

Aus der Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Der Zusammenhang zwischen maternaler Ernährung während der
Stillphase und Atopischer Dermatitis im Kindesalter im Rahmen
der PAPS-Studie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Friederike Anna Simon
aus Leipzig

Datum der Promotion: 07.12.2018

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	1
1 Einleitung	5
1.1 Atopie und allergische Erkrankungen	5
1.2 Einflussfaktoren für die Entstehung von allergischen Erkrankungen	6
1.3 Pathomechanismen allergischer Erkrankungen.....	7
1.4 Immunologische Aspekte	8
1.5 Atopische Dermatitis	10
1.6 IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien	11
1.7 Asthma.....	11
1.8 Allergische Rhinitis	12
1.9 Ernährung und Atopie	13
1.10 Stand der Forschung	15
1.10.1 Atopie und die Ernährung während Schwangerschaft und Stillphase	15
1.10.2 Allergen-vermeidende Diät während Schwangerschaft und Stillphase.....	17
1.10.3 Studien zur Wirkung von Mikronährstoffen.....	19
1.11 Zielsetzung.....	20
2 Methoden.....	22
2.1 Studienpopulation.....	22
2.2 Studiendesign.....	24
2.3 Erhebung demographischer und allergologischer Daten (PAPS-Daten).....	25
2.3.1 Diagnose der atopischen Dermatitis	26
2.3.2 Abfragung weiterer allergischer bzw. anderer Erkrankungen	27
2.3.3 Körperliche Untersuchung und Blutentnahme.....	28
2.3.4 Allergologische Untersuchungen.....	28
2.4 Erhebung der Ernährungsdaten (EPIC-Fragebogen).....	29
2.5 Auswertung.....	32
2.5.1 Datenaufbereitung.....	32
2.5.2 Deskriptive Auswertung	34
2.5.3 Uni- und multivariate Analysen.....	35
3 Ergebnisse	37

3.1 Charakteristika der Kohorte.....	37
3.2 Vergleich mit den PAPS-Teilnehmern ohne verfügbare oder auswertbare Ernährungsdaten	39
3.3 Einfluss von demographischen Charakteristika und Umgebungsfaktoren auf die Entstehung von AD und Risikofaktoren allergischer Erkrankungen	40
3.3.1 AD im Alter von 7 Monaten	40
3.3.2 AD im Alter von 12 Monaten	41
3.3.3 Atemwegsinfektionen in den ersten 12 Lebensmonaten	42
3.3.4 Eosinophilen-Score im Alter von 5 Wochen	43
3.3.5 Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene im Alter von 7 Monaten	44
3.4 Ernährung von Müttern während der Stillphase.....	45
3.5 Vergleich der Ernährung von Müttern mit AD und Müttern ohne AD	47
3.6 Einfluss der Ernährung auf die Entstehung von AD und Risikofaktoren allergischer Erkrankungen.....	47
3.6.1 Einfluss der Ernährung auf die Entstehung von AD im Alter von 7 Monaten	47
3.6.2 Einfluss der Ernährung auf die Entstehung von AD im Alter von 12 Monaten	49
3.6.3 Einfluss der Ernährung auf das Auftreten von Atemwegsinfektionen	51
3.6.4 Einfluss der Ernährung auf den Eosinophilen-Score	52
3.6.5 Einfluss der Ernährung auf die Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene.....	53
3.7 Subgruppenanalyse: Einfluss des Ernährungsverhaltens von Müttern mit AD	55
3.7.1 Einfluss der Ernährung erkrankter Mütter auf die Entstehung von AD im Alter von 7 Monaten	55
3.7.2 Einfluss der Ernährung erkrankter Mütter auf die Entstehung von AD im Alter von 12 Monaten	56
3.7.3 Einfluss der Ernährung erkrankter Mütter auf das Auftreten von Atemwegsinfektionen	58
3.7.4 Einfluss der Ernährung erkrankter Mütter auf den Eosinophilen-Score.....	59
3.7.5 Einfluss der Ernährung erkrankter Mütter auf die Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene	60
4 Diskussion	61
4.1 Vergleich mit den PAPS-Teilnehmern ohne verfügbare oder auswertbare Ernährungsdaten	61
4.2 Einfluss der PAPS-Variablen auf Outcome-Parameter	62
4.3 Ernährung von Müttern während der Stillphase.....	63
4.4 Ernährung von Müttern mit AD	65

4.5 Einfluss der Ernährung auf die Entstehung von allergischen Erkrankungen	65
4.5.1 Einfluss des mütterlichen Alkoholkonsums auf die Entstehung von allergischen Erkrankungen beim Kind	66
4.5.2 Einfluss des mütterlichen Verzehrs von Milchprodukten auf die Entstehung von allergischen Erkrankungen beim Kind.....	70
4.5.3 Einfluss des mütterlichen Verzehrs von Obst und Gemüse auf die Entstehung von allergischen Erkrankungen beim Kind.....	72
4.5.4 Einfluss des mütterlichen Verzehrs von Kohlenhydraten auf die Entstehung von allergischen Erkrankungen beim Kind.....	74
4.5.5 Einfluss des mütterlichen Verzehrs von verschiedenen Fetten auf die Entstehung von allergischen Erkrankungen beim Kind.....	75
4.6 Einschränkungen und Methodenkritik.....	76
4.7 Zusammenfassung	80
5 Literaturverzeichnis.....	83
6 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	93
6.1 Abbildungen	93
6.2 Tabellen	93
Eidesstattliche Versicherung	95
Lebenslauf	96
Danksagung.....	97

Abstrakt

Einleitung: Die Prävalenz allergischer Erkrankungen hat in den vergangenen Jahrzehnten beträchtlich zugenommen. Ursächlich spielen genetische, epigenetische und Umweltfaktoren wie z.B. die Ernährung eine Rolle. Diese Arbeit befasst sich primär mit dem Zusammenhang zwischen der mütterlichen Ernährung während der Stillphase und der Entstehung von atopischer Dermatitis (AD) beim Säugling. Sekundär wird der Einfluss der Ernährung auf mögliche Risikofaktoren von AD und anderen atopischen Erkrankungen untersucht.

Methoden: Die Daten wurden im Studienzentrum der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie an der Berliner Charité im Rahmen der PAPS-Studie erhoben. Dabei handelt es sich um eine Interventionsstudie, welche den Effekt eines in den ersten Lebensmonaten oral verabreichten Bakterien-Lysats (Pro-Symbioflor®) auf die AD-Prävalenz sowie die Manifestation anderer atopischer Erkrankungen bei durch die leiblichen Eltern atopisch vorbelasteten Säuglingen untersucht. Für 286 der 606 teilnehmenden Säuglinge konnten maternale Ernährungsdaten, welche mithilfe eines validierten Ernährungsfragebogens erhoben wurden, hinsichtlich möglicher Effekte der Ernährung auf die Entstehung von atopischen Erkrankungen ausgewertet werden.

Ergebnisse: Die AD-Prävalenz lag im Alter von 7 Monaten bei 19,9%. Bezüglich der Erkrankung an AD zeigte sich eine negative Assoziation mit dem Alkoholkonsum der Mutter: Mütter der im Alter von 7 Monaten gesunden Kinder nahmen im Median 12,3 Gramm alkoholische Getränke pro Tag zu sich, während Mütter erkrankter Kinder im Median einen Verzehr von 6,16 Gramm alkoholische Getränke pro Tag angaben (entspricht 1,4 [0,65 - 4,67] versus 1,03 [0,5 - 2,7] Gramm Ethanol pro Tag). In der multivariaten Analyse ergab sich statistisch nur ein knapper Zusammenhang zwischen mütterlichem Verzehr alkoholischer Getränke in Gramm und AD beim Kind (OR 0,982, 95% KI 0,970 - 0,994). Für die Erkrankung an AD bis zum 12. Lebensmonat ergab sich zudem eine negative Assoziation mit dem Verzehr von Quark und Joghurt. Diese Ergebnisse bestätigten sich ebenfalls nur knapp im Rahmen der multivariaten Analyse (OR 0,995, 95% KI 0,991 - 0,999).

Fazit: Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass die Untersuchung von Ernährungsgewohnheiten generell durch Erschwernisse bei der Erhebung präziser Daten und das potentielle Risiko von Response Bias limitiert ist. Insbesondere die Ergebnisse zum Alkoholverzehr sind kontrovers und können durch zufällige Effekte hervorgerufen worden sein. Ursächlich kommen auch statistische Phänomene und Formen von Bias in Frage. Die aktuelle Studienlage zum Einfluss von Milchprodukten auf die Entwicklung allergischer Erkrankungen ist heterogen und nicht ausreichend, um die Ergebnisse dieser Arbeit kausal einordnen zu können. Verallgemeinernde Schlussfolgerungen bzw. die Ableitung von Ernährungsempfehlungen anhand der Ergebnisse dieser Arbeit sind nicht möglich.

Abstract

Background and Purpose: There has been a rising trend regarding the prevalence of allergic diseases in westernized countries. As potentially causing factors, genetic, epigenetic and environmental factors like nutrition have been extensively discussed. The relation between maternal nutrition during lactation and the development of atopic dermatitis (AD) in infancy is the topic of this thesis. As secondary outcome, the influence of maternal nutrition on potential risk factors for the development of allergic diseases in general was investigated.

Methods: Data were collected within an interventional birth cohort study (PAPS) at the study centre of the Department of Pediatric Pneumology and Immunology at Charité Medical University Berlin. In a randomized, placebo-controlled trial, the preventive effect of a bacterial lysate (Pro-Symbioflor®) on the development of atopic dermatitis in infancy in children with atopic parents was studied. The intervention was performed from the fifth week of life until the end of month seven. For 286/606 infants, data on maternal nutrition during lactation was available for analysis. Data on nutrition was collected using a standardized food frequency questionnaire (EPIC).

Results: The prevalence of AD was 19.9% at 7 months of life. There was a negative association between maternal consumption of alcohol and prevalence of AD: Mothers of healthy infants tended to consume more alcohol than mothers of infants with AD (median 12.3 gram alcoholic beverage per day versus 6.16 gram at 7 months of age; OR 0.982 [95% CI 0.970 - 0.994] and 1.4 [0.65 - 4.67] versus 1.03 [0.5 - 2.7] gram ethanol per day), which was only borderline significant in the multivariate analysis. Similar effects were seen for the consumption of dairy products like yoghurt and curd cheese and prevalence of AD at month 12. Mothers of children without AD tended to consume more dairy products compared to mothers of affected children (83.7 gram yoghurt/curd cheese per day versus 56.9 gram per day; OR 0.995 [95% CI 0.991 - 0.999]).

Conclusions: Data should be interpreted with care: the investigation of dietary habits has limitation as the recording of precise information is difficult and there may be a potential risk of a response bias. Results for the consumption of alcohol and the differences for the consumption of dairy products could have been influenced by accidental effects or forms of bias. Therefore,

data cannot be generalized. Results are insufficient and effects too small to enable us to give specific recommendations for maternal nutrition during lactation.

1 Einleitung

In den vergangenen Jahrzehnten hat sich die Anzahl der unter atopischer Dermatitis, Asthma bronchiale oder allergischer Rhinitis (atopischer Formenkreis) leidenden Patienten beträchtlich vergrößert (1-3). Die Prävalenz von allergischen Erkrankungen unter Kindern in der westlichen Welt variiert zwischen 12 und 25% (4, 5).

Es ist unumstritten, dass die Zunahme von Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis nicht nur durch den Einfluss einer genetischen Veranlagung bedingt sein kann, sondern dass das Zusammenspiel von genetischer Prädisposition, epigenetischen Faktoren und zahlreichen Umweltfaktoren von entscheidender Bedeutung zu sein scheint (6-8).

Diese Arbeit untersucht den Einfluss der mütterlichen Ernährung auf die Entstehung von allergischen Erkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern. Die Ernährung mit Muttermilch bietet nicht nur die beste Möglichkeit, den kindlichen Organismus mit wertvollen, schützenden Nahrungsbestandteilen, aber auch immunologisch wirksamen Stoffen zu versorgen, sondern stellt auch eine potentielle Quelle für allergene oder sogar schädliche Substanzen aus der Umwelt dar. Die Allergie-Forschung ist bemüht, sowohl Allergie-induzierende Nährstoffe in der Muttermilch zu identifizieren, als auch mögliche protektive Nahrungsbestandteile, die über die Muttermilch in den kindlichen Körper gelangen können.

1.1 Atopie und allergische Erkrankungen

Der Begriff „Atopie“ bezieht sich auf eine familiär auftretende Überempfindlichkeit von Haut und Schleimhäuten gegenüber Umweltstoffen und die Fähigkeit sich spezifisch zu sensibilisieren. Sobald eine allergische Entzündungsreaktion bei vorbestehender Sensibilisierung symptomatisch wird, spricht man von einer allergischen Erkrankung. Atopie bedeutet demzufolge nicht zwingend das Vorhandensein von Symptomen, beinhaltet jedoch ein erhöhtes Risiko, eine allergische Erkrankung zu entwickeln. Klinisch kann eine Allergie auf vielfältige Art und Weise zum Ausdruck kommen. Die gesteigerte Empfindlichkeit kann sich sowohl einzeln als auch kombiniert als atopische Dermatitis (AD), Asthma bronchiale, allergische Rhinitis (AR) oder IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie manifestieren. In der westlichen Welt sind dies die häufigsten chronischen Erkrankungen des Kindesalters (9).

Das Vorliegen einer Sensibilisierung kann oftmals anhand der Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper nachgewiesen werden. Diese werden bei Atopikern überschießend gebildet.

Im Kindes- und Jugendalter treten die Erkrankungen des atopischen Formenkreises häufig in charakteristischer Reihenfolge auf. Dieser natürliche Krankheitsverlauf wird als „atopischer Marsch“ bezeichnet. Die einzelnen Krankheitsformen manifestieren sich dabei klassischerweise in bestimmten Altersperioden, können aber auch parallel in Erscheinung treten (Komorbidität). Zum Beispiel entwickeln ca. 30-60% der Kinder mit atopischer Dermatitis zu einem späteren Zeitpunkt allergische Erkrankungen des Respirationstraktes, z.B. Asthma bronchiale (10). Charakteristische expiratorische giemende und brummende Atemgeräusche („Wheezing“) als Vorboten des Asthmas treten oft parallel mit der AD meist Infekt-assoziiert schon im Kleinkindalter auf (11). Die enge Korrelation zwischen den einzelnen allergischen Erkrankungen macht eine ganzheitliche Betrachtung erforderlich, zumal Patienten mit Multi- oder Komorbidität mehrerer allergischer bzw. atopischer Manifestationen schwerer betroffen sind als Patienten mit nur einer atopischen Erkrankung (12). Aufgrund dessen wird im Folgenden nicht nur auf die Atopische Dermatitis als Hauptkriterium der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Kohortenstudie, sondern auch auf die anderen zum atopischen Formenkreis gehörenden Erkrankungen Bezug genommen.

