
1.2 Frühkindliche Risikofaktoren für Asthma bis zur Adoleszenz.....	1
1.3 Allergische Multimorbiditäten vom Kleinkindalter bis Erwachsenenalter .....	1
<b>2. Zielsetzung</b> .....	<b>3</b>
<b>3. Methodik</b> .....	<b>4</b>
3.1 EuroPrevall .....	4
3.2 MAS .....	5
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>7</b>
4.1 Hühnereiallergie im Kleinkindalter.....	7
4.2 Frühkindliche Risikofaktoren für Asthma bis zur Adoleszenz.....	7
4.3 Allergische Multimorbiditäten vom Kleinkindalter bis Erwachsenenalter .....	8
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>9</b>
5.1 Hühnereiallergie im Kleinkindalter.....	9
5.2 Frühkindliche Risikofaktoren für Asthma bis zur Adoleszenz.....	9
5.3 Allergische Multimorbiditäten vom Kleinkindalter bis Erwachsenenalter .....	10
5.4 Stärken und Schwächen .....	10
5.5 Schlussfolgerung .....	11
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>14</b>
<b>Ausführliche Anteilserklärung</b> .....	<b>15</b>
<b>Publikation 1: Häufigkeit und Verlauf der Hühnereiallergie bei Kleinkindern in Deutschland: die EuroPrevall-Geburtskohortenstudie</b> .....	<b>16</b>
<b>Publikation 2: Early-life determinants of asthma from birth to age 20 year: A German birth cohort study</b> .....	<b>25</b>
<b>Publikation 3: Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis, and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS</b> .....	<b>38</b>
<b>Lebenslauf</b> .....	<b>45</b>
<b>Komplette Publikationsliste</b> .....	<b>47</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>48</b>

## **Abstrakt (deutsch)**

### **Hintergrund**

Methodisch stringente longitudinale Bevölkerungsstudien zur Hühnereiallergie-Inzidenz im Kindesalter, zu frühkindlichen Risikofaktoren für späteres Asthma und zu allergischer Multimorbidität (gemeinsames Auftreten von Asthma, atopischer Dermatitis und/oder allergischer Rhinitis) fehlen.

### **Zielsetzungen**

Ziel der aktuellen Analysen war es, die Hühnereiallergie-Inzidenz im Kleinkindalter, frühkindliche Risikofaktoren für Asthma bis zum 20. Lebensjahr und die Prävalenz allergischer Multimorbiditäten vom Kleinkindalter bis ins Erwachsenenalter zu untersuchen.

### **Methodik**

Für die bevölkerungsbasierte Berliner EuroPrevall-Geburtskohorte wurden 2005-2007 insgesamt 1570 gesunde Neugeborene rekrutiert und deren Eltern nach der Geburt, mit 12, 24 und 30 Monaten interviewt. Bei Verdacht auf nahrungsmittelallergische Reaktionen wurden doppelblinde, placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokationstests durchgeführt.

Die populationsbasierte Multizentrische Allergie-Studie (MAS) rekrutierte 1990 insgesamt 1314 gesunde Neugeborene. Die Nachbeobachtung erfolgte zu 19 Zeitpunkten bis zum 20. Lebensjahr. Asthma wurde definiert als das Vorliegen von mindestens 2 der 3 Kriterien: 1) Giemen/pfeifende Atmung (letzte 12 Monate); 2) Asthma-Medikamente (letzte 12 Monate); 3) Arzt diagnose Asthma, jemals. Allergische Multimorbidität wurde definiert als das gleichzeitige Auftreten von mindestens 2 der 3 allergischen Erkrankungen Asthma, atopische Dermatitis und allergische Rhinitis. Potenzielle Risikofaktoren für die Entstehung von Asthma wurden mittels Cox-Regressions-Modellen untersucht.

### **Ergebnisse**

In der Berliner EuroPrevall-Geburtskohorte ergab sich für Hühnereiallergie eine adjustierte Inzidenz über zwei Jahre von 1,89% [95%-KI, 1,28-2,69], bei der neben den 12 Kindern mit bestätigter Hühnereiallergie mögliche weitere hühnereiallergische Kinder unter Studienabbruchern und Verweigerern des Provokationstests berücksichtigt wurden. Ein Jahr später tolerierten 5 dieser 12 Kinder Hühnerei

wieder, während 3 hühnereiallergisch blieben. Bei 4 Kindern lehnten die Eltern eine erneute Provokation ab.

Asthma war in der MAS-Geburtskohorte bis zum Alter von 20 Jahren seltener bei Probanden, die im Kleinkindalter alle empfohlenen Impfungen erhielten (adjustierte Hazard Ratio (aHR) 0,66 [95%-KI, 0,47-0,95]), während es häufiger auftrat, wenn elterliche Allergien bekannt waren, die Mutter in der Schwangerschaft geraucht hatte (aHR 1,79 [1,20-2,67]), ein früher (vor dem 18. Lebensmonat: aHR 1,79 [1,03-3,10]) oder später Beginn im Kindergarten (nach dem 36. Lebensmonat: aHR 1,64 [0,96-2,79]) angegeben wurde oder erhöhtes Gesamt-Immunglobulin E (IgE) im Nabelschnurblut vorlag (aHR 1,49 [1,12-1,98]). Im Alter von 20 Jahren waren 18,5% [95%-KI, 15,0-22,5] der Studienteilnehmer mit mindestens einem allergischen Elternteil selber von 2 oder 3 allergischen Erkrankungen in den letzten 12 Monaten betroffen; in der Gruppe ohne allergische Eltern dagegen nur 6,3% [95% KI, 8,9-14,8]. Allergische Multimorbiditäten traten im Alter von 20 Jahren bei beiden Geschlechtern ähnlich häufig auf.