1.2 Einflussfaktoren für die Entstehung von allergischen Erkrankungen

Eine entscheidende Einflussgröße für die Entwicklung von Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis ist die genetische Prädisposition. So beträgt das Risiko, eine allergische Erkrankung zu entwickeln, bei doppelt positiver Familienanamnese (Vater und Mutter sind Atopiker) 50-80%, bei einfach positiver Anamnese 30-50% (4). Allergie und Asthma bronchiale sind multifaktorielle, polygenetische Erkrankungen.

Doch nicht nur die genetische Veranlagung ist ausschlaggebend für das Auftreten von Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis. Auffällige regionale Unterschiede der Prävalenz weisen darauf hin, dass auch die Umwelt eine Rolle für die Entstehung von allergischen Erkrankungen spielt.

Diese Annahme wird unterstützt durch die Tatsache, dass zunehmend auch Kinder ohne positive Familienanamnese allergische Erkrankungen aufweisen. Die seit 1989 viel diskutierte Hygienehypothese geht davon aus, dass hohe hygienische Standards der industrialisierten Welt mit einer stark verringerten Konfrontation des Immunsystems mit Keimen und konsekutiv

seltener auftretenden Infektionen einhergehen und auf diese Weise zur Zunahme allergischer Erkrankungen beigetragen haben (13-18). So könne die inadäquate Stimulation dazu beitragen, dass eigentlich unschädliche Umweltstoffe durch das Immunsystem als gefährlich eingestuft und im Rahmen von allergischen Erkrankungen bekämpft würden. Basierend auf der Hygienehypothese können weitere mit Allergien assoziierte Faktoren in zwei Gruppen unterteilt werden. Zur Gruppe der mikrobiellen Einflussgrößen, die hinsichtlich einer kausalen Bedeutung untersucht werden, gehören z.B. Infektionen, Tierkontakte, Anzahl von Geschwistern, Impfstatus oder die Gabe von Antibiotika. Die zweite Gruppe bezieht sich auf nicht-mikrobielle Einflussgrößen. So wird z.B. auch für die Faktoren Ernährung, Zigarettenrauch, Stress, Übergewicht, Umweltverschmutzung und Hormone ein Einfluss auf die Entstehung von Allergien vermutet und untersucht (5).

In dieser Arbeit sind drei bestimmte Einflussfaktoren von besonderer Bedeutung. Dabei handelt es sich um die anhand des Vorkommens spezifischer Antikörper nachgewiesene Sensibilisierung gegen nutritive Allergene, um das Auftreten von Atemwegsinfektionen im ersten Lebensjahr und um den Nachweis eines in den ersten Lebenswochen erhöhten Eosinophilen-Scores. Diese Faktoren wurden in dieser Arbeit als sekundäre Outcome-Parameter determiniert, da sie als Prädiktoren sich möglicherweise später entwickelnder allergischer Erkrankungen fungieren und somit eine Einschätzung des Erkrankungsrisikos auch nach dem hier untersuchten Zeitraum ermöglichen. Während beispielsweise häufige Atemwegsinfektionen in den ersten Lebensmonaten als Risikofaktoren eines sich später manifestierenden Asthma bronchiale gelten (19), konnte für eine im Alter von fünf Wochen erhöhte Zahl der Eosinophilen im Blut $\geq 5\%$ der Gesamtzahl der Leukozyten ein hoher Vorhersagewert für das Auftreten von AD bei Hochrisikokindern gezeigt werden (20).

1.3 Pathomechanismen allergischer Erkrankungen

Die Entwicklung allergischer Erkrankungen gliedert sich in verschiedene Phasen. Der Erstkontakt mit einem Allergen führt zu einer akuten Entzündungsreaktion, es kommt zur Sensibilisierung. Bei fortgesetzter Allergenexposition kann die Entzündung chronifizieren und langfristig irreversible Organschäden hervorrufen.

Allergene Antigene werden im menschlichen Organismus durch Antigen-präsentierende Zellen (APZ) wie zum Beispiel Langerhans-Zellen in der Haut oder Alveolarmakrophagen in der Lunge phagozytotisch aufgenommen. Intrazellulär kommt es zur Fragmentierung des Allergens, sodass

im Anschluss einzelne Peptide an der Oberfläche der APZ gebunden an MHC-II-Moleküle den noch ruhenden Effektorzellen des Immunsystems präsentiert werden können. Kommt es zur Interaktion zwischen kompatibelem T-Zell-Rezeptor und MHC-II-Molekül, wird die T-Zelle aktiviert und trägt anschließend zur B-Zell-Aktivierung bei. Von den aktivierten B-Zellen gebildete Allergen-spezifische IgE-Antikörper binden an Fcε-Rezeptoren auf der Oberfläche von Mastzellen und basophilen Zellen und verursachen durch Kreuzvernetzungen die Freisetzung von vasoaktiven Mediatoren wie Histamin und Leukotrienen, chemotaktischen Faktoren sowie Zytokinen. Die Frühphase der allergischen Soforttyp-Reaktion tritt ca. 30-60 Minuten nach Allergenexposition auf. In dieser Periode kann es durch verschiedene aus Mastzellen freigesetzte Mediatoren wie z.B. Histamin zu einer erhöhten vaskulären Permeabilität mit Plasmaexsudation und Ödem-Bildung, zu lokaler Hyperämie oder zur Konstriktion der glatten Atemwegsmuskulatur kommen (21). Durch aus eosinophilen Zellen sezernierte basische Proteine kommt es zu zytotoxischen und neurotoxischen Effekten. Etwa vier bis sechs Stunden nach Allergenexposition findet im Rahmen der Spätphase der Soforttyp-Reaktion der vermehrte Einstrom von T-Zellen an den Ort der Entzündungsreaktion statt (22).

1.4 Immunologische Aspekte

Es haben sich Hinweise ergeben, dass insbesondere ein Ungleichgewicht bestimmter T-Helfer-Zell-Subtypen entschieden zur Manifestation allergischer Erkrankungen beiträgt. Naive CD4-positive Th-0-Zellen können sich in Th-1-, Th-2- oder regulatorische T-Zellen (Treg) differenzieren. Während Th-1-Zellen als Effektoren der Phagozyten-gesteuerten Abwehr fungieren und z.B. die Immunantwort gegen Viren vorantreiben, werden Th-2-Zellen stark mit der allergischen Entzündungsreaktion in Verbindung gebracht. So spielen Th-2-Zellen eine bedeutende Rolle bei der Rekrutierung von IgE-produzierenden B-Zellen, Mastzellen und Eosinophilen.

Die T-Lymphozyten-Kompartimente unterscheiden sich anhand ihres Zytokinprofils. Die Sezernierung der Interleukine (IL) IL-4, IL-5 IL-10 und IL-13 ist für Th-2 charakteristisch (23). Ein gesteigertes Vorkommen von Th-2-Zellen in den Zielorganen allergischer Erkrankungen konnte gezeigt werden. So fanden sich Th-2-Zellen z.B. verstärkt in Hautproben von Patienten mit AD oder in durch bronchoalveoläre Lavage gewonnenen Sekreten von Asthmatikern (24).

Die verschiedenen Subtypen nehmen nicht nur unterschiedliche Aufgaben der Immunabwehr wahr, sondern antagonisieren sich vielfältig gegenseitig. So wirkt z.B. das von Th-2-Zellen

gebildete IL-10 inhibitorisch auf Th-1-Zellen (24). Die regulatorischen T-Zellen lassen sich in Th-3-Zellen, die TGF β sezernieren, und Tr1-Zellen, die IL-10 sezernieren, unterteilen.

In Abhängigkeit von unterschiedlichen Anforderungen an das Immunsystem kann die Differenzierung der naiven T-Zellen zu Gunsten eines bestimmten Subtyps ungleichmäßig erfolgen. Während einer Schwangerschaft kommt es z.B. regelhaft zu einer Umorientierung des Immunsystems in Richtung von Th-2-Zellen, um den Fetus vor einer zytotoxischen Abstoßung durch maternale Th-1-Zellen zu schützen (21). Diese Immundeviation hin zu Th-2 wird u.a. durch Progesteron gefördert (25). So wiesen beispielsweise T-Zell-Klone aus der Dezipua von Frauen, die wiederholt Fehlgeburten erlitten, eine reduzierte IL-4- und IL-10-Produktion im Vergleich zu Frauen mit regelhafter Schwangerschaft auf (26).

Es erscheint möglich, dass die während der Schwangerschaft vorteilhafte Th-2- Gewichtung sich auch im fetalen Immunsystem manifestieren kann, insbesondere wenn zusätzlich eine genetische Prädisposition besteht. Weiterhin ist vorstellbar, dass die postnatale Stabilisierung des Ungleichgewichts durch das zusätzliche Einwirken entsprechender Umweltfaktoren forciert wird. Hier scheint auch die Differenzierung in Treg-Zellen eine entscheidende Rolle zu spielen (27). Für Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis ist ein Ungleichgewicht der T-Zellen zugunsten der TH2-Zellen charakteristisch.

Diese Überlegungen verdeutlichen, dass der Weg für die Entstehung einer Allergie möglicherweise schon vorgeburtlich geebnet und der langfristige Ausbau der verzehrten Lymphozyten-Kompartimente entschieden von in den ersten Lebensmonaten einwirkenden Umweltfaktoren abhängig ist (fetal programming). Die Ernährung des Neugeborenen muss demzufolge als Möglichkeit, diesen vorgezeichneten Verlauf zu beeinflussen, eingestuft werden. Hierbei scheinen epigenetische Faktoren, die die Genexpression bzw. das Abschalten von Genen fördern, von entscheidender Bedeutung zu sein. So kann eine vermehrte Methylierung von Histonen zu einem Abschalten von Genen führen (zum Beispiel durch erhöhte Folsäure-Aufnahme), sodass die Th1- und Treg-Expression zugunsten einer gesteigerten Th2-Differenzierung unterdrückt wird. Eine vermehrte Azetylierung von Histonen kann hingegen eine verstärkte Transkription proinflammatorischer Gene bewirken (28).

1.5 Atopische Dermatitis

Die atopische Dermatitis (AD), auch als Neurodermitis bezeichnet, ist eine entzündliche Hauterkrankung. Zu den Hauptmerkmalen der AD gehören Hauttrockenheit, Juckreiz und ein chronisch rezidivierender Verlauf. Charakteristische Hautveränderungen sind Erythem, Papeln, Vesikulation, Krusten- und Schuppenbildung. Es kann zu einer Vergröberung des Hautbildes (Lichenifikation) kommen.

Der Terminus „atopische Dermatitis“ bezieht sich auf die extrinsische Form des Ekzems. Dabei sind nicht nur die charakteristischen Hautveränderungen, sondern auch ein erhöhter IgE-Spiegel nachweisbar. Dahingegen wird die intrinsische Form ohne nachweisbare immunologische Veränderungen auch als „nicht-atopisches Ekzem“ bezeichnet (29).

Durch den Verlust der epidermalen Barriere-Funktion kommt es bei Patienten mit atopischem Ekzem zu transepidermalem Wasserverlust und zu einer verstärkten Besiedlung der Haut durch Keime wie z.B. *Staphylococcus aureus*. In vielen Fällen scheint ein erblicher Defekt des Filaggrin-Gens (FLG) für die gestörte epidermale Barriere verantwortlich zu sein (30). Das Produkt dieses Gens, das Protein Filaggrin, trägt im Stratum corneum zur Vernetzung von Intermediär-Filamenten und somit zur Bildung der versiegelnden Hornhülle (cornified envelope) aus Keratin bei.

Bei einem Großteil der Betroffenen manifestiert sich die AD bereits im Säuglings- bzw. Kleinkindalter. Die Prävalenz und vor allem Inzidenz sinkt mit zunehmendem Alter. Im ersten und zweiten Lebensjahr sind vor allem der Kopf (Gesicht), der Stamm, die Streckseiten und vereinzelt auch die Beugeseiten der Extremitäten betroffen. Bei Patienten in diesem Alter hat das Ekzem meist exsudativ nässenden Charakter, zeigt infiltrierte Erytheme, Erosionen, Pusteln und Krusten. Mit zunehmendem Alter ändert sich die Erscheinungsform der AD. So manifestiert sich das Ekzem bei älteren Kindern und Jugendlichen meist an den Beugeseiten und verliert zunehmend seinen exsudativen Charakter. Zwischen 1992 und 2004 im Rahmen der ISAAC-Studie (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) erhobene Daten gehen von einer AD-Prävalenz von ca. 9% unter 6-7jährigen und von ca. 7% unter 13-14jährigen Kindern bzw. Jugendlichen in Deutschland aus (1). Der Häufigkeitsgipfel der AD liegt jedoch im Säuglings- bzw. Kleinkindalter. So ist die Lebenszeitprävalenz der AD für zweijährige Kinder in Deutschland mit 21,5% wesentlich höher (11). Betroffene Kinder und ihre Familien sind durch die teilweise sehr unangenehmen Symptome der AD (z.B. starker Juckreiz) einem hohen Leidensdruck ausgesetzt. Enorme Kosten entstehen einerseits durch den großen Bedarf an

Pflegeprodukten und Medikamenten und andererseits durch berufliche Fehlzeiten von Eltern betroffener Kinder.

1.6 IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien

Von einer Nahrungsmittelallergie spricht man, wenn als Folge von immunologischen Mechanismen Beschwerden nach der Nahrungsaufnahme entstehen (31). Maßgeblich ist die überschießende Bildung spezifischer IgE-Antikörper gegen nutritive Allergene (z.B. gegen einzelne Milcheiweiße).

IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien sind bereits durch kleinste Mengen eines nutritiven Allergens auslösbar. Die Abgrenzung zwischen tatsächlichen Nahrungsmittelallergien und anderen Unverträglichkeiten gegenüber Nahrungsmitteln sowie nicht-immunologischen Reaktionen fällt mitunter schwer.

Ungefähr ein Drittel der Kinder mit AD leiden unter einer Nahrungsmittelallergie (32). Insgesamt liegt die Prävalenz von Nahrungsmittelallergien bei Kindern zwischen 0,3 und 7,5% und bei Erwachsenen zwischen 1 und 2% (33, 34). Im Rahmen der dieser Arbeit zu Grunde liegenden PAPS-Studie konnten Nahrungsmittelallergien ab der 21. Lebenswoche (Visit 4) anhand erhöhter fx5-Titer nachgewiesen werden.

Klinisch äußern sich Nahrungsmittelallergien vor allem durch gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Aber auch ekzematöse Hautveränderungen, Urtikaria, Angio-Ödeme oder anaphylaktische Reaktionen können durch nutritive Allergene hervorgerufen werden. Eine Nahrungsmittelallergie kann zu jedem Zeitpunkt entstehen, entwickelt sich meist aber schon in den ersten Lebensmonaten. Im Säuglingsalter dominieren die Sensibilisierungen und Allergien gegen Kuhmilch und Hühnerei. Weitere Nahrungsmittel, die häufig Allergien hervorrufen, sind Nüsse (insbesondere Erdnüsse), Früchte, Gemüse, Fisch, Meeresfrüchte und Getreide.

1.7 Asthma

Kindliches Asthma bronchiale ist gekennzeichnet durch eine bronchiale Hyperreagibilität. Diese beruht auf einer chronischen Entzündung der Bronchialschleimhaut. Durch verschiedene Umweltfaktoren wie z.B. Allergen-Exposition, körperliche Belastung oder virale Infektionen können die für das Asthma typischen bronchokonstriktorisches Anfälle getriggert werden. Anamnestisch wird in der Kinderheilkunde oftmals das rezidivierende Auftreten eines trockenen

Hustens oder eines pfeifenden Atemgeräuschs (englisch „Wheeze“) ohne das Vorliegen von Erkältungssymptomen (z.B. Fieber, Schnupfen) erfragt. Schulkinder und Jugendliche leiden meist unter der extrinsischen Form des Asthmas. Hierbei sind die Symptome durch Allergenexposition induziert, im Gegensatz dazu liegt bei Erwachsenen meist die intrinsische Form des Asthmas vor, bei der allergene Auslöser nicht nachweisbar sind. Häufig gibt es aber auch multiple Trigger bzw. multiple Phäno- und Endotypen des Asthma bronchiale (35, 36). Bei Säuglingen und Kleinkindern wird Asthma häufig durch einen viralen Infekt ausgelöst, bei Schulkindern liegt dahingegen meist eine IgE-vermittelte Allergie vor (37). Die wichtigsten Allergene sind Hausstaubmilben und Pollen.

2003 lag die Jahresprävalenz von asthmatischen Beschwerden in Deutschland für 6-7jährige Kinder bei etwa 12,8%, für 13-14jährige Jugendliche wurde sie sogar mit ca. 17,5% angegeben (1). In der KIGGS-Studie 2009 des Robert-Koch-Instituts (Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland) und in der Multizentrischen Allergiestudie (MAS) liegt die Asthmaprävalenz bei Schulkindern um 6-10% (38, 39). Die Diagnose Asthma wird typischerweise im Schulkind-Alter gestellt. Bei 75% der Kinder liegt eine allergische Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene vor. Diese Arbeit bezieht sich jedoch auf Symptome allergischer Erkrankungen, die bis zum 3. Lebensjahr auftreten. Demzufolge hat das Asthma trotz seiner Zugehörigkeit zum atopischen Formenkreis für die folgenden Ausführungen nur eine untergeordnete Bedeutung. Gleiches gilt auch für die im Folgenden vorgestellte allergische Rhinitis. Als möglicher Vorbote bzw. Risikofaktor eines sich später manifestierenden Asthmas wird in dieser Arbeit jedoch das Auftreten von Atemwegsinfektionen im ersten Lebensjahr erfasst.

1.8 Allergische Rhinitis

Die allergische Rhinitis lässt sich in die saisonale und die perenniale Rhinitis untergliedern. Die saisonale Form wird auch als Heuschnupfen bezeichnet und ist charakterisiert durch zwischen Februar und September auftretende Beschwerden. Diese äußern sich in Form von Juckreiz und konjunktivaler Rötung bis hin zu wässriger Rhinorrhö und Konjunktivitis sowie Müdigkeit und Leistungsminderung. Weiterhin kann es zu einer Behinderung der Nasenatmung kommen. Während die saisonale Form in Abhängigkeit vom Pollenflug nur in bestimmten Zeiträumen auftritt, liegt bei der perennialen allergischen Rhinitis eine Sensibilisierung gegen ein ständig

vorhandenes Allergen, z.B. Hausstaubmilben, vor. Die Symptome ähneln denen der saisonalen Form, allerdings stehen die behinderte Nasenatmung und eine nasale Hyperreaktivität im Vordergrund. Pathogenetisch liegt der AR eine Überempfindlichkeit der Nasenschleimhaut zugrunde.

Die Jahresprävalenz der AR in Deutschland lag 2003 für 6-7jährige Kinder bei ca. 7%, für 13-14jährige Jugendliche bei 15% (1).

1.9 Ernährung und Atopie

Die ernährungswissenschaftliche Forschung zur Prävention von allergischen Erkrankungen bei Kindern beinhaltet verschiedene Ansätze. Dabei werden einerseits unterschiedliche Zeiträume der kindlichen Entwicklung, angefangen bei der Fetalzeit bis hin zur Adoleszenz, beleuchtet. Andererseits wird nicht nur der Einfluss einzelner Nahrungsmittel oder Nährstoffe, sondern auch der von bestimmten z.B. regional verbreiteten Ernährungsformen untersucht. Für diese Arbeit sind insbesondere Untersuchungen zum Einfluss der maternalen Ernährung während der Stillzeit und auch Schwangerschaft sowie Erkenntnisse zu Effekten von sogenannten Mikronährstoffen, wie z.B. Antioxidantien oder Fettsäuren, relevant. So äußerten beispielsweise Black und Sharpe 1997 im Rahmen der sogenannten „Lipid-Hypothese“, dass die Zunahme von Allergien mit der gesteigerten Aufnahme von Margarine und pflanzlichen Ölen (hoher Anteil an Omega-6-Fettsäuren) und der gleichzeitig verringerten Aufnahme von gesättigten tierischen Fetten sowie öligem Fisch (hoher Anteil an Omega-3-Fettsäuren) in Verbindung zu bringen ist (40). Dahingegen sieht die „Antioxidantien-Hypothese“ den Ursprung der drastisch gestiegenen Asthma-Prävalenz u.a. im geringeren Verzehr von Antioxidantien-reichen gesunden Nahrungsmitteln. So resultiere aus der Abnahme nutritiv bereitgestellter Antioxidantien eine Reduktion pulmonaler Abwehrkräfte, während die Anfälligkeit der Atemwege für oxidativen Stress aufgrund veränderter Umweltbedingungen gleichzeitig steige (41). Bezüglich des protektiven Effekts von Antioxidantien gibt es allerdings auch stark kontroverse Überlegungen. So ziehen einige Autoren eine Verbindung zwischen dem für allergische Erkrankungen typischen Ungleichgewicht der verschiedenen T-Zell-Populationen und der Ernährung in Betracht (42). Anhand der Beobachtung, dass Antioxidantien-reiche Getränke wie z.B. grüner Tee in vitro die Th-1-Immunantwort unterdrücken, erweitern sie die oben geschilderte Hygienehypothese um folgende bisher nicht Evidenz-basierte Annahme: Die gestiegene Prävalenz allergischer Erkrankungen sei nicht nur durch die seltenere Konfrontation mit Th-1-

Triggerfaktoren (z.B. Infektionen) zurückzuführen, sondern würde auch durch eine „gesunde“ Ernährung, reich an Antioxidantien, gefördert.

Obwohl zahlreiche Studien sich damit beschäftigen, eine für das Verhindern von Allergien optimale Ernährung zu skizzieren, werden bislang nur wenige unspezifische Maßnahmen als Bestandteile einer Allergie-vermeidenden Ernährung definitiv empfohlen. Unabhängig davon, ob eine positive Familienanamnese für allergische Erkrankungen besteht, wird derzeit allen Müttern nahegelegt, ihr Kind mindestens in den ersten vier bis sechs Lebensmonaten ausschließlich mit Muttermilch zu ernähren, sofern dies möglich ist (43-45). Über eine negative Assoziation zwischen der atopischen Dermatitis und dem ausschließlichen Stillen in den ersten Lebensmonaten bestehen dabei kontroverse Einschätzungen. Einige Studien stufen Muttermilch insbesondere für Hochrisiko-Kinder (mindestens ein Verwandter ersten Grades mit allergischer Erkrankung) generell als protektiven Faktor ein (46-48). Eine Metaanalyse von 2009 konnte jedoch keinen AD-präventiven Effekt des ausschließlichen Stillens in den ersten Lebensmonaten feststellen (49). Unterschieden werden müssen die Prävention des atopischen Ekzems und die Verhütung der spezifischen Sensibilisierung bzw. Allergie. In Hinblick auf die Prävention des atopischen Ekzems wird, falls die Ernährung mit Muttermilch nicht möglich ist, für Hochrisiko-Kinder die Ernährung mit hypoallergener Hydrolysatnahrung empfohlen. So konnte im Rahmen der GINI-Studie (German Infant Nutritional Intervention-Study) für bestimmte Kuhmilch-Hydrolysate eine Reduzierung des Risikos von AD, nicht aber für Asthma bronchiale beobachtet werden (50). Einen Einfluss auf die Manifestation der Nahrungsmittelallergie hatte diese Intervention nicht. Des Weiteren sollte die Fütterung fester Nahrung in den ersten vier Lebensmonaten möglichst vermieden werden (51, 52). Die 2009 publizierte und 2014 aktualisierte S3-Leitlinie zur „Allergieprävention“ fasst dies zusammen und stellt in Rechnung, dass es ein „window of opportunity“ gibt, das circa zwischen der 16. und 24. Lebenswoche liegt, in dem optimal Toleranz gegen Fremdproteine durch zusätzliches Füttern von Beikost erzielt werden kann (45, 53). Bestandteile der Ernährung wie z.B. Methylgruppendonatoren wie Folsäure können die Aktivierung oder das „Silencing“ von proinflammatorischen oder entzündungshemmenden Genen beeinflussen (Epigenetik). Auch bei der Lungenentwicklung spielen epigenetische Mechanismen eine Rolle. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Tabakrauch-Exposition während der Schwangerschaft das Risiko für Asthma bronchiale beim Kind erhöht (54). Ähnliches konnte auch für den Einfluss des Rauchens der Großmutter in Hinblick auf die Krankheitsentstehung der F2-Generation beobachtet werden (55, 56).

Die mütterliche Ernährung während der Schwangerschaft hat ebenfalls das Potential, die fetale Lungenentwicklung und ggf. die spätere Entwicklung von Asthma bronchiale entscheidend zu beeinflussen. So ist das Risiko hierfür insbesondere dann erhöht, wenn das Kind bereits in der Fetalzeit eine TH2-basierte Immunantwort auf Allergene entwickelt, was wiederum durch eine suboptimale Ernährung in der Schwangerschaft gefördert werden kann (57). Bezüglich der Vermeidung einer Nahrungsmittelallergie im jungen Kindesalter gibt es neue Daten, welche im Rahmen einer englischen Studie erhoben wurden. Diese Studie zeigte, dass die frühe Zufütterung von Erdnussprotein bei Risiko-Säuglingen mit atopischer Dermatitis und Hühnereiallergie die Entstehung einer Erdnussallergie verhindern kann (58). Ob das auch für andere Populationen und andere Allergene gilt, bleibt abzuwarten.

1.10 Stand der Forschung

1.10.1 Atopie und die Ernährung während Schwangerschaft und Stillphase

Die Studienlage zur Modulation des Allergie-Risikos durch Ernährung ist komplex und liefert oftmals kontroverse Ergebnisse. Bei den zur Verfügung stehenden Studien handelt es sich vorrangig um Beobachtungsstudien, da die Planung und Durchführung von prospektiven kontrollierten Interventionsstudien mit schwangeren Frauen beziehungsweise stillenden Müttern zahlreiche Besonderheiten beinhaltet, die zudem eine wissenschaftliche Bewertung der Ergebnisse verschiedener Studien oftmals nur mit Einschränkungen zulassen. So ist beispielsweise bei der Erforschung des Einflusses von Muttermilch auf die Allergie-Entstehung eine Randomisierung der Mütter in eine stillende und eine nicht stillende Gruppe aus ethischen Gründen nicht zulässig.

Eine Metaanalyse schlussfolgert anhand der Ergebnisse verschiedener Studien einerseits, dass diätetische Maßnahmen während Schwangerschaft und Stillphase zur Prävention von allergischen Erkrankungen nach aktuellem Kenntnisstand nicht geeignet sind, verweist aber andererseits auf die Notwendigkeit weiterer Studien (59). Über den für diese Arbeit relevantesten Aspekt, nämlich mögliche Einflüsse einer natürlichen Diät während der Stillphase, sind derzeit kaum Daten verfügbar. Insofern liegt die Bedeutung dieser Arbeit auch darin, überhaupt einen Einblick in die Ernährung stillender Mütter in Deutschland zu gewinnen. Einige Studien beschäftigen sich konkret mit der Fragestellung, inwiefern die natürliche Diät während der Schwangerschaft die Entstehung von Allergien beim Kind beeinflusst. Diese Studien berufen

sich nicht vorrangig auf das gezielte Weglassen oder Substituieren bestimmter Nahrungsmittel, sondern berücksichtigen auch mögliche Interaktionen zwischen einzelnen Nahrungsmitteln und streben somit eine ganzheitliche Beurteilung an.

So könnten typische Ernährungsgewohnheiten unterschiedlicher Populationen entschieden zu bestehenden regionalen Differenzen der Prävalenz von atopischen Erkrankungen beigetragen haben. Dieser Überlegung folgend wurde der Einfluss einer mediterranen Ernährungsweise (hoher Verzehr von Obst, Gemüse, Vollkornprodukten, Nüssen, Fisch, Olivenöl; geringer Verzehr von Milchprodukten, Ei, rotem Fleisch) während der Schwangerschaft und in den ersten sechs Lebensjahren bei 468 Kindern auf der Insel Menorca untersucht (60). Unabhängig davon, ob die mediterrane Ernährungsform auch von den Kindern übernommen wurde, zeigte sich eine negative Assoziation der mediterranen Diät während der Schwangerschaft mit einem persistierenden pfeifenden Atemgeräusch und Atopie im Alter von 6 Jahren. Auch wird entsprechend der oben erwähnten Lipid-Hypothese vermutet, dass insbesondere in öligem Tiefseefisch enthaltene mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren über anti-inflammatorische Mechanismen Atopie-präventiv wirken. In einer hierzu durchgeführten Studie zeigte sich, dass eine Steigerung des Fisch-Konsums während der Schwangerschaft von 1 Mal auf 2,5 Mal pro Woche bei 6jährigen Kindern mit einer Verringerung des Atopie-Risikos um 35% und des Risikos für „atopic wheeze“ um 82% assoziiert ist (61). Ebenso wurde der Einfluss von Margarine auf allergische Erkrankungen untersucht. Dabei sprachen die Ergebnisse verschiedener Studien für die Hypothese, dass eine Assoziation zwischen regelmäßigem Verzehr von Margarine und der Entstehung von allergischen Erkrankungen besteht (62-64).