### **Schlussfolgerungen**

Die Hälfte der 2% von Hühnereiallergie betroffenen Kleinkindern verliert diese bereits innerhalb eines Jahres wieder. Rauchen in der Schwangerschaft erhöhte das Asthmarisiko der Nachkommen bis ins Erwachsenenalter. Erhielten Kleinkinder die empfohlenen Impfungen hatten sie später seltener Asthma. Allergische Multimorbiditäten nahmen bis ins Erwachsenenalter zu.

## **Abstract (english)**

### **Background**

Methodically stringent population-based studies regarding the incidence of hen's egg allergy in childhood, risk factors for asthma and allergic multimorbidity (coexistence of asthma, eczema and/or allergic rhinitis) from birth to adulthood are lacking.

### **Objective**

The objectives of the current analyses were to examine the incidence of hen's egg allergy (HEA) in infancy, risk factors for asthma up to age 20 years and the prevalence of allergic multimorbidity from infancy up to adulthood.

### **Methods**

1570 healthy newborns were included in the Berlin EuroPrevall birth cohort study (2005-2007); their parents interviewed at birth, 12, 24 and 30 months. When food-allergic reactions were suspected, double-blind placebo-controlled food challenges were performed.

Since 1990, 1314 healthy newborns were followed up to age 20 in the Multicenter Allergy Study (MAS) birth cohort using parent-/self-reported questionnaires and clinical assessments. Definition of asthma: occurrence of at least 2 of the following 3 criteria: 1) wheezing, shortness of breath, dry cough at night (last 12 months); 2) asthma medication (last 12 months); 3) doctor's diagnosed asthma ever. Allergic multimorbidity was defined as the coexistence of 2 or 3 allergic diseases (asthma, eczema, rhinitis). Risk-factors for asthma were examined using Cox regression models.

### **Results**

In the Berlin EuroPrevall birth cohort the adjusted incidence of confirmed HEA was 1.89% [95%-CI, 1.28-2.69]. One year after the diagnosis, 5 of 12 children with confirmed HEA tolerated hen's egg again whereas 3 children remained allergic. The parents of 4 children rejected a re-challenge.

In MAS, asthma incidence was lower – up to age 20 – in participants who received all recommended vaccinations during infancy (adjusted Hazard Ratio (aHR) 0.66 [95% CI, 0.47-0.95]). Asthma incidence was higher in participants with allergic parent(s), mothers who smoked during pregnancy (aHR 1.79 [95% CI, 1.20-2.67]), started day care early (before 18 months: aHR 1.79 [95% CI, 1.03-3.10]) or late (after 36 months:

aHR 1.64 [95% CI, 0.96-2.79]) and had increased total Immunoglobulin E (IgE) in cord blood (aHR 1.49 [95% CI, 1.12-1.98]).

At age 20, 18.5% [95%-CI, 15.0-22.5] of all participants with allergic parent(s) had 2 or 3 allergies (last 12 months) as compared to only 6.3% [95% CI, 8.9-14.8] of those with non-allergic parents.

### **Conclusion**

Half of the 2% of children with HEA tolerated hen's egg again 1 year after diagnosis.

Maternal smoking during pregnancy increased the risk of asthma in children up to adulthood. Receiving the recommended vaccinations in early childhood might prevent the development of asthma. The prevalence of allergic multimorbidity increased up to adulthood.

# 1. Einleitung

## 1.1 Hühnereiallergie im Kleinkindalter (*Publikation 1*)

Allergien gegen Hühnerei und Kuhmilch können bereits in früher Kindheit auftreten. In bevölkerungsbasierten Studien wie auch im medizinischen Alltag werden häufig weniger valide diagnostische Verfahren wie Fragebögen oder Sensibilisierungsparameter (allergenspezifisches Immunglobulin E, Haut-Prick-Test) zur Diagnosestellung genutzt. Dies führt zu einer starken Heterogenität der Häufigkeitsangaben von Hühnereiallergie. Noch viel zu selten findet der aktuelle diagnostische Goldstandard, die doppelblinde, placebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation (englisch: double-blind, placebo-controlled food challenge, DBPCFC), in epidemiologischen Studien Anwendung, um eine Nahrungsmittelallergie auszuschließen oder zu bestätigen (1). Die tatsächliche Prävalenz und der Verlauf der Hühnereiallergie sind daher noch weitestgehend unklar (11).

## 1.2 Frühkindliche Risikofaktoren für Asthma bis zur Adoleszenz (*Publikation 2*)

In Deutschland und anderen Industriestaaten zählen Allergien wie Asthma zu den häufigsten chronischen Erkrankungen bei Kindern. Nach wie vor gibt es nur wenige oder gar keine kausalen Therapieansätze, sodass die Untersuchung von prä-, peri- und postnatalen Einflussfaktoren grundlegend für die Entwicklung von wirksamen Präventionsstrategien ist. Sowohl eine positive Familienanamnese (genetische Veranlagung) als auch eine frühkindliche Sensibilisierung gegen Allergene (u.a. Hühnerei) zeigen ein erhöhtes Risiko, in der Kindheit an Asthma zu erkranken (2). Inwieweit Stillen, Impfungen, Rauchen in der Schwangerschaft oder andere prä-, peri- und postnatale Faktoren mit der Entstehung von Asthma assoziiert sind, ist bisher meist nur bis zum frühen Schulalter untersucht worden (3-5). Longitudinale Analysen aus prospektiven Studien bis ins Erwachsenenalter fehlen, sind jedoch zur Entwicklung besserer Präventionsstrategien dringend notwendig (12).

## 1.3 Allergische Multimorbiditäten vom Kleinkindalter bis Erwachsenenalter (*Publikation 3*)

Bisherige longitudinale Geburtskohorten befassten sich fast ausschließlich mit der Häufigkeit und dem frühen Verlauf von einzelnen allergischen Erkrankungen

(Asthma, atopische Dermatitis, allergische Rhinitis), jedoch nur wenige mit dem gemeinsamen Auftreten dieser Erkrankungen. In Schweden konnte in der BAMSE-Kohorte gezeigt werden, dass die Multimorbidität von allergischen Erkrankungen häufiger bei Schulkindern als bei Kleinkindern auftrat (6). Auf einen gemeinsamen Mechanismus von allergischen Erkrankungen weisen Untersuchungen des europäischen MeDALL Projekts hin, die bei Kindern im Alter von 4 und 8 Jahren zeigten, dass Asthma, atopische Dermatitis und allergische Rhinitis häufig zusammen auftraten (7). Bevölkerungsbasierte Studien, die den Verlauf von allergischen Multimorbiditäten über das 12. Lebensjahr hinaus untersuchen, fehlen (13).

## **2. Zielsetzung**

Die Zielsetzungen der vorliegenden Arbeiten beinhalteten die Untersuchung der Häufigkeit und des Verlaufs der Hühnereiallergie im frühen Kindesalter durch Anwendung des bestmöglichen diagnostischen Verfahrens (DBPCFC) in der Berliner EuroPrevall-Geburtskohortenstudie (11). Außerdem sollten auf Basis der deutschen Multizentrischen Allergie-Studie von 1990 (MAS) mit 20 Jahren Nachbeobachtungszeit mögliche frühkindliche Risikofaktoren für Asthma sowie die Prävalenz allergischer Multimorbiditäten bis zum 20. Lebensjahr (stratifiziert nach Geschlecht und elterlichem Allergiestatus) bestimmt werden (12, 13).

### **3. Methodik**

#### **3.1 EuroPrevall (*Publikation 1*)**

##### Studiendesign und Follow-up

Die bevölkerungsbasierte prospektive multizentrische Geburtskohortenstudie zum Thema Nahrungsmittelallergien bei Kindern in Europa wurde im Jahr 2005 im Rahmen des EU-geförderten EuroPrevall-Projektes in 9 Ländern gestartet. In der Zeit von 2005 bis 2008 wurden europaweit 12.049 gesunde Neugeborene rekrutiert, davon 1.570 gesunde Säuglinge in der Charité sowie 3 weiteren Berliner akademischen Lehrkrankenhäusern. Nach der Basiserhebung zur Geburt erfolgte im Alter von 12, 24 und 30 Monaten ein telefonisches Interview, in dem anhand von standardisierten Fragebögen umfassende Informationen zu Lebensgewohnheiten, soziodemographischen Aspekten, Nahrungsaufnahme und weiteren Faktoren gesammelt wurden. Zusätzlich wurden die Eltern nach 3, 6 und 18 Lebensmonaten ihres Kindes daran erinnert, bei Auftreten von auffälligen Symptomen nach Nahrungsmittelverzehr das Studienzentrum zu informieren und gegebenenfalls aufzusuchen. Die ausführliche Methodik und die Charakteristika der teilnehmenden Familien der Geburtskohorte sind bereits publiziert (8, 9, 11).

##### Diagnostik Hühnereiallergie

Im Studienzentrum wurde anhand einer detaillierten Krankengeschichte, körperlichen Untersuchung, Beurteilung der Schwere einer möglicherweise vorliegenden atopischen Dermatitis (SCORAD-Fragebogen, SCORing Atopic Dermatitis) und allergen-spezifischen IgE-Messung von geschulten Ärztinnen und Ärzten die Entscheidung getroffen, einen doppelblinden, placebokontrollierten Nahrungsmittelprovokationstest (DBPCFC) durchzuführen, um den Verdacht einer Hühnereiallergie zu bestätigen oder zu widerlegen. Gleichzeitig wurden gesunde altersgematchte Kontrollkinder eingeladen und gleichermaßen untersucht. Auf Basis standardisierter Protokolle wurde unter ärztlicher Aufsicht eine DBPCFC durchgeführt. Auftretende Symptome wurden bis 48h nach der Challenge dokumentiert und geschulte Ärzte werteten in Zusammenschau der objektiven oder wiederholt subjektiven Symptome die DBPCFC als positiv oder negativ. Bei positiver Testung erfolgte eine erneute DBPCFC nach 12 Monaten, um die Toleranz oder das Weiterbestehen allergischer Reaktionen gegen Hühnerei zu überprüfen (8, 11).

### Statistische Methoden

Die Analysen für Publikation 1 wurden mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics Version 19.0 durchgeführt. Zusätzlich zur rohen Inzidenz wurde die auf Personenmonaten basierende 2-Jahres-Inzidenzrate für Hühnereiallergie analysiert. Eine für fehlende Angaben korrigierte Inzidenz basiert auf der Annahme einer gleichmäßigen Verteilung von hühnereiallergischen Kindern sowohl in der Gruppe der provozierten Kinder als auch der Gruppe der Eltern, die aufwändige DBPCFC für ihre Kinder ablehnten. Zur Beurteilung der Präzision der Punktschätzer wurden 95%-Konfidenzintervalle (KI, Clopper-Pearson) angegeben (11).