Wie oben erwähnt, gehen andere Autoren davon aus, dass die zunehmende Prävalenz von Asthma insbesondere mit einer verringerten Aufnahme von nutritiven Antioxidantien zusammenhängt. So wurden Ernährungsdaten von 2000 schwangeren Frauen erhoben und insbesondere hinsichtlich der Aufnahme von Vitamin E, Vitamin C, β -Karotinoiden, Selenium, Magnesium, Mangan, Kupfer und Zink geprüft (65). Die Analyse der Fragebögen ergab eine negative Assoziation der maternalen Vitamin E-Aufnahme mit kindlichem Ekzem im zweiten Lebensjahr bei Kindern von atopischen Müttern. Die Vitamin-E-Zufuhr war außerdem bei zweijährigen Kindern nicht-atopischer Mütter negativ mit dem Auftreten von pfeifenden Atemgeräuschen ohne das Vorhandensein einer Erkältung assoziiert. Eine Nachuntersuchung der an der Studie teilnehmenden Kinder wurde im Alter von fünf Jahren vorgenommen. Dabei zeigte sich u.a. eine negative Assoziation der maternalen Vitamin E- und Zink-Aufnahme während der Schwangerschaft mit der Entwicklung von Asthma (66). Bezüglich des Auftretens von Asthma

zeigte der maternale Verzehr von Äpfeln einen protektiven Effekt, was ebenfalls auf den hohen Gehalt an Antioxidantien in Äpfeln zurückgeführt wird (67). Eine mit 1002 schwangeren Frauen in Japan vorgenommene Studie untersuchte den Einfluss einer hohen Aufnahme von Soja und Isoflavonen. Es zeigten sich protektive Effekte bezüglich der AR (68).

Zahlreiche Beobachtungsstudien deuten also auf protektive oder auch schädliche Effekte bestimmter Ernährungsweisen, einzelner Nahrungsmittel oder auch verschiedener Mikronährstoffe hin. Insgesamt ist die Studienlage jedoch nicht ausreichend und sind kaum Interventionsstudien zur Bestätigung beobachteter Effekte erfolgt, um hier gezielte Empfehlungen aussprechen zu können.

1.10.2 Allergen-vermeidende Diät während Schwangerschaft und Stillphase

In den 1980er und 90er Jahren konzentrierte sich die Forschung stark auf die Identifizierung Allergie-induzierender Nahrungsmittel. Dazu wurden zahlreiche prospektive Interventionsstudien durchgeführt, die den Einfluss einer maternalen Diät während der Schwangerschaft und Stillphase untersuchten (69-82).

Bei den vermiedenen Nahrungsmitteln handelte es sich in erster Linie um Kuhmilch und Hühnerei. Zum Teil wurden weitere Nahrungsmittel wie zum Beispiel Fisch, Zitrusfrüchte oder Fleisch gemieden. Die Ergebnisse der meisten Diät-Studien führten aufgrund ausbleibender Erfolge nicht zu einer Empfehlung der Vermeidung von bestimmten Nahrungsmitteln während der Schwangerschaft und Stillphase. Drei Studien berichteten jedoch von positiven Effekten der Diät auf die Inzidenz von allergischen Erkrankungen. So beobachteten Arshad et al. bei Kindern, deren Mütter während der Stillphase Diät gehalten hatten (Meiden von Hühnerei, Kuhmilch, Nüssen, Fisch), im 12. Lebensmonat eine verringerte Prävalenz von Asthma und atopischem Ekzem (73). Da das Studiendesign weitere Maßnahmen, z.B. milbentötendes Pulver zur Reduzierung von Hausstaub, beinhaltete, bleibt jedoch unklar, inwiefern die positiven Effekte der angeordneten maternalen Diät zugeschrieben werden können. Ähnliche Einschränkungen müssen bei der Bewertung der von Zeiger et al. und Hattevig et al. beobachteten protektiven Effekte berücksichtigt werden (77, 79). Problematisch ist weiterhin die geringe Stichprobengröße vieler der durchgeführten Studien zu werten (72, 82). Zusätzlich muss erwähnt werden, dass zwei Studien aufgrund des Verdachtes gefälschter Daten nicht berücksichtigt werden können (83, 84). Tabelle 1 fasst bisherige Studien zur Allergenvermeidung zusammen.

Tabelle 1: Kontrollierte, prospektive Studien zur Allergenvermeidung

Studie	Methoden	Ergebnisse
Herrmann, 1996 (70)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 135 schwangere Frauen ▪ Vermeiden von KM, Ei (3. Trimenon der Gravidität und/oder erste 3 Mon. postpartal) vs. keine Diät 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Maternale Diät: Kein Effekt
Lovegrove, 1994 (72)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 38 schwangere Frauen ▪ Vermeidung von KM (ab 36. SSW bis Ende der Stillphase) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ tendenziell positiver Effekt, Stichprobengröße zu gering
Arshad, 1992 (73) Hide, 1994 (85)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 120 stillende Mütter ▪ Vermeidung von KM, Ei, Fisch und Nüssen (gesamte Stillphase) vs. keine Diät ▪ Kinder: KM, Soja ab 9 Mon., Weizen ab 10 Mon., Ei ab 11 Mon., ab dem 12 Mon. alles Weitere 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mit 1 Jahr: reduzierte AD und Asthma ▪ NMI: 3% in Diätgruppe, 11% in Kontrollgruppe
Zeiger, 1989 (77) Zeiger, 1992 (86) Zeiger, 1995 (71)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 288 schwangere Frauen ▪ Vermeidung von KM, Ei, Erdnuss (3. Trimenon der Gravidität und während gesamter Stillphase) vs. keine Diät ▪ Kinder: KM, Mais, Soja, Zitrusfrüchte, Weizen ab 12 Mon., Ei ab 24 Mon., Erdnuss und Fisch ab 36 Mon. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effekte der maternalen Diät unklar ▪ Diät des Kindes: Im 1. Jahr reduziertes Vorkommen von AD, Nahrungsmittel-induzierter Urtikaria und gastrointestinalen Unverträglichkeitsreaktionen, mit 4 und 7 Jahren reduzierte kumulative Prävalenz von NMA (10% in Diätgruppe, 25% in Kontrollgruppe)
Fälth-Magnusson 1987 (69, 81) Fälth-Magnusson 1992 (75)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 212 schwangere Frauen ▪ Vermeidung von KM und Ei (ab 28. SSW bis Geburt) vs. keine Diät 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Maternale Diät: Kein präventiver Effekt ▪ Signifikant häufiger Unverträglichkeit von Ei bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Ei vermieden haben
Lilja, 1988 (80) Lilja, 1989 (78) Lilja, 1991 (76)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 162 schwangere Frauen ▪ Reduzierte Aufnahme von KM, Ei (3. Trimenon der Gravidität und erste 2 Mon. postpartal) vs. hohe Aufnahme von KM und Ei ▪ Kinder: Zitrusfrüchte, Getreide, Fleisch, Tomaten ab 6 Mon., Ei, Fisch ab 9 Mon. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diät in der Schwangerschaft: Kein Effekt ▪ Diät in der Stillphase: Kein Effekt
Hattevig, 1989 (79) Hattevig, 1990	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 115 Mütter ▪ Vermeidung von KM, Fisch, Ei (erste 3 Mon. der Stillphase) vs. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ In Diätgruppe AD reduziert mit 3, 6 und 48 Mon., kein Einfluss auf Prävalenz von

(87) Sigurs, 1992 (74)	keine Diät <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kinder: KM ab 6 Mon., Ei und Fisch ab 9. Mon. 	Asthma, AR
Cant, 1986 (82)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 37 Mütter ▪ Vermeidung von KM, Ei, Schokolade, Weizen, Nüssen, Fisch, Hühnchen, Zitrusfrüchten, Rindfleisch (gesamte Stillphase) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kein Effekt

1.10.3 Studien zur Wirkung von Mikronährstoffen

Verschiedene immunmodulierende Mikronährstoffe sind für die Allergie-Prävention von Interesse, so z.B. die in Fischöl enthaltenen langkettigen, mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren (ω -3-LCPUFAs) und zahlreiche Antioxidantien. Wie bereits oben erwähnt, haben sich im Rahmen der Lipid-Hypothese Hinweise ergeben, dass eine an ω -3-LCPUFAs reiche Ernährung während der Schwangerschaft sich protektiv auf die Entstehung von Allergien beim Kind auswirkt (88). Eine Studie zur Fischöl-Substituierung während der Schwangerschaft zeigte eine signifikante Abnahme von den für die allergische Entzündungsreaktion bedeutenden Th2-Zytokinen (IL-4 und IL-13) im Nabelschnurblut (89). Diese Beobachtung deckt sich mit den beschriebenen positiven Effekten eines erhöhten Fischkonsums (61). Auch Antioxidantien werden bezüglich ihrer Wirkung auf die Entstehung von Allergien untersucht. Wie in Abschnitt 1.10.1 beschrieben, zeigten sich protektive Effekte einer Antioxidantien-reichen mediterranen Ernährungsweise (60). Im Mausmodell hat sich ebenfalls ein protektiver Effekt von Antioxidantien angedeutet. So führte die Substitution des Antioxidans Vitamin A während der Schwangerschaft und der pränatalen Periode zu einer Senkung des Risikos für eine Nahrungsmittel-Sensibilisierung beim Nachwuchs (90). In Tabelle 2 sind derzeitige Kenntnisse zu möglichen Wirkmechanismen von Mikronährstoffen in Bezug auf Asthma bronchiale beschrieben.

Tabelle 2: Beeinflussung von Allergien durch Mikronährstoffe - Verschiedene Stoffe und ihre mögliche Wirkung.

Aus „Diet and Asthma“ von McKeever et al. [67]

Nährstoff	Aktivität und potentieller Wirkmechanismus
Vitamin C	Antioxidanz, Prostaglandin Inhibition
Vitamin E	Antioxidanz, Membran-Stabilisierung, Inhibition der IgE-Produktion
Vitamin A	Antioxidanz
Flavone/Flavonoide	Antioxidanz, Mastzell-Stabilisierung
Magnesium	Relaxation glatter Muskulatur, Mastzell-Stabilisierung
Selenium	Antioxidativer Co-Faktor der Glutathion-Peroxidase
Kupfer, Zink	Antioxidativer Co-Faktor der Superoxid-Dismutase
n-3 Fettsäuren	Stabilisierung der Membranen von inflammatorischen Zellen
n-6 mehrfach ungesättigte Fettsäuren	Gesteigerte Produktion von proinflammatorischen Eicosanoiden
Natrium	Gesteigerte Kontraktion glatter Muskelzellen

1.11 Zielsetzung

Die atopische Dermatitis und das Asthma bronchiale gehören zu den häufigsten chronischen Erkrankungen des Kindes. Um den sogenannten „atopischen Marsch“ zu verhindern bzw. zu unterbrechen, ist insbesondere eine möglichst frühe Intervention zur Prophylaxe der Erstmanifestation einer atopischen bzw. allergischen Erkrankung besonders sinnvoll. Für das Erreichen dieses Vorsatzes hat die Ernährung als individuell zu beeinflussende Variable präventives Potenzial. Derzeitige Kenntnisse zum Einfluss der Ernährung auf die Entstehung von atopischen Erkrankungen und Allergien sind jedoch nicht ausreichend, um Rückschlüsse auf eine möglichst allergiepräventive Ernährungsweise ziehen zu können. So wird bei Betrachtung der Studienlage deutlich, dass man sich zwar weltweit mit möglichen Effekten der Ernährung auf die Entstehung von atopischem Ekzem, Allergien und Asthma bronchiale beschäftigt, dass aber der Einfluss der mütterlichen Ernährung während der Stillphase bisher nicht ausreichend untersucht wurde.

In diesem Sinne beantworteten stillende Mütter im Rahmen der PAPS-Studie einen umfangreichen Fragebogen zu ihren Ernährungsgewohnheiten. Die Kinder dieser Frauen wurden seit ihrem ersten Lebensmonat bis zum 3. Geburtstag regelmäßig im Studienzentrum der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin untersucht.

Das Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit richtet sich auf den Zusammenhang zwischen mütterlicher Ernährung während der Stillzeit und atopischer Dermatitis bis zum 7. Lebensmonat des Kindes. Die Diagnose AD wurde als sekundärer Outcome-Parameter zudem im Alter von 12 Monaten geprüft.

Zusätzlich sollten folgende sekundäre Fragestellungen untersucht werden: Im Alter von 7 Monaten wurde anhand des Nachweises spezifischer Antikörper das Vorkommen einer Sensibilisierung gegen nutritive Allergene untersucht. Weiterhin wurden das Auftreten von Atemwegsinfektionen im ersten Lebensjahr und der Nachweis eines erhöhten Eosinophilen-Scores $\geq 5\%$ im Alter von 5 Wochen als sekundärer Outcome-Parameter festgelegt.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss der mütterlichen Ernährung während der Stillphase auf die Entstehung von allergischen Erkrankungen bei Kindern atopisch vorbelasteter Eltern zu untersuchen. Hierfür soll im Folgenden zunächst eine detaillierte Analyse der Ernährungsgewohnheiten der stillenden Mütter vorgenommen werden und zudem im Rahmen einer Subgruppenanalyse Besonderheiten der Ernährung an atopischer Dermatitis erkrankter Mütter aufgezeigt werden. Anschließend werden mögliche Zusammenhänge zwischen bestimmten von den Müttern verzehrten Nahrungsmitteln oder Nahrungsmittelgruppen und dem Auftreten oder dem Ausbleiben von atopischen bzw. allergischen Erkrankungen bei den beobachteten Kindern untersucht.

2 Methoden

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf im Rahmen der PAPS-Studie erhobene Daten. Diese randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde Parallelgruppenstudie beschäftigte sich mit der Prophylaxe atopischer und allergischer Manifestationen und der Aktivierung bzw. Modulation körpereigener Abwehrkräfte durch Pro-Symbioflor® bei Säuglingen mit mindestens einem atopisch vorbelasteten Elternteil. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité bewilligt. Vor Beginn der Studie wurden alle teilnehmenden Eltern ausführlich aufgeklärt und willigten schriftlich in die Teilnahme an der Studie ein. Die Eltern wurden darauf hingewiesen, dass sie ohne jede Einschränkung oder Nachteil jederzeit die Einwilligung zur Teilnahme ihrer Neugeborenen an der Studie widerrufen können.

2.1 Studienpopulation

Die Rekrutierung der eingeschlossenen Neugeborenen erfolgte von Mai 2002 bis September 2007. Über die Geburtskliniken von insgesamt 32 Krankenhäusern wurden ca. 6000 Familien über die PAPS-Studie informiert. Dabei wurden Teilnehmer vorrangig in Berlin akquiriert. Ein geringer Teil der Neugeborenen wurde jedoch auch in anderen Bundesländern (Hamburg, Niedersachsen und Brandenburg) rekrutiert. Die Durchführung der Studie begann am 02. Mai 2002 mit Rekrutierung des ersten Neugeborenen und endete am 07. September 2010 mit Abschluss der Nachbeobachtung des letzten Teilnehmers. Von 633 Neugeborenen, die in der Screening-Phase rekrutiert wurden, konnten 606 in die randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie aufgenommen werden. Die Entblindung gegenüber den Prüfern erfolgte im November 2010. In Tabelle 3 und 4 sind Ein- bzw. Ausschlusskriterien für die Auswahl der Zielpopulation aufgeführt.

Tabelle 3: Einschlusskriterien

Einschlusskriterien
Gesunde männliche und weibliche Neugeborene
Reife Neugeborene / Gewicht $\geq 2500\text{g}$ / Geburt $> 37+0$ Schwangerschaftswochen
Gesund, keine relevanten Erkrankungen seit der Geburt (außer ggf. transienter Hyperbilirubinämie, angeborene Fehlbildungen / Funktionsstörungen bzw. Symptome / Erkrankungen des Säuglings ohne Einfluss auf Allergien)
Positive Atopie-Anamnese bei mindestens einem Elternteil (atopische Dermatitis, Asthma bronchiale, allergische Rhinokonjunktivitis)
Schriftliche Einverständniserklärung durch die Eltern / durch den gesetzlichen Vertreter

Tabelle 4: Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien
Erkrankungen, die eine immunmodulatorische Therapie (systemische Verabreichung von Steroiden oder Ciclosporin A) erforderlich machen
Verlegung auf die Intensivstation nach der Geburt
Bekannte Immunstörungen oder -defekte (Lymphopenie, Thrombopenie)
Begleitmedikation oder -behandlung (außer zur Prophylaxe)
Unzureichende Fähigkeit o. Bereitschaft der Eltern zur Kommunikation oder zur Zusammenarbeit
Familienanamnese für angeborene Abwehrschwäche

Mithilfe eines speziellen Ernährungsfragebogens wurden von den Müttern der ersten 333 Studienteilnehmer Ernährungsdaten erhoben, von denen nach Datenbereinigung insgesamt 286 Datensätze in die statistische Analyse eingingen. Das Ausfüllen der Ernährungsfragebögen durch die Mütter erfolgte zu Beginn der Teilnahme an der Studie, als die Säuglinge wenige Wochen alt waren (5. Lebenswoche; im Rahmen von Visit 2). Außer der Intervention mit Pro-Symbioflor® wurde keine weitere Intervention vorgenommen. Da also keine Ernährungsintervention erfolgte und auch kein Vermeidungsverhalten gezielt untersucht werden sollte, wurde bezüglich der Ernährungs-Untersuchung keine formale Fallzahlberechnung zum Nachweis eines bestimmten Effektes vorgenommen. Aus finanziellen und zeitlichen Gründen konnten die vom Deutschen Institut für Ernährungsforschung (DIfE) erworbenen Ernährungsfragebögen nicht für die gesamte im Rahmen der PAPS-Studie untersuchte Kohorte bereitgestellt und somit nicht alle Teilnehmer in die Untersuchung der Ernährungseinflüsse integriert werden. Insgesamt wurden 286 Kinder bzw. Mütter mit in die Ernährungsauswertung einbezogen. Dies entsprach ca. 50% der Kohorte und wurde als hinreichende Fallzahl eingeschätzt. In dieser Arbeit werden die Ernährungsdaten mit dem Begriff „EPIC“ (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) gekennzeichnet. Damit soll eine Abgrenzung von den im Rahmen der PAPS-Interventionsstudie erhobenen spezifischen klinischen und allergologischen Daten stattfinden. Im Folgenden wird dementsprechend zwischen PAPS- und EPIC-Daten unterschieden. Da nicht für alle Teilnehmer der Studie EPIC-Daten erhoben werden konnten, diese Daten jedoch für die Untersuchung der zentralen Fragestellung maßgeblich sind, nimmt diese Arbeit in erster Linie Bezug auf diejenige Kohorte, für die sowohl PAPS- als auch EPIC-Daten verfügbar sind. Diese Kohorte wird im Folgenden vereinfacht mit der Bezeichnung EPIC gekennzeichnet.

Für die Auswertung im Rahmen dieser Dissertation wurden zudem nur Fälle berücksichtigt, für die Angaben bezüglich des Bestehens einer atopischen Dermatitis zum Zeitpunkt Visit 5 und

Visit 6 vollständig waren, die mindestens für die Dauer von 6 Wochen gestillt wurden und bei denen die Ernährungsfragebögen nicht mehr als 20% fehlende Einträge aufwiesen.

2.2 Studiendesign

Die monozentrische PAPS-Interventionsstudie umfasste den Zeitraum vom Zeitpunkt der Geburt bis zum 3. Lebensjahr. Sie gliederte sich in die zwischen dem 2. und 7. Lebensmonat stattfindende Behandlungsphase und die zwischen dem 8. und 36. Monat erfolgende Nachbeobachtungsphase. Das Prüfzentrum war das Allergie-Centrum Charité / Sektion Pädiatrische Allergologie und Pneumologie, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow Klinikum (CVK), Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Deutschland.

Die PAPS-Studie wurde in zwei Parallelgruppen doppelblind und Placebo-kontrolliert an gesunden Reifgeborenen beider Geschlechter mit einfach oder doppelt positiver Familienanamnese für allergische Erkrankungen durchgeführt.

Das primäre Ziel war, die Inzidenz von atopischer Dermatitis bei Kindern atopisch vorbelasteter Eltern nach einer 25 ± 2-wöchigen prophylaktischen Intervention mit der Prüfmedikation ProSymbioflor® zu senken. Sekundär wurde auch das Auftreten allergischer Erkrankungen der Atemwege und des Magen-Darm-Trakts ausgewertet. Weitere Ziele waren die Senkung der Sensibilisierungsrate gegen Nahrungsmittelallergene und die Verminderung des Schweregrads von atopischer Dermatitis.

Pro-Symbioflor® Bakterienlysat wird hergestellt aus $1,5 - 4,5 \times 10^7$ Enterococcus faecalis (DSM 16440) und von $1,5 - 4,5 \times 10^7$ Escherichia coli (DSM 17252). Der Wirkstoff in ProSymbioflor® ist ein steriles Lysat aus humanen, apathogenen Bakterienbestandteilen, was nach Autoklavierung lebender Zellen entsteht. Das Lysat in seiner Gesamtheit als Wirkstoff führt zu immunmodulierenden Effekten am menschlichen Immunsystem. Das Referenzprodukt ProSymbioflor® Placebo besteht aus flüssigem Kulturmedium ohne Bakterien. Eine äußerliche Unterscheidung beider Präparate ist nicht möglich. Zu Beginn der Behandlungsphase betrug die Dosierung der Prüfmedikation dreimal täglich fünf Tropfen. Innerhalb von zwei Wochen wurde die Dosis auf dreimal täglich zehn Tropfen gesteigert. Die Prüfmedikation wurde per os zusammen mit Flüssigkeit (Milch oder Tee) verabreicht. Die Einnahme des Präparates wurde dann durch Abwiegen und Abzählen der ausgegebenen und beim nächsten Follow-up wieder eingesammelten Flaschen der Studienmedikation überwacht.

An der Studie teilnehmende Kinder wurden regulär nach der Geburt und dann im Alter von 5, 13, 21, 31 Wochen und 12, 24 und 36 Monaten, also insgesamt acht Mal untersucht. Zusätzliche Visiten konnten bei Auftreten von Symptomen mit Verdacht eines atopischen Ekzems oder anderer allergischer Manifestationen neben den regulären Besuchen jederzeit vereinbart werden.

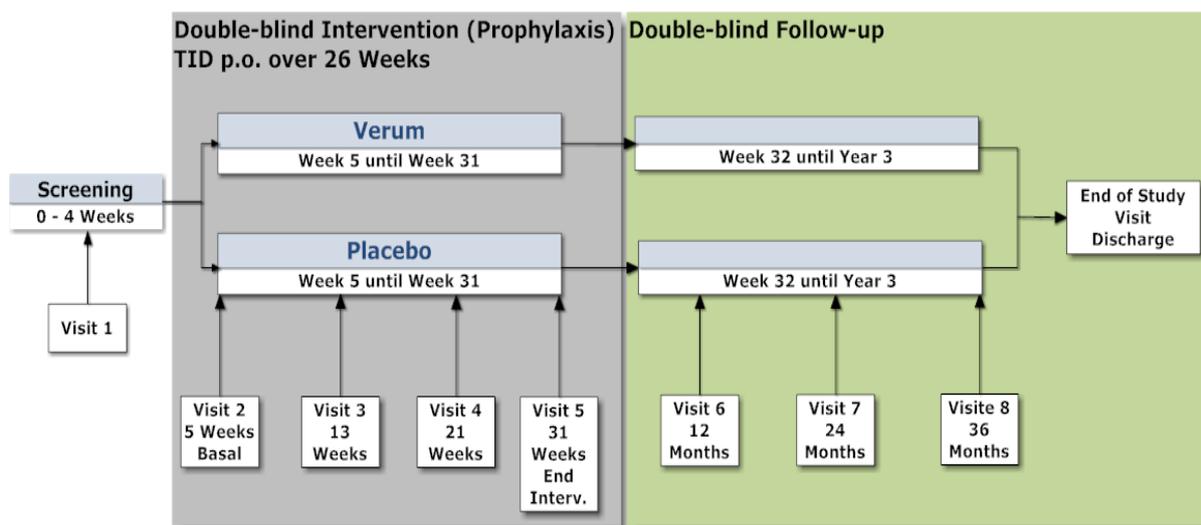


Abbildung 1: Studienflussschema (91)

2.3 Erhebung demographischer und allergologischer Daten (PAPS-Daten)

Nachdem die Erziehungsberechtigten nach entsprechender Information die Einwilligung zur Teilnahme erklärt hatten, wurden im Rahmen von Visit 2 (V2) demographische Daten erfasst. Jeder der acht Besuche im Studienzentrum beinhaltete zudem eine ausführliche Anamnese, die sich an einem für die PAPS-Studie entworfenen Dokumentationsbogen orientierte, sowie eine körperliche Untersuchung. Zudem erfolgten wiederholt Blutentnahmen mit Bestimmung von Parametern der Allergologie (spezifisches Serum-IgE), Hämatologie oder der klinischen Chemie (Sicherheitslabor). Im Interview wurde systematisch das Auftreten von allergischen Erkrankungen, Infekten oder anderen Erkrankungen erfragt. Fragen zu Manifestationen allergischer Erkrankungen orientierten sich dabei am ISAAC-Fragebogen (91). Besonderer Wert wurde auf die Erfassung der AD gelegt, aber auch mögliche andere Erscheinungsformen von Allergien mit Beschwerden des Respirations- oder Magen-Darm-Traktes wurden genau erfragt und untersucht. Mithilfe des Fragebogens wurden zusätzlich auch Daten zur Tabakrauchexposition, zu Tierkontakten, zur Nahrung in der ersten Lebenswoche, zum Stillen

sowie zum Einführen fester Nahrung, zur Gabe von Vitaminpräparaten, zur Benutzung von Schnullern und zu Kontakten mit anderen Kindern erhoben.

2.3.1 Diagnose der atopischen Dermatitis

Modifiziert nach den drei Major-Kriterien von Hanifin und Rajka wurde das Auftreten einer AD erfasst (92):

- Atopische Erkrankungen in der Familienanamnese
- Dermatitis mit Juckreiz, Symptomatik über 6 Wochen und mehr
- Typische ekzematöse oder lichenifizierte Dermatitis im Gesicht und Beugebereich bzw. bei Säuglingen Streckseiten

Zur Diagnose AD mussten mindestens zwei der drei Major-Kriterien für einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen erfüllt worden sein. Das erste Kriterium wurde dabei bereits als Einschluss-Kriterium gefordert und war somit regelmäßig bei allen Teilnehmern „ja“. Falls Zweifel bezüglich der Diagnose AD bestanden, wurde kein Vorliegen einer AD erfasst. Wurde im Rahmen der körperlichen Untersuchung die Diagnose AD gestellt, erfolgte anschließend und im Rahmen jedes weiteren Besuches im Allergiezentrum die Berechnung des SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) zur standardisierten Dokumentation des Ausmaßes und Schweregrades der Erkrankung (93, 94). Der SCORAD beinhaltet die Einschätzung des betroffenen Anteils der Körperoberfläche (siehe Abbildung 2), der Intensität und der subjektiven Symptome. SCORAD-Werte zwischen 0 und 25 weisen auf eine milde, zwischen 25 und 50 auf eine mittelgradige und Werte größer 50 auf eine starke Ausprägung der Erkrankung hin. Wurde die Diagnose AD einmal gestellt, galt sie auch für die darauffolgenden Visiten. Der SCORAD wurde dementsprechend als „0“ bewertet falls im Rahmen der nach Diagnose-Stellung folgenden Visiten keine Symptome mehr zu verzeichnen waren.

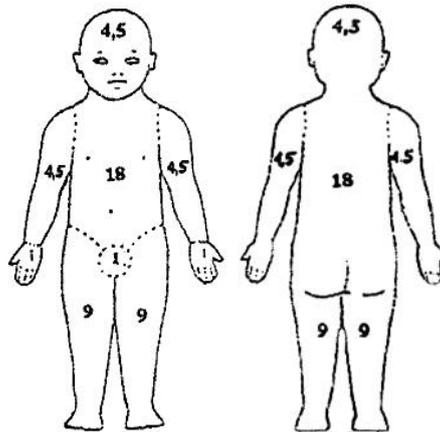


Abbildung 2: Schema zur Markierung betroffener Körperregionen (96)

2.3.2 Abfragung weiterer allergischer bzw. anderer Erkrankungen

Mithilfe von in drei Abschnitte gegliederten Zusatzfragen wurde auf mögliche andere allergische Erkrankungen Bezug genommen. Bei den drei Sektoren handelte es sich um:

- Atmung:
Fragen zu Husten, Atemgeräuschen, Atemnot, Kurzatmigkeit, Asthma, Atembeschwerden, Bronchitis, Pseudokrapp.
- Nase, Augen, Haut:
Fragen zu Nasenbeschwerden ohne Erkältung, Heuschnupfen, juckendem Hautausschlag, Reaktionen auf Insektenstiche.
- Nahrungsmittelallergie:
Fragen nach auslösendem Nahrungsmittel und zur Form der Reaktionen auf Nahrungsmittel (Hautquaddeln, Schwellungen, Atemnot, andere Symptome)

Weiterhin erfolgte eine allgemeine Abfrage von vorausgegangenen oder bestehenden Erkrankungen, die mit Allergien oder Immunkrankheiten in Zusammenhang gebracht werden können. Diese Fragen nahmen z.B. Bezug auf das Auftreten von Ekzem, Nesselsucht, Urtikaria, Quincke-Ödem, Lungenentzündung, Pseudokrapp, Virus-Infektionen der Atemwege, Keuchhusten, Mittelohrentzündungen oder andere Erkrankungen.