### **3.2 MAS (Publikationen 2 + 3)**

#### Studiendesign und Follow-up

In die prospektive multizentrische MAS-Geburtskohortenstudie wurden 1.314 Neugeborene des Geburtsjahrganges 1990 in 6 deutschen Universitätskliniken eingeschlossen und über 20 Jahre nachbeobachtet. Die Studienpopulation setzte sich zu 38% aus „high-risk“ Kindern mit einem familiär erhöhten Allergierisiko (oder einem erhöhten Gesamtimmunglobulin E  $\geq 0,9\text{kU/l}$  im Nabelschnurblut) und zu 62% aus „low-risk“ Kindern mit niedrigerem Allergierisiko zusammen. Über 20 Jahre erfolgten 19 Nachbeobachtungen - mit 1, 3, 6, 12, 18, 24 Monaten, danach jährlich bis zum 13. Lebensjahr und schlussendlich mit 15 und 20 Jahren. Hierbei wurden Interviews persönlich, per Telefon und zuletzt auch webbasiert mit den Eltern (im Teenageralter zusätzlich auch den Kindern) bzw. nur noch mit den 20-jährigen Studienteilnehmern selbst durchgeführt und nach Lebensstil, Ernährung, Umweltbelastungen und Symptomen möglicher allergischer Erkrankungen gefragt. Die Befragung erfolgte u.a. anhand standardisierter und validierter ISAAC-Fragebögen (10). An 7 Nachuntersuchungszeitpunkten wurden Blutproben entnommen, um spezifische Antikörper gegen Nahrungsmittel- und Aero-Allergene im Serum zu bestimmen (IgE) (12, 13).

#### Outcomebestimmung

In den Analysen der Publikationen 2 und 3 wurden primär folgende Outcome-Definitionen verwendet:

Für Asthma mussten zwei der drei folgenden Kriterien zutreffen: 1) ärztlich diagnostiziertes Asthma; 2) Einnahme von Asthmamedikamenten in den letzten 12 Monaten; 3) Asthmasymptome in den letzten 12 Monaten wie Luftnot, Giemen, Husten (12, 13).

Eine allergische Rhinitis bestand bei einer in den letzten 12 Monaten aufgetretenen laufenden, juckenden oder verstopften Nase oder Niesanfällen ohne gleichzeitige Erkältung (12, 13).

Die atopische Dermatitis wurde definiert als persistierender juckender Hautauschlag über mindestens 6 Monate in einem der folgenden Bereiche: Ellenbeuge, Kniekehle, Handgelenk, Fußknöchel, Hals oder Gesicht innerhalb der letzten 12 Monate (12, 13).

Definitionsgemäß bestand eine allergische Komorbidität bei gleichzeitigem Auftreten von 2 der 3 hier aufgeführten allergischen Erkrankungen (13).

#### Statistische Methoden

Der Zusammenhang zwischen frühkindlichen Risikofaktoren wie Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel- oder Aero-Allergene in den ersten 3 Lebensjahren, elterlichen Allergien, soziodemografischen und medizinischen Parametern und dem erstmaligen Auftreten von Asthma wurde mit auf Time-to-Event-Analysen (Cox proportional, continuous time, hazards models) basierten rohen und adjustierten Hazard Ratios (HRs) evaluiert (12). Die Häufigkeit der 3 wichtigsten Allergien und ihre Überschneidungen wurden mit Venn-Diagrammen für unterschiedliche Zeitpunkte über 20 Jahre dargestellt. Dabei wurde für elterlichen Allergiestatus (mind. ein versus kein Elternteil allergisch) und Geschlecht der Studienteilnehmer stratifiziert (13). Verwendet wurde in beiden Publikationen das Statistikprogramm SAS Version 9.3 (12, 13).

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Hühnereiallergie im Kleinkindalter

Von 1570 Kindern wurden 209 symptomatische Kinder im Studienzentrum untersucht, dabei wurden 1321 Kinder (84,1 %) bis zum 24. Lebensmonat nachbeobachtet. Insgesamt erfüllten 33 Kinder die Einschlusskriterien für die DBPCFC mit Hühnerei. Mittels doppelblinder, placebokontrollierter Nahrungsmittelprovokationstests wurde bei 12 Kindern (8 Jungen und 4 Mädchen) eine Hühnereiallergie nachgewiesen, was einer rohen Inzidenz von 0,76% [95% KI, 0,40-1,33] entsprach. Nach Berücksichtigung möglicher weiterer Fälle unter Studienabbruchern und Verweigerern des Provokationstests errechnete sich eine adjustierte Inzidenz von 1,89% [95% KI, 1,28-2,69] für die ersten 2 Lebensjahre (11). Alle 12 Kinder mit nachgewiesener Hühnereiallergie waren gegen Hühnerei sensibilisiert (spezifische IgE-Werte  $\geq 0,35$  kU/l), 10 davon bereits vor dem ersten Lebensjahr. Bei erneuter Provokationstestung nach circa einem Jahr tolerierten 5 der 12 Kinder Hühnerei wieder, 3 blieben allergisch und bei 4 Kindern war keine Aussage zum Verlauf der Hühnereiallergie zu treffen, da die Eltern eine erneute Provokation ablehnten (11).

Zu den potenziellen Risikofaktoren für eine Hühnereiallergie im Kleinkindalter zählten neben dem männlichen Geschlecht ein positiver elterlicher Allergiestatus (Asthma, allergische Rhinitis oder atopische Dermatitis) sowie möglicherweise auch die Antibiotikaeinnahme während der Schwangerschaft (11).