2.3.3 Körperliche Untersuchung und Blutentnahme

Die körperliche Untersuchung umfasste neben Angaben zum Körpergewicht, zur Körperlänge und zum frontooccipitalen Kopfumfang auch die Untersuchung von Kopf, Augen, Nase, Nasenatmung, Mundhöhle, Rachen, Ohren, Hals, Herz, Lungen, Atmung, Abdomen, Genitale und Extremitäten. Die Ergebnisse wurden auf dem Fallberichtsbogen „körperliche Untersuchung“ dokumentiert.

In Tabelle 5 sind die während der Studie vorgenommenen Blutentnahmen abgebildet. Zu den Zeitpunkten V2, 5, 6, 7 und 8 erfolgten allergologische Untersuchungen. Zudem wurden vor Beginn und nach Ende der Intervention Parameter der Hämatologie und der klinischen Chemie für sicherheitspharmakologische Untersuchungen abgenommen. Immunologische Parameter wurden zu den Visiten 5, 6 und 7 bestimmt.

Tabelle 5: Im Rahmen der PAPS-Studie vorgenommene Blutentnahmen

Visit	Zeitraum	Venöses Blut	EDTA-Blut
1	Woche 0	[Nabelschnurblut 2,5 ml] Mutter: 8 ml, Vater: 5 ml	Mutter: 5 ml Vater: 5 ml
2	Woche 5	2,5 ml	0,5 ml
5	Woche 31	3,5 ml, Mutter:3 ml	0,5 ml
6	12 Monate	3,5 ml	1,0 ml
7	24 Monate	3,5 ml	2 ml
8	36 Monate	4,5 ml	---
Zusätzlich bei V.a. NMU	bei Auftreten	1,5 ml	---

2.3.4 Allergologische Untersuchungen

Das Vorhandensein von Immunglobulin E wurde quantitativ in Form von kU/l sowie semiquantitativ in Form von CAP-Klassen ermittelt. Für die zugrundeliegende Auswertung wurde zwischen „negativ“ und „erhöht: > 0,35 kU/l“ unterschieden.

Bezüglich der Inzidenz einer Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene wurden die folgenden Allergen-spezifischen IgE-Titer [kU/l] bei den Besuchen 2, 5, 6, 7 und 8 bestimmt:

- fx5: Nahrungsmittel Screening Test
- f1 = Eiklar

- f2 = Milcheiweiß
- f3 = Dorsch
- f4 = Weizenmehl
- f13 = Erdnuss
- f14 = Sojabohne

Bezüglich der Inzidenz einer Sensibilisierung gegen respiratorische Allergene wurden die folgenden Allergen-spezifischen IgE-Titer [kU/l] bei den Besuchen 6, 7 und 8 bestimmt:

- sx1 = Inhalativer Screening Test
- g12 = Roggen
- w6 = Beifuß
- g6 = Lieschgras
- d1 = Dermatophagoides pteronyssinus
- m2 = Cladosporium herbarum
- t3 = Birke
- e5 = Hund
- e1 = Katze

2.4 Erhebung der Ernährungsdaten (EPIC-Fragebogen)

Im Rahmen des 1. Besuchs im Allergiezentrum beantworteten die stillenden Mütter einen Ernährungsfragebogen zu ihren Essgewohnheiten. Insgesamt wurden die Ernährungsdaten von 333 Müttern erhoben.

Der für die Erhebung der Ernährungsdaten verwendete „Food Frequency Questionnaire“ (FFQ) wurde vom Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg im Rahmen der „European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition“ (EPIC) Kohortenstudie entwickelt und für diese Arbeit vom Deutschen Institut für Ernährungsforschung (DIfE) bereitgestellt und ausgewertet. Der Fragebogen wurde bereits vielfältig eingesetzt und im Rahmen von Studien validiert (95, 96). Eine schriftliche Anleitung ist dem Fragebogen beigelegt. Das Ausfüllen des FFQ erfolgte durch die Teilnehmerinnen selbst und dauerte insgesamt ca. 60 Minuten. Die Ernährung der Mutter wurde dabei mit Hilfe einer Lebensmittelliste erfasst, welche insgesamt 148 Artikel beinhaltet, die sich in 25 Nahrungsmittelgruppen einteilen lassen. Für die

verschiedenen Lebensmittel musste jeweils die durchschnittlich verzehrte Portion sowie die durchschnittliche Verzehrshäufigkeit angegeben werden. Dabei wurden die Angaben für die Erfassung jedes Nahrungsmittels nach einem beständigen Schema erfragt. So musste zunächst angegeben werden, ob das Nahrungsmittel generell verzehrt wurde. Falls nicht, konnte die Antwortmöglichkeit „Esse ich nicht“ angekreuzt werden. Für den Fall, dass das Nahrungsmittel verzehrt wurde, konnte nun zunächst die Größe der durchschnittlichen Portion angegeben werden. Für Grau-, Roggen- oder Mischbrot ist die Bezugsgröße im Fragebogen zum Beispiel eine Scheibe. Hierfür konnte nun weiterhin zwischen einer halben, einer, zwei oder drei Scheiben Brot gewählt werden (siehe unten, Beispiel 1).

Um die Entstehung von Fehlern durch das unterschiedliche Verständnis einer Portionsgröße zu vermeiden, enthält der FFQ zahlreiche Abbildungen. Diese erleichtern das Ausfüllen, da die eigens verzehrte Menge in Bezug auf die abgebildete Portion besser eingeschätzt werden kann. Nach dem Bestimmen der Portionsgröße wurde die durchschnittliche Verzehrshäufigkeit anhand folgender Antwortmöglichkeiten erfasst:

- 1 mal pro Monat oder weniger
- 2-3 mal pro Monat
- 1 mal pro Woche
- 2-3 mal pro Woche
- 4-6 mal pro Woche
- 1 mal pro Tag
- 2 mal pro Tag
- 3-4 mal pro Tag
- 5 mal pro Tag oder häufiger

Beispiele zur Angabe von Ernährungsdaten (In dieser Form auch im Ernährungsfragebogen verwendet):

Beispiel 1:

Sie essen jeden Tag morgens etwa zwei Scheiben Graubrot und abends zwei Scheiben Mischbrot.

Lebensmittel	Esse ich nicht	Vorgabe	meine Portion				1 mal pro Monat oder weniger	2-3 mal pro Monat	1 mal pro Woche	2-3 mal pro Woche	4-6 mal pro Woche	1 mal pro Tag	2 mal pro Tag	3-4 mal pro Tag	5 mal pro Tag oder häufiger
			1/2	1	2	3									
Grau-, Roggen-, Mischbrot	<input type="checkbox"/>	Scheibe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Die vorgegebene Portionsgröße ↑ Scheibe ↑ verdoppeln ↑ 2mal pro Tag

Beispiel 2:

Sie essen etwa jede Woche einmal Cornflakes. Ihre Portion entspricht der Hälfte der in Abbildung 3 gezeigten Portion.

Lebensmittel	Esse ich nicht	Vorgabe	meine Portion				1 mal pro Monat oder weniger	2-3 mal pro Monat	1 mal pro Woche	2-3 mal pro Woche	4-6 mal pro Woche	1 mal pro Tag	2 mal pro Tag	3-4 mal pro Tag	5 mal pro Tag oder häufiger
			1/2	1	2	3									
Cornflakes	<input type="checkbox"/>	Bild 1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>						

Die vorgegebene Portionsgröße in ↑ Bild 1 ↑ halbieren ↑ 1mal pro Woche



Abbildung 3: Portionsgröße einer Schale Cornflakes

2.5 Auswertung

2.5.1 Datenaufbereitung

Das Daten-Management wurde gemäß international üblicher Standards EMEA/ICH für klinische Prüfungen der Phase III durchgeführt. Die anamnestisch und klinisch erhobenen PAPS-Daten wurden aus den Original-Dokumentationsbögen manuell in eine validierte, mit einem Audit Trail ausgestattete Studien-Datenbank übertragen. Vor Beginn der Studie wurde festgelegt, dass eine Einfacheingabe mit einer vollständigen Richtigkeitsprüfung aller Beobachtungen und Plausibilitätsprüfung durchgeführt wird. Der von den Müttern beantwortete Ernährungsfragebogen wurde im DIFe elektronisch eingelesen und ausgewertet. Für die weitere Bearbeitung wurden die Daten anschließend in Form von Excel-Tabellen zur Verfügung gestellt, in welchen für die einzelnen Lebensmittel bzw. Mikronährstoffe jeweils der aus den Angaben der Mütter berechnete durchschnittliche Verzehr in Gramm abgebildet ist. Vom DIFe wurde zudem auch die Zuordnung einzelner Lebensmittel in 25 verschiedene Lebensmittelgruppen wie z.B. Obst, Ei/Eiergerichte oder Süßigkeiten/Knabberartikel vorgenommen. Die Berechnung der durchschnittlichen Nährstoffzufuhr aus den von den Müttern angegebenen Verzehrsmengen erfolgte durch das DIFe mittels standardisierter Verfahren.

Für diese Arbeit wurden die PAPS- und EPIC-Datensätze anhand der in beiden Datensätzen vorhandenen Fall-Identifizierungsnummern zusammengefügt. Nach Ausschluss von Datensätzen mit einer Stilldauer von weniger als 6 Wochen, fehlenden Angaben zu AD im Alter von 7 und 12 Monaten und mit > 20% fehlender Einträge zu den Ernährungsdaten wurden schließlich 286 der ursprünglich 333 Datensätze mit Ernährungsdaten für die Analysen berücksichtigt. Für den Vergleich der in dieser Arbeit untersuchten Stichprobe mit der Grundgesamtheit der PAPS-Teilnehmer wurden die aufgrund der genannten Gründe ausgeschlossenen 47 Datensätze mit den übrigen 273 PAPS-Teilnehmern ohne Ernährungsdaten zusammengekommen.

Bezüglich des Atopiestatus der Eltern ist anzumerken, dass für eines der ausgewerteten Mutter-Kind-Paare keine Angaben des Vaters erhalten werden konnten. Bei bekannter Atopie der Mutter wurde dieser Datensatz für diese Variablen der Kategorie „Nur Mutter“ zugeordnet.

Durch den Ausschluss von Datensätzen mit einer Stilldauer geringer als sechs Wochen wurde einerseits sichergestellt, dass zum Zeitpunkt der Beantwortung des Ernährungsfragebogens (V2, fünfte Lebenswoche des Kindes) auch tatsächlich noch gestillt wurde. Andererseits ist hierdurch gewährleistet, dass die untersuchte Einflussgröße, also die Ernährung der Mutter während der

Stillphase, über den Mindestzeitraum von sechs Wochen Einfluss entfalten konnte. Als primärer Endpunkt wurde AD im Alter von 7 Monaten und als sekundäre Endpunkte AD im Alter von 12 Monaten, Atemwegsinfektionen (AWI) in den ersten 12 Monaten, Eosinophilen-Score im Alter von 5 Wochen und Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene im Alter von 7 Monaten betrachtet. Sämtliche Daten zu den Endpunkten stammen aus dem PAPS-Datensatz. Für die Entwicklung einer AD wurde das Alter von 7 Monaten (Zeitpunkt V5) als primärer Endpunkt gewählt, da die Erkrankung sich typischerweise in den ersten Lebensmonaten manifestiert und dies gleichzeitig der Zeitraum ist, in dem die untersuchte Einflussgröße, also die Ernährung der Mutter während der Stillzeit, wirksam wird. Weitere relevante Einflussgrößen wurden unter Beachtung des aktuellen Forschungsstandes aus beiden Datensätzen ausgewählt und in die Analyse einbezogen. Dabei orientierte sich auch die Auswahl der zu untersuchenden Ernährungsvariablen am derzeitigen Stand der Forschung. Es wurden vorrangig Nahrungsmittelgruppen zur Analyse herangezogen, innerhalb derer relevante Lebensmittel zusammengefasst wurden (siehe Tabelle 6). Die Variable „Obst“ beinhaltet so z.B. die Angaben zum Verzehr von Apfel, Birne, Pfirsich, Nektarine, Kirschen, Zwetschgen, Mirabellen/anderes Steinobst, Weintrauben, Erdbeeren, Johannisbeeren, Himbeeren, Brombeeren/anderes Beerenobst, Kiwi, Ananas, Mango, Banane, Orange, Grapefruit und Mandarine. Teilweise wurden die bereits vom DIfE definierten Lebensmittelgruppen verwendet und teilweise auch neue Gruppen definiert. Zudem wurden für die Analyse relevante einzelne Nahrungsbestandteile oder Mikronährstoffe herangezogen. Für den Fall, dass für bestimmte Lebensmittelgruppen signifikante Ergebnisse bezüglich des Hauptoutcomes AD ermittelt wurden, erfolgten im Anschluss zusätzliche Analysen bezüglich einzelner der Gruppe zugehöriger Nahrungsmittel.

Tabelle 6: Für die statistischen Analysen verwendete Lebensmittel und Lebensmittelgruppen

Lebensmittelgruppe	Lebensmittel
Alkoholische Getränke	Bier, Wein, Obstwein, Sekt, Schaumwein, Aperitif, Dessertwein, Likör, Spirituosen
Getreide	Grau-, Roggen-, Misch-, Weiß-, Weizen-, Toast-, Vollkornbrot, Helles Brötchen, dunkles und Vollkornbrötchen, Hörnchen, Laugenbrezel, Croissant, Nudeln, Reis, Getreideflocken, Körner, Müsli, Cornflakes
Obst	Apfel, Birne, Pfirsich, Nektarine, Kirschen, Zwetschgen, Mirabellen oder anderes Steinobst, Weintrauben, Erdbeeren, Johannisbeeren, Himbeeren, Brombeeren oder anderes Beerenobst, Banane, Kiwi, frische Ananas, Mango, Apfel, Orange, Apfelsine, Grapefruit, Mandarine
Gemüse	Salatgurke, Rettich, Radieschen, Krautsalat, rohe Möhren, Karotten, Keime, Sprossen, rohe Paprika, Pfefferschote, rohe Tomaten, Blumen-,

	Rot-, Weißkohl, Kohlrabi, Broccoli oder andere Kohlgemüse, Paprikagemüse, Tomatengemüse und -sauce, Zucchini, Aubergine und anderes Fruchtgemüse, Spinat, Lauch, Porree, Möhren- und Karottengemüse, Schwarzwurzeln, Sellerie, Spargel, Erbsen-Karotten-Mischgemüse, Leipziger Allerlei, Ratatouille, Sauerkraut, Knoblauch, Pilzgerichte, Saure Gurken und anderes gesäuertes Gemüse
Salat	Kopf-, Endivien-, Feldsalat, Chinakohl oder andere Blattsalate, gemischter Salat
Hülsenfrüchte	Grüne Erbsen, grüne Bohnen, Linsen-, Erbsen-, Bohneneintopf
Kartoffeln	Salz-, Pellkartoffeln, Kartoffelbrei, Kartoffelklöße, Semmelknödel, Pommes Frites, Kroketten, Bratkartoffeln, Kartoffelsalat
Milch	Milch, Milchmixgetränk
Quark / Joghurt	Joghurt, Fruchtjoghurt, Quark, Kräuterquark
Käse	Frischkäse, Schmelzkäse, Gouda, Emmentaler, Tilsiter oder anderer Schnittkäse, Camembert, Brie, Gorgonzola oder anderer Weichkäse
Ei	Hart- und weichgekochtes Ei, Spiegelei, Rührei, Omelette
Olivenöl	Olivenöl
Pflanzenöl	Sonnenblumen-, Distel-, Keimöl oder anderes Öl
Fisch	Fisch (z.B. Fischfilet natur oder paniert, Fischstäbchen), Konservenfisch, geräucherter Fisch (z.B. Thunfisch, Rollmops, Lachs)
Fleisch	Putengeschnetzeltes, Putenschnitzel, Hühnerfrikassee, Ente, Gans, Brathähnchen, Kalbfleisch, Lammfleisch, Kaninchen, Leber, Hackfleischsauce, Haschee, Frikadelle, Hamburger, Hackbraten, Schweinebauch, Kochfleisch vom Schwein, Eisbein, Haxe, Kassler, Schweinerippchen, Schweinegulasch, Schweinebraten, Schweineschnitzel, Kotelett, Steak, Filet, Lende, Rindergulasch, Geschnetzeltes, Rinderrouladen, Rinderbraten, Kochfleisch, Rindersteak, Filet, Lende

2.5.2 Deskriptive Auswertung

Für die deskriptiven Analysen wurde mit Verwendung der PAPS-Daten eine Charakterisierung der Kohorte durch Darstellung demographischer und anderer Basalcharakteristika vorgenommen. Hierbei wurden für die ausgewählten stetigen Variablen jeweils der Median und der Interquartilenabstand bestimmt. Für kategoriale Variablen erfolgte dahingegen die Bestimmung des prozentualen Anteils der erfüllten Kriterien. Auch wurde eine Gegenüberstellung der untersuchten Kohorte (n = 286) mit dem Rest der Mutter-Kind-Paare des PAPS-Datensatzes (n = 320) vorgenommen, um ggf. bestehende Unterschiede anhand der ausgewählten Variablen herauszuarbeiten. Der Rest der Mutter-Kind-Paare umfasst hierbei die PAPS-Teilnehmer, bei denen keine Ernährungsdaten gesammelt wurden sowie die Datensätze mit vorhandenen Ernährungsdaten, die für die weiteren Analysen in dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden konnten (siehe 2.5.1).

Weiterhin wurde im Rahmen der deskriptiven Analyse unter Verwendung der EPIC-Daten das Ernährungsverhalten der Mütter detailliert beschrieben und außerdem im Rahmen der Subgruppenanalyse die Besonderheiten der Ernährung von an atopischer Dermatitis erkrankten Müttern herausgearbeitet.

2.5.3 Uni- und multivariate Analysen

Im Rahmen der Interferenzstatistik wurde der Einfluss ausgewählter Risikofaktoren des PAPS- und EPIC-Datensatzes auf die Outcome-Parameter untersucht. Sowohl Ernährungsvariablen als auch Baseline-Charakteristika, die einen plausiblen Einfluss auf die Endpunkte haben können, wurden berücksichtigt. Hierzu wurde der Einfluss potenzieller Risikofaktoren auf die Endpunktvariablen zunächst nacheinander univariat untersucht. Die verwendeten statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Als statistisch signifikantes Ergebnis wurde ein p-Wert $< 0,05$ angesehen. Der Einfluss kategorialer Variablen aus der PAPS-Studie wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests überprüft. Die stetigen PAPS-Variablen waren nicht normalverteilt. Ebenso waren die Ernährungsvariablen nicht normalverteilt sondern deutlich linksschief. Der Einfluss metrischer Variablen wurde daher aufgrund der fehlenden Normalverteilung mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests geprüft.

Im Anschluss an die univariaten Analysen wurde der gleichzeitige Einfluss potenzieller Prädiktoren auf die Endpunktvariablen mittels binär logistischer Regressionsanalysen überprüft. Auf diese Weise soll der Einfluss möglicher Störgrößen auf die Ergebnisse ausgeschaltet werden. Es wurden diejenigen Variablen in die Modelle integriert, die in den univariaten Analysen einen p-Wert $< 0,1$ aufwiesen. Aufgrund der offensichtlichen Multikollinearität wurden nicht sämtliche Variablen zur Bestimmung des Alkoholkonsums integriert, sondern nur die Gesamtmenge konsumierter alkoholischer Getränke berücksichtigt. Für die übrigen in die multivariaten Modelle eingeschlossenen Ernährungsvariablen wurde die Multikollinearität anhand der Bestimmung eines Varianzinflationsfaktors unter 5 in der linearen Regression ausgeschlossen. Weiterhin wurde in den multivariaten Analysen trotz eines p-Werts $< 0,1$ die Variable „Mutter mit AD“ nicht berücksichtigt, insofern für die Variable „Atopiestatus der Eltern: Mutter und Vater“ ebenfalls ein p-Wert $< 0,1$ vorlag, da diese Variable eine eventuell bestehende AD der Mutter beinhaltet. So sollte eine Überadjustierung vermieden werden. Sämtliche überprüfte Variablen sowie eine Konstante wurden in ein logistisches Regressionsmodell einbezogen und die Odds Ratio sowie die 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) angegeben.

Konfidenzintervalle, in denen die Zahl 1 nicht enthalten ist, wurden als statistisch signifikant angesehen. Als Odds Ratio ist die X-fache Chance des Eintretens eines bestimmten Ereignisses anzusehen. Für die Ernährungsvariablen beziehen sich die angegebenen Risikoschätzungen auf den Mehrverzehr pro Gramm pro Tag.

Im Rahmen der Subgruppenanalyse wurde die Gruppe der selbst an atopischer Dermatitis erkrankten Mütter genauer untersucht. Hierfür wurde der Datensatz auf Mutter-Kind-Paare mit an Dermatitis erkrankten Müttern begrenzt ($n = 114$) und die oben beschriebenen Analysen wurden anhand dieser begrenzten Stichprobe wiederholt.

Sämtliche statistischen Analysen wurden mit dem Programm PASW (Predictive Analysis Software) Version 18, früher bekannt als SPSS (Statistical Package for Social Sciences), durchgeführt.

3 Ergebnisse

Zur Voruntersuchung kamen 633 Neugeborene mit ihren Eltern. Insgesamt konnten 606 von diesen Neugeborenen in die PAPS-Parallelgruppen-Studie eingeschlossen werden. Davon waren 303 Kinder in der Verum-Gruppe (Pro-Symbioflor®) und 303 Kinder in der Placebo-Gruppe. Für die ersten 333 teilnehmenden Säuglinge wurden maternale Ernährungsdaten (EPIC-Daten) erhoben. Auf diesen Anteil der insgesamt 606 Studienteilnehmer bezieht sich diese Arbeit.

Bei 16 der 333 Säuglinge enthielten die Datensätze keine Angaben bezüglich des Bestehens von AD im Alter von 7 und/oder 12 Monaten, sodass diese ausgeschlossen wurden. Aufgrund von fehlerhaften oder unvollständigen Angaben (> 20% fehlende Einträge) konnten zudem EPIC-Datensätze von weiteren 16 Teilnehmern nicht berücksichtigt werden. Zudem wurden die Datensätze von weiteren 15 Teilnehmern ausgeschlossen, da sie weniger als 6 Wochen lang gestillt wurden. Somit wurden für die im Folgenden aufgeführten Analysen insgesamt 286 Datensätze von randomisierten und mit Verum oder Placebo behandelten Säuglingen verwendet.

3.1 Charakteristika der Kohorte

Der Altersmedian der 286 untersuchten Mütter lag zum Zeitpunkt der Geburt bei 33 Jahren (siehe Tabelle 7). Insgesamt 39,9% der Mütter sind selbst an AD erkrankt.

Von den 286 Säuglingen kamen 23,4% per elektivem Kaiserschnitt zur Welt. Das Geburtsgewicht lag im Median bei 3487,5g. Mit 51,7% sind etwas mehr als die Hälfte der Kinder weiblichen Geschlechts. Eine doppelt positive Familienanamnese für allergische Erkrankungen mit positivem Atopiestatus sowohl der Mutter als auch des Vaters liegt bei 54,9% der Teilnehmer vor.

Eine prophylaktische Behandlung mit der Prüfmedikation Pro-Symbioflor® erhielten 46,2% der Säuglinge, demzufolge erhielten 53,8% der Teilnehmer Placebo. In Hinblick auf den primären Endpunkt ließ sich zum Zeitpunkt V5, also im Alter von 7 Monaten, eine AD-Prävalenz von 19,9% ermitteln.

Bis zum Alter von 12 Monaten erkrankten 74,5% der Säuglinge ein- oder mehrmals an einer Infektion der Luftwege. Bezüglich der für diese Arbeit maßgeblichen Stillphase zeigte sich, dass die Teilnehmer im Durchschnitt für die Dauer von 41 Wochen gestillt wurden. Insgesamt 35,7%

der teilnehmenden Mütter gaben an, während der Schwangerschaft und/oder der Stillzeit geraucht zu haben.

Tabelle 7: Charakteristika der Kohorte

Variable	Säuglinge mit PAPS- und EPIC-Daten N = 286
AD im Alter von 7 Monaten	57 (19,9%)
AD im Alter von 12 Monaten	65 (22,7%)
Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene (fx5 > 0,35 kU/l) im Alter von 7 Monaten	22/278 (7,9%)
Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene (sx1 > 0,35 kU/l) im Alter von 12 Monaten	8/259 (3,1%)
Eine oder mehrere Atemwegsinfektionen in den ersten 12 Monaten	213 (74,5%)
Eosinophilen-Score im Alter von 5 Wochen \geq 5%	107/262 (40,8%)
Intervention Verum	132 (46,2%)
Geschlecht des Kindes, weiblich	148 (51,7%)
Vollendete SSW Median (IQR)	40 (39 - 40)
Geburtsgewicht [g] Median (IQR)	3487,5 (3227,5 - 3780)
Geburtsmodus	
Vaginalkontakt	219 (76,6%)
Sectio	67 (23,4%)
Rauchen während der Schwangerschaft und/oder der Stillzeit	102 (35,7%)
Sozioökonomischer Status der Mutter	
Hochschule/Universität	157/257 (61,1%)
Abitur	46/257 (17,9%)
Mittlere Reife	47/257 (18,3%)
Sonstige	6/257 (2,3%)
Hauptschule	1/257 (0,4%)
Anzahl Geschwister	
0	180 (62,9%)
1	78 (27,3%)
2	24 (8,4%)
3	3 (1,0%)
4	0 (0,0%)
5	1 (0,3%)
Ältere Geschwister	106 (37,1%)
Stilldauer in Wochen Median (IQR)	41 (30,75 - 54,5)
Haustiere	
Kontakt zu Tieren gesamt	88/270 (32,6%)
Kontakt zu Hunden	28/270 (10,4%)
Kontakt zu Katzen	48/270 (17,8%)

Ethnizität	
Kaukasisch	279/285 (97,9%)
Andere	6/285 (2,1%)
Atopiestatus der Eltern	
Nur Mutter	77 (26,9%)
Nur Vater	52 (18,2%)
Mutter und Vater	157 (54,9%)
Alter der Mutter bei Geburt Median (IQR)	33 (29 - 36)
Mutter mit AD	114 (39,9%)

3.2 Vergleich mit den PAPS-Teilnehmern ohne verfügbare oder auswertbare Ernährungsdaten

Innerhalb der Gesamtheit der PAPS-Teilnehmer zeigten sich im Vergleich der in dieser Arbeit untersuchten Kohorte (n = 286) mit den übrigen Teilnehmern der PAPS-Studie ohne verfügbare Ernährungsdaten oder ohne Ernährungsdaten die für die weiteren Analysen berücksichtigt werden konnten (n = 320) weitestgehend ausgeglichene Basalcharakteristika. So war z.B. der Altersmedian der Mütter zum Zeitpunkt der Geburt in beiden Kohorten identisch und in beiden Gruppen wurde ca. ein Viertel der Kinder per Sectio geboren. Auch bezüglich der Intervention, der AD-Prävalenz und der Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel- oder inhalative Allergene traten keine signifikanten Unterschiede auf.

Dahingegen ergab der Vergleich der Datensätze mit bzw. ohne Ernährungsdaten signifikante Unterschiede für die Dauer der Stillphase ($p = < 0,001$). So betrug die Stilldauer im Median in der in dieser Arbeit untersuchten EPIC-Gruppe 41 Wochen, während die Kinder ohne verfügbare Ernährungsdaten im Median 30 Wochen gestillt wurden. Ebenso unterschieden sich beide Gruppen hinsichtlich des Atopiestatus der Eltern. Zwar war der Anteil der Teilnehmer, bei denen eine einfach positive Heredität mit mütterlicher Atopie vorlag, in beiden Gruppen nahezu gleich, jedoch lag bei einem größeren Anteil der Säuglinge in der untersuchten EPIC-Gruppe eine doppelte Heredität mit positivem Atopiestatus beider Eltern vor. So sind in der EPIC-Gruppe bei 54,9% der Teilnehmer beide Eltern Atopiker, während dies nur für 46,3% der Kinder ohne verfügbare Ernährungsdaten zutrifft ($p = 0,034$). Analog dazu fand sich in der Gruppe, für die keine Ernährungsdaten zur Verfügung stehen, häufiger eine einfach positive Familienanamnese mit positivem Atopiestatus nur des Vaters: In der EPIC-Gruppe ist bei 18,2 % der Teilnehmer

nur der Vater Atopiker, während in der Gruppe ohne Ernährungsdaten bei 25,2% eine Atopie nur des Vaters vorliegt (p = 0,022).