### 4.2 Frühkindliche Risikofaktoren für Asthma bis zur Adoleszenz

Die Teilnahmequote der MAS-Geburtskohorte betrug nach 20 Jahren 71,6% (n=942). 218 Probanden erfüllten zu mindestens einem Zeitpunkt die Kriterien für Asthma (12).

Neben der familiären Vorbelastung waren die wichtigsten frühkindlichen Hauptrisikofaktoren für Asthma fehlende empfohlene Impfungen gegen Masern, Mumps, Röteln (MMR) u.a., ein früher (vor dem 18. Lebensmonat: adjustierte Hazard Ratio (aHR) 1,79 [95% KI, 1,03-3,10]) oder später Beginn im Kindergarten (nach dem 36. Lebensmonat: aHR 1,64 [95% KI, 0,96-2,79]) und eine in der Schwangerschaft rauchende Mutter (aHR 1,79 [95% KI, 1,20-2,67]). Außerdem waren ein erhöhtes Gesamt-Immunglobulin E (IgE) im Nabelschnurblut (aHR 1,49 [95% KI, 1,12-1,98])

und spezifische IgE-Antikörper (im Serum) gegen Nahrungsmittel- und/oder inhalative Proteine in den ersten 3 Lebensjahren mit späterem Asthma assoziiert (12).

#### **4.3 Allergische Multimorbiditäten vom Kleinkindalter bis Erwachsenenalter**

Die Teilnahmequote der MAS-Geburtskohorte betrug nach 20 Jahren 71,6% (n=942). Allergische Multimorbiditäten nahmen kontinuierlich bis ins Erwachsenenalter zu (13).

Mit 20 Jahren waren 18,5% [95% KI, 15,0-22,5] der Studienteilnehmer mit allergischen Eltern („high-risk Gruppe“) von 2 oder 3 allergischen Erkrankungen betroffen; in der Kontrollgruppe („low-risk Gruppe“) betraf es nur 6,3% [95% KI, 8,9-14,8] der Teilnehmer. 20-jährige Frauen und Männer hatten ähnlich häufig gleichzeitig bestehende allergische Krankheiten (12,7% [95% KI, 9,7-16,2] vs. 11,6% [95% KI, 8,9-14,8]) (13).

Vom Schulalter bis ins Erwachsenenalter trat Asthma häufiger mit einer allergischen Rhinitis und/oder atopischen Dermatitis auf als ohne diese allergischen Multimorbiditäten. Die atopische Dermatitis dagegen trat zu allen Alterszeitpunkten häufiger ohne als mit allergischen Multimorbiditäten auf und zeigte nach relativ ausgeglichenem Geschlechterverhältnis bis zum 15. Lebensjahr im Erwachsenenalter bei Frauen eine doppelt so hohe Prävalenz wie bei Männern (13).

## **5. Diskussion**

### **5.1 Hühnereiallergie im Kleinkindalter**

Die durch DBPCFC bestätigte und für fehlende Angaben korrigierte Inzidenz für Hühnereiallergie lag in den ersten zwei Lebensjahren bei knapp 2%. Alle Kinder mit bestätigter Hühnereiallergie waren sensibilisiert gegenüber Hühnereiprotein und fast die Hälfte der hühnereiallergischen Kinder tolerierte Hühnerei bereits ein Jahr nach Diagnosestellung wieder bei einer erneuten Nahrungsmittelprovokationstestung. Diese eher geringe Häufigkeit deutete sich in 2 früheren methodisch jedoch weniger stringenten Untersuchungen aus Nordeuropa bereits an (14, 15). Die relativ kurzfristige Toleranzentwicklung bei circa jedem zweiten von Hühnereiallergie betroffenen Kleinkind konnte erstmals in einer Bevölkerungsstudie unter Einsatz konsequenter DBPCFC nachgewiesen werden (16). Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass - um unnötige elterliche Sorgen und daraus folgende Ernährungseinschränkungen zu vermeiden - der Zeitpunkt der gesicherten Diagnostik einer Hühnereiallergie als auch die Notwendigkeit der zeitnahen Untersuchung einer möglichen Toleranzentwicklung von großer Bedeutung sind (11).

### **5.2 Frühkindliche Risikofaktoren für Asthma bis zur Adoleszenz**

Über die 20 Jahre Beobachtungszeit bestand seit der Geburt ein erhöhtes Asthmarisiko nicht nur für Teilnehmer, deren Eltern schon Asthma oder allergische Rhinitis hatten, sondern auch insbesondere für diejenigen, die einen erhöhten IgE-Wert im Nabelschnurblut aufwiesen, was die Ergebnisse einer finnischen Geburtskohorte bestätigte (12, 17).

Ein geringeres Asthmarisiko im Alter von 5 Jahren bei gegen Masern-Mumps-Röteln geimpften Kindern konnte bereits in früheren Analysen der MAS-Kohorte gezeigt werden (18). Interessanterweise fand sich dieser Zusammenhang zwischen Impfungen und einem niedrigeren Risiko für Asthma, insbesondere allergischem Asthma in den vorliegenden Analysen bis ins junge Erwachsenenalter (12).

Ebenso konnte der schädliche Effekt des Rauchens in der Schwangerschaft in Bezug auf die Asthmaentstehung erstmals in einer Geburtskohorte bis zum Alter von 20 Jahren nachgewiesen werden (12).

### **5.3 Allergische Multimorbiditäten vom Kleinkindalter bis Erwachsenenalter**

Teilnehmer mit 1 oder 2 allergischen Eltern waren mit 20 Jahren dreimal häufiger von allergischer Multimorbidität betroffen als solche ohne allergische Eltern, wohingegen das Geschlecht der Studienteilnehmer keinen wesentlichen Einfluss auf die Prävalenz gleichzeitig auftretender Allergien hatte. Diese Ergebnisse bestätigten ähnliche Resultate bis zum Alter von 12 Jahren in der schwedischen Geburtskohortenstudie BAMSE (6, 13).

Bei 20-jährigen Frauen trat die atopische Dermatitis mit doppelt so hoher Prävalenz wie bei Männern auf, obwohl das Geschlechterverhältnis in den Jahren zuvor eher ausgeglichen war. Die Ergebnisse einer britischen Kohorte deuteten darauf hin, dass diese unterschiedliche Geschlechterverteilung im Erwachsenenalter stärker durch eine höhere Remissionsrate bei betroffenen männlichen Teenagern als durch eine Zunahme der Prävalenz bei weiblichen Teenagern hervorgerufen sei (13, 19).

Geschlechterunterschiede, die für einzelne Allergien häufiger beschrieben wurden (20), scheinen bei allergischer Multimorbidität kaum eine Rolle zu spielen (13).

### **5.4 Stärken und Schwächen**

Die EuroPrevall Geburtskohortenstudie ist in ihrer Größe mit über 12.000 rekrutierten Neugeborenen und deren Familien aus 9 europäischen Ländern aller wichtigen klimatischen Regionen als auch in ihrem standardisierten diagnostischen Vorgehen inklusive DBPCFC weltweit einzigartig. Dennoch sind einige Schwächen der Studie zu berücksichtigen, die zu einer Über- oder Unterschätzung der Inzidenz von Hühnerei geführt haben könnten. Die Abklärung einer Nahrungsmittelallergie durch eine DBPCFC erfolgte nur bei symptomatischen Kindern, so dass bei Kindern mit unspezifischen oder schwachen Symptomen trotz möglicher Sensibilisierung keine Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) durchgeführt wurde. Zudem tolerierten einige Kinder Hühnerei zum Zeitpunkt der DBPCFC möglicherweise bereits wieder, falls es bei ihnen zu einer relativ schnellen Toleranzentwicklung kam. Die adjustierte Inzidenzschätzung sollte mögliche nicht erfasste Fälle berücksichtigen. Sie basiert zudem auf der Annahme der gleichmäßigen Verteilung von hühnereiallergischen Kindern sowohl in der Gruppe der provozierten Kinder als auch in der Gruppe der Eltern, die aufwändige DBPCFC für ihre Kinder ablehnten (11).

Die Anwendung stringenter epidemiologischer Definitionen allergischer Erkrankungen war die Grundlage der MAS-Geburtskohortenstudie. Darüber hinaus

konnten über einen Beobachtungszeitraum von 20 Jahren und in 19 Follow-up-Untersuchungen umfassende Informationen in engen zeitlichen Abständen gesammelt werden, was auch komplexere Analysen („Time-to-Event“-Analyse) ermöglichte. Wie in anderen Langzeitstudien kam es jedoch auch in der MAS-Kohorte zu so genanntem Loss-to-follow-up, welches jedoch bei einer Teilnahmequote von 72% (der rekrutierten Neugeborenen) nach 20 Jahren aufgrund einer guten Kohortenpflege doch relativ moderat ausfiel. Die MAS-Kohorte war durch vermehrte Rekrutierung von Kindern mit allergischen Eltern bewusst risikoreicher, um die Evaluation von potenziellen Risiko- und protektiven Faktoren gezielt zu stärken. Aussagen zur Generalisierbarkeit der Prävalenzen sind daher nur eingeschränkt (z.B. durch Stratifizierung oder Adjustierung) möglich (12, 13).

## **5.5 Schlussfolgerungen**

Die Hälfte der 2% von Hühnereiallergie betroffenen Kleinkindern verliert diese bereits innerhalb eines Jahres wieder. Durch die kurze Beobachtungszeit von 2 Jahren sowie der relativ geringen Fallzahl an hühnereiallergischen Kindern in der Berliner Kohorte konnten keine validen Analysen von Risiko- und protektiven Faktoren durchgeführt werden. Hierfür sollten mit der Auswertung der europaweit erhobenen Daten der gesamten EuroPrevall-Geburtskohorte validere Ergebnisse zu erwarten sein. Zurzeit werden alle EuroPrevall-Studienteilnehmer im Schulalter nachbeobachtet und bei Verdacht auf Nahrungsmittelunverträglichkeit in den beteiligten Kinderkliniken gezielt, u.a. per DBPCFC, untersucht (im Rahmen des EU-geförderten iFAAM-Projekts). Der weitere Verlauf wird auch zeigen, in welchem Ausmaß frühkindliche Nahrungsmittelallergien zu späteren Allergien und allergischen (Multi-)Morbiditäten führen können (11).

In den longitudinalen Analysen der MAS-Kohorte konnte gezeigt werden, dass Kinder mit einer elterlichen allergischen Vorbelastung nicht nur ein erhöhtes Risiko für Asthma, sondern insbesondere auch für die Entwicklung von allergischen Multimorbiditäten hatten. Die Häufigkeit an diesen gleichzeitig auftretenden Allergien zu erkranken, stieg bis ins Erwachsenenalter an (13).

Das Risiko bis zum 20. Lebensjahr an Asthma zu erkranken war geringer, wenn Teilnehmer die empfohlenen frühkindlichen Impfungen erhalten hatten, ihre Mütter in der Schwangerschaft nicht geraucht hatten und der Beginn des Kindergartenbesuchs zwischen dem 18. und 36. Lebensmonat lag (12).

## Literaturverzeichnis

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, Plaut M, Cooper SF, Fenton MJ, Arshad SH, Bahna SL, Beck LA, Byrd-Bredbenner C, Camargo CA Jr, Eichenfield L, Furuta GT, Hanifin JM, Jones C, Kraft M, Levy BD, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1-58.
2. Sly PD. The early origins of asthma: who is really at risk? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:24-28.
3. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, Britton JR, McKeever TM. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129 735-44.
4. El-Zein M, Parent ME, Benedetti A, Rousseau MC. Does BCG vaccination protect against the development of childhood asthma? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Epidemiol* 2010;39:469-86.
5. Brew BK, Allen CW, Toelle BG, Marks GB. Systematic review and meta-analysis investigating breast feeding and childhood wheezing illness. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011;25:507-18.
6. Ballardini N, Kull I, Lind T, Hallner E, Almqvist C, Ostblom E, Melén E, Pershagen G, Lilja G, Bergström A, Wickman M. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12 – data from the BAMSE birth cohort. *Allergy* 2012;67:537-44.
7. Pinart M, Benet M, Annesi-Maesano I, von Berg A, Berdel D, Carlsen KC, Carlsen KH, Bindsvlev-Jensen C, Eller E, Fantini MP, Lenzi J, Gehring U, Heinrich J, Hohmann C, Just J, Keil T, Kerkhof M, Kogevinas M, Koletzko S, Koppelman GH, et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitized and non-IgE-sensitized children: an international population-based cohort study. *Lancet Respir Med* 2014;2:131-40.
8. Keil T, McBride D, Grimshaw K, Niggemann B, Xepapadaki P, Zannikos K, Sigurdardottir ST, Clausen M, Reche M, Pascual C, Stanczyk AP, Kowalski ML, Dubakiene R, Drasutiene G, Roberts G, Schoemaker AF, Sprickelman AB, Fiocchi A, Martelli A, Dufour S, et al. The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy* 2010;65:482-90.
9. McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakiene R, Drasutiene G, Fiocchi A, Dahdah L, Sprickelman AB, Schoemaker AA, Roberts G, Grimshaw K, Kowalski ML, Stanczyk-Przyluska A, Sigurdardottir S, Clausen M, Papadopoulos NG, Mitsias D, Rosenfeld L, Reche M, Pascual C, et al. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:230-39.

10. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8:483-91.
11. Eckers N, Grabenhenrich L, McBride D, Gough H, Reich A, Rosenfeld L, Niggemann B, Siegert S, Aksünger Ö, Wjst M, Kulig M, Beyer K, Keil T. Häufigkeit und Verlauf der Hühnereiallergie bei Kleinkindern in Deutschland: die EuroPrevall-Geburtskohortenstudie. *Allergologie* 2015;38:507-15.
12. Grabenhenrich L, 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. Early-life determinants of asthma from birth to age 20: a German birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:979-88.
13. Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, Eckers N, Nitsche O, Schramm D, Beschorner J, Hoffmann U, Schuster A, Bauer C-P, Forster J, Zepp F, Lee Y-A, Bergmann RL, Bergmann KE, Wahn U, Lau S, Keil T. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:431-37.
14. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Høst A, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:567-73.
15. Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Roberts G, Higgins B, Dean T. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1118-24.
16. Peters LH, Dharmage SC, Gurrin LC, Koplin JJ, Ponsonby AL, Lowe AJ, Tang ML, Tey D, Robinson M, Hill D, Czech H, Thiele L, Osborne NJ, Allen KJ. The natural history and clinical predictors of egg allergy in the first 2 years of life: A prospective, population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:485-91.
17. Pesonen M, Kallio MJ, Siimes MA, Elg P, Bjorksten F, Ranki A. Cord serum immunoglobulin E as a risk factor for allergic symptoms and sensitization in children and young adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:12-8.
18. Gruber C, Illi S, Lau S, Nickel R, Forster J, Kamin W, Bauer CP, Wahn V, Wahn U, MAS-90 Study Group. Transient suppression of atopy in early childhood is associated with high vaccination coverage. *Pediatrics* 2003;111:282-88.
19. Ziyab AH, Raza A, Karmaus W, Tongue N, Zhang H, Matthews S, Arshad SH, Roberts G. Trends in eczema in the first 18 years of life: results from the Isle of Wight 1989 birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1776-84.
20. Bjornson CL, Mitchell I. Gender differences in asthma in childhood and adolescence. *J Gend Specif Med* 2000;3:57-61.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nora Eckers, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Hühnereiallergie im Säuglingsalter und allergische Multimorbidität in der Adoleszenz: Ergebnisse der Geburtskohortenstudien EuroPrevall und MAS“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Berlin, 17.03.2016

---

Unterschrift

## Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

**Nora Eckers** hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**Publikation 1: Eckers N**, Grabenhenrich L, McBride D, Gough H, Reich A, Rosenfeld L, Niggemann B, Siegert S, Aksünger Ö, Wjst M, Kulig M, Beyer K, Keil T  
Häufigkeit und Verlauf der Hühnereiallergie bei Kleinkindern in Deutschland: die EuroPrevall-Geburtskohortenstudie. Allergologie 2015; 38(10):507-15.

Beitrag im Einzelnen:

- Beteiligung am Design des Forschungsprojekts und statistischen Auswertungsplan
- Dateneingabe, Überprüfung und Bereinigung der Datensätze
- Eigenständige statistische Auswertung (unter Supervision) mit SPSS
- Eigenständige Erstellung des ersten Manuskriptentwurfs, kontinuierliche Einarbeitung der Vorschläge der Koautoren, nach Peer-Review eigenständige Erstellung der Manuskriptrevision und der Point-by-point Antwort an den Verlag

**Publikation 2:** Grabenhenrich L, Gough H, Reich A, **Eckers N**, Zepp F et al.  
Early life determinants of asthma from birth to age 20: a German birth cohort study. J Allergy Clin Immunol 2014;133(4):979-88.

Beitrag im Einzelnen:

- Dateneingabe, Überprüfung und Bereinigung der MAS-Projekt-Datensätze,
- Beteiligung beim Schreiben und kritische Durchsicht des Manuskripts inkl. der Revision des Manuskripts nach den Gutachterkommentaren

**Publikation 3:** Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, **Eckers N**, Nitsche O et al.  
Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. Pediatric Allergy Immunol 2015;26(5):431-437.

Beitrag im Einzelnen:

- Dateneingabe, Überprüfung und Bereinigung der MAS-Projekt-Datensätze,
- Beteiligung beim Schreiben und kritische Durchsicht des Manuskripts inkl. der Revision des Manuskripts nach den Gutachterkommentaren

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

---

**Publikation 1: Eckers N et al., 2015**

Eckers N, Grabenhenrich L, McBride D, Gough H, Reich A, Rosenfeld L, Niggemann B, Siegert S, Aksünger Ö, Wjst M, Kulig M, Beyer K, Keil T. Häufigkeit und Verlauf der Hühnereiallergie bei Kleinkindern in Deutschland: die EuroPrevall-Geburtskohortenstudie. *Allergologie* 2015; 38:507-15.

Diese Publikation ist online verfügbar: <http://dx.doi.org/10.5414/ALX01781>

**Publikation 2: Grabenhenrich LB et al., 2014**

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, BergmannR, Bergmann K, Matricardi PM, Wahn U, Lau S, Keil T. Early-life determinants of asthma from birth to age 20 years: a German birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(4):979-88.

Diese Publikation ist online verfügbar: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.035>

**Publikation 3: Gough H et al., 2015**

Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, Eckers N, Nitsche O, Schramm D, Beschorner J, Hoffmann U, Schuster A, Bauer C-P, Forster J, Zepp F, Lee Y-A, Bergmann RL, Bergmann KE, Wahn U, Lau S, Keil T. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26:431-37.

Diese Publikation ist online verfügbar: <http://dx.doi.org/10.1111/pai.12410>

## **Lebenslauf**

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

## Komplette Publikationsliste

### Publikation 1

**Eckers N**, Grabenhenrich L, McBride D, Gough H, Reich A, Rosenfeld L, Niggemann B, Siegert S, Aksünger Ö, Wjst M, Kulig M, Beyer K, Keil T. Häufigkeit und Verlauf der Hühnereiallergie bei Kleinkindern in Deutschland: die EuroPrevall-Geburtskohortenstudie. *Allergologie* 2015;38(10):507-515.

### Publikation 2

Grabenhenrich L, 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. Early life determinants of asthma from birth to age 20: a German birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(4):979-988.

### Publikation 3

Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, **Eckers N**, Nitsche O, Schramm D, Beschorner J, Hoffmann U, Schuster A, Bauer C-P, Forster J, Zepp F, Lee Y-A, Bergmann RL, Bergmann KE, Wahn U, Lau S, Keil T. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatric Allergy Immunol* 2015(5);26:431-437.

### weitere Publikationen

Kulisch C, **Eckers N**, Albrecht D. Method of euthanasia affects amygdala plasticity in horizontal brain slices from mice, *Journal of Neuroscience Methods* 2011;201(2):340-5.

## Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Prof. Dr. med. Thomas Keil für seine Unterstützung, seinen fachlichen Rat und seine konstruktiven Rückmeldungen bedanken. Mit seiner jahrelangen Erfahrung und seinem Überblick über die Thematik war er ein wertvoller Ansprechpartner in allen Belangen.

Dr. Linus Grabenhenrich danke ich von ganzem Herzen für seine intensive Betreuung und ständige Ansprechbereitschaft. Seine aufbauenden Worte während besonders anstrengender Phasen der Doktorarbeit sowie seine Veranschaulichung statistischer Zusammenhänge waren eine verlässliche Stütze.

Mein Dank gilt den Initiatoren, allen Mitarbeitern und Teilnehmern der beiden Geburtskohortenstudien EuroPrevall und MAS, insbesondere Prof. Dr. med. Kirsten Beyer, Prof. Dr. med. Ulrich Wahn, Prof. Dr. med. Renate Bergmann, Prof. Dr. med. Karl Bergmann und Prof. Dr. med. Susanne Lau – ihre fundierte Arbeit war die Basis von allem.

Ich danke Dr. med. Hannah Gough für die Zusammenarbeit, ihr herzliches Verständnis und ihre Korrektur meiner englischsprachigen Übersetzung.

Und zu guter Letzt danke ich meinem Mann, Alexander Eckers, der mir liebevoll den Rücken frei gehalten, mich in jeder Art alltagspraktisch wie emotional unterstützt und beim Schreiben ermutigt und begleitet hat, sowie meinen Eltern, die im Hintergrund oder für die Kinderbetreuung immer ansprechbar waren.