3.3 Einfluss von demographischen Charakteristika und Umgebungsfaktoren auf die Entstehung von AD und Risikofaktoren allergischer Erkrankungen

3.3.1 AD im Alter von 7 Monaten

Hinsichtlich der AD-Prävalenz im Alter von 7 Monaten zeigte sich in der EPIC-Gruppe ohne Berücksichtigung der Heredität der Eltern kein signifikanter Unterschied zwischen mit Verum oder Placebo behandelten Säuglingen (siehe Tabelle 8). Unterschiede ergaben sich bezüglich des Atopiestatus der Eltern. So lag bei einem signifikant größeren Teil der erkrankten Säuglinge eine doppelt positive Heredität vor. Gleichzeitig fand sich bei einem geringeren Teil der erkrankten Kinder ein positiver Atopiestatus nur der Mutter. Eine AD trat bei den Säuglingen signifikant häufiger auf, wenn auch die Mutter an AD erkrankt war.

Tabelle 8: Primäres Outcome AD im Alter von 7 Monaten (statistisch signifikante p-Werte fett gedruckt, Chi-Quadrat oder Mann-Whitney U - Test)

	AD im Alter von 7 Monaten	Keine AD im Alter von 7 Monaten	Unterschied
Variable	N = 57	N = 229	p-Wert
Intervention Verum	23 (40,4%)	109 (47,6%)	0,326
Geschlecht des Kindes, weiblich	31 (54,4%)	107 (46,7%)	0,300
Geburtsmodus			
Vaginalkontakt	45 (78,9%)	174 (76,0%)	0,636
Sectio	12 (21,1%)	55 (24,0%)	
Stilldauer in Wochen Median (IQR)	43 (33,5 - 56)	40 (30 - 54)	0,424
Rauchen während der Schwangerschaft und/oder der Stillzeit	15 (26,3%)	87 (38,0%)	0,100
Sozioökonomischer Status der Mutter			
Hochschule/Universität	30/51 (58,8%)	127/206 (61,7%)	0,832
Abitur	8/51 (15,7%)	38/206 (18,4%)	
Mittlere Reife	12/51 (23,5%)	35/206 (17,0%)	
Hauptschule	0/51 (0,0%)	1/206 (0,5%)	
Sonstige	1/51 (2,0%)	5/206 (2,4%)	
Ältere Geschwister	19 (33,3%)	87 (38,0%)	0,515
Haustiere			

Kontakt zu Tieren gesamt	16/55 (29,1%)	72/215 (33,5%)	0,535
Kontakt zu Hunden	2/55 (3,6%)	26/215 (12,1%)	0,066
Kontakt zu Katzen	9/55 (16,4%)	39/215 (18,1%)	0,759
Atopiestatus der Eltern			
Nur Mutter	6 (10,5%)	71 (31,0%)	0,002
Nur Vater	8 (14,0%)	44 (19,2%)	0,364
Beide Eltern	43 (75,4%)	114 (49,8%)	< 0,001
Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt Median (IQR)	34 (31 - 35,5)	33 (29 - 36)	0,511
Mutter mit AD	30 (52,6%)	84 (36,7%)	0,028

3.3.2 AD im Alter von 12 Monaten

Bezüglich der Intervention zeigten sich im Alter von 12 Monaten keine Unterschiede der AD-Prävalenz zwischen Kindern, die mit Verum behandelt wurden, und Kindern, die Placebo erhalten hatten (siehe Tabelle 9). Eine AD kam signifikant häufiger bei Säuglingen vor, deren Mütter ebenfalls unter AD litten. Zudem fanden sich Unterschiede bezüglich des Atopiestatus der Eltern: Kinder, deren Eltern beide einen positiven Atopiestatus aufwiesen, erkrankten bis zum Alter von 12 Monaten signifikant häufiger an AD. Bei gesunden Teilnehmern lag dahingegen häufiger eine einfach positive Heredität mit Atopie nur der Mutter vor.

Tabelle 9: Sekundäres Outcome AD im Alter von 12 Monaten (statistisch signifikante p-Werte fett gedruckt, Chi-Quadrat oder Mann-Whitney-U-Test)

	AD im Alter von 12 Monaten	Keine AD im Alter von 12 Monaten	Unterschied
Variable	N = 65	N = 221	p-Wert
Intervention Verum	29 (44,6%)	103 (46,6%)	0,777
Geschlecht des Kindes, weiblich	35 (53,8%)	103 (46,6%)	0,305
Geburtsmodus			
Vaginalkontakt	52 (80,0%)	167 (75,6%)	0,458
Sectio	13 (20,0%)	54 (24,4%)	
Stilldauer in Wochen Median (IQR)	44 (36 - 56)	40 (30 - 54)	0,225
Rauchen während der Schwangerschaft und/oder der Stillzeit	18 (27,7%)	84 (38,0%)	0,127
Sozioökonomischer Status der Mutter			
Hochschule/Universität	36/59 (61,0%)	121/198 (61,1%)	0,958
Abitur	10/59 (16,9%)	36/198 (18,2%)	
Mittlere Reife	12/59 (20,3%)	35/198 (17,7%)	

Hauptschule	0/59 (0,0%)	1/198 (0,5%)	
Sonstige	1/59 (1,7%)	5/198 (2,5%)	
Ältere Geschwister	22 (33,8%)	84 (38,0%)	0,541
Haustiere			
Kontakt zu Tieren gesamt	19/63 (30,2%)	69/207 (33,3%)	0,638
Kontakt zu Hunden	4/63 (6,3%)	24/207 (11,6%)	0,232
Kontakt zu Katzen	10/63 (15,9%)	38/207 (18,4%)	0,652
Atopiestatus der Eltern			
Nur Mutter	9 (13,8%)	68 (30,8%)	0,007
Nur Vater	9 (13,8%)	43 (19,5%)	0,303
Beide Eltern	47 (72,3%)	110 (49,8%)	0,001
Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt Median (IQR)	34 (31 - 35)	33 (29 - 36,75)	0,707
Mutter mit AD	35 (53,8%)	79 (35,7%)	0,009

3.3.3 Atemwegsinfektionen in den ersten 12 Lebensmonaten

Hinsichtlich der Entwicklung von Infekten der Luftwege in den ersten 12 Lebensmonaten fanden sich signifikante Unterschiede für den Atopiestatus der Eltern (siehe Tabelle 10). Dabei lag bei Kindern, die Atemwegsinfektionen entwickelten, signifikant häufiger ein positiver Atopiestatus nur der Mutter und signifikant seltener ein positiver Atopiestatus nur des Vaters vor. Zudem hatten Kinder, die im ersten Lebensjahr an Atemwegsinfektionen erkrankten, häufiger ältere Geschwister.

Tabelle 10: Sekundäres Outcome Vorkommen Atemwegsinfektionen in den ersten 12 Lebensmonaten (statistisch signifikante p-Werte fett gedruckt, Chi-Quadrat oder Mann-Whitney-U-Test)

	≥ Eine AWI in den ersten 12 Lebensmonaten	Keine AWI in den ersten 12 Lebensmonaten	Unterschied
Variable	N = 213	N = 73	p-Wert
Intervention Verum	104 (48,8%)	28 (38,4%)	0,121
Geschlecht des Kindes, weiblich	107 (50,2%)	31 (42,5%)	0,252
Geburtsmodus			
Vaginalkontakt	160 (75,1%)	59 (80,8%)	0,321
Sectio	53 (24,9%)	14 (19,2%)	
Stilldauer in Wochen Median (IQR)	43 (32 - 54)	40 (30 - 58)	0,609
Rauchen während der Schwangerschaft und/oder der Stillzeit	77 (36,2%)	25 (34,2%)	0,769
Sozioökonomischer Status der Mutter			
Hochschule/Universität	120/195 (61,5%)	37/62 (59,7%)	0,462

Abitur	33/195 (16,9%)	13/62 (21,0%)	
Mittlere Reife	38/195 (19,5%)	9/62 (14,5%)	
Hauptschule	1/195 (0,5%)	0/62 (0,0%)	
Sonstige	3/195 (1,5%)	3/62 (4,8%)	
Ältere Geschwister	87 (40,8%)	19 (26,0%)	0,024
Haustiere			
Kontakt zu Tieren gesamt	62/200 (31,0%)	26/70 (37,1%)	0,345
Kontakt zu Hunden	22/200 (11,0%)	6/70 (8,6%)	0,566
Kontakt zu Katzen	34/200 (17,0%)	14/70 (20,0%)	0,572
Atopiestatus der Eltern			
Nur Mutter	64 (30,0%)	13 (17,8%)	0,042
Nur Vater	33 (15,5%)	19 (26,0%)	0,044
Beide Eltern	116 (54,5%)	41 (56,2%)	0,801
Alter der Mutter bei Geburt (Median (IQR))	33 (29 - 36)	34 (30,5 - 36)	0,454
Mutter mit AD	87 (40,8%)	27 (37,0%)	0,561

3.3.4 Eosinophilen-Score im Alter von 5 Wochen

Verschiedene Variablen zu Intervention, Geschlecht, Geburtsmodus, Stilldauer, mütterlichem Rauchen während Schwangerschaft und Stillzeit und sozioökonomischem Status der Mutter waren nicht mit dem Eosinophilen-Score im Alter von 5 Wochen assoziiert auf (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Sekundäres Outcome Eosinophilen-Score im Alter von 5 Wochen (statistisch signifikante p-Werte fett gedruckt, Chi-Quadrat oder Mann-Whitney-U-Test)

	Eosinophilen-Score im Alter von 5 Wochen \geq 5%	Eosinophilen- Score im Alter von 5 Wochen $<$ 5%	Unterschied
Variable	N = 107	N = 155	p-Wert
Intervention Verum	52 (48,6%)	71 (45,8%)	0,656
Geschlecht des Kindes, weiblich	50 (46,7%)	73 (47,1%)	0,953
Geburtsmodus			
Vaginalkontakt	79 (73,8%)	123 (79,4%)	0,296
Sectio	28 (26,2%)	32 (20,6%)	
Stilldauer in Wochen Median (IQR)	40 (31 - 56)	40 (30 - 53)	0,699
Rauchen während der Schwangerschaft und/oder der Stillzeit	43 (40,2%)	48 (31,0%)	0,123
Sozioökonomischer Status der Mutter			
Hochschule/Universität	55/96 (57,3%)	89/139 (64,0%)	0,670
Abitur	19/96 (19,8%)	24/139 (17,3%)	

Mittlere Reife	20/96 (20,8%)	22/139 (15,8%)	
Hauptschule	0/96 (0,0%)	0/139 (0,0%)	
Sonstige	2/96 (2,1%)	4/139 (2,9%)	
Ältere Geschwister	38 (35,5%)	57 (36,8%)	0,835
Haustiere			
Kontakt zu Tieren gesamt	30/101 (29,7%)	51/146 (34,9%)	0,389
Kontakt zu Hunden	10/101 (9,9%)	17/146 (11,6%)	0,666
Kontakt zu Katzen	16/101 (15,8%)	27/146 (18,5%)	0,589
Atopiestatus der Eltern			
Nur Mutter	27 (25,2%)	42 (27,1%)	0,736
Nur Vater	21 (19,6%)	28 (18,1%)	0,750
Beide Eltern	59 (55,1%)	85 (54,8%)	0,962
Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt Median (IQR)	33 (28,75 - 36)	33 (29 - 36)	0,848
Mutter mit AD	40 (37,4%)	62 (40,0%)	0,669

3.3.5 Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene im Alter von 7 Monaten

Es ergaben sich keine signifikanten Einflüsse der PAPS-Variablen hinsichtlich der Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene bis zum Alter von 31 Wochen (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Sekundäres Outcome Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene im Alter von 7 Monaten (statistisch signifikante p-Werte fett gedruckt, Chi-Quadrat oder Mann-Whitney-U-Test)

	fx5 > 0,35 kU/l im Alter von 7 Monaten	fx5 ≤ 0,35 kU/l im Alter von 7 Monaten	Unterschied
Variable	N = 22	N = 256	p-Wert
Intervention Verum	8 (36,4%)	120 (46,9%)	0,343
Geschlecht des Kindes, weiblich	11 (50,0%)	123 (48,0%)	0,860
Geburtsmodus			
Vaginalkontakt	17 (77,3%)	198 (77,3%)	0,994
Sectio	5 (22,7%)	58 (22,7%)	
Stilldauer in Wochen Median (IQR)	41,5 (31,25 - 51,25)	41 (31 - 55,5)	0,654
Rauchen während der Schwangerschaft und/oder der Stillzeit	5 (22,7%)	95 (37,1%)	0,177
Sozioökonomischer Status der Mutter			
Hochschule/Universität	13/20 (65,0%)	138/229 (60,3%)	0,929
Abitur	4/20 (20,0%)	41/229 (17,9%)	
Mittlere Reife	3/20 (15,0%)	43/229 (18,8%)	
Hauptschule	0/20 (0,0%)	1/229 (0,4%)	
Sonstige	0/20 (0,0%)	6/229 (2,6%)	

Ältere Geschwister	6 (27,3%)	97 (37,9%)	0,322
Haustiere			
Kontakt zu Tieren gesamt	7 (31,8%)	81/240 (33,8%)	0,854
Kontakt zu Hunden	2 (9,1%)	26/240 (10,8%)	0,800
Kontakt zu Katzen	5 (22,7%)	43/240 (17,9%)	0,577
Atopiestatus der Eltern			
Nur Mutter	3 (13,6%)	74 (28,9%)	0,125
Nur Vater	5 (22,7%)	44 (17,2%)	0,513
Beide Eltern	14 (63,6%)	138 (53,9%)	0,379
Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt Median (IQR)	32 (30,5 - 34,25)	33 (29 - 36)	0,385
Mutter mit AD	11 (50,0%)	101 (39,5%)	0,333

3.4 Ernährung von Müttern während der Stillphase

Die Analyse der im Rahmen der PAPS-Studie erhobenen Ernährungsdaten zeigte, dass die Teilnehmerinnen im Median 2086ml Flüssigkeit und 1189g feste Nahrung pro Tag zu sich nahmen (siehe Tabelle 13). Getränke machten demzufolge mengenmäßig den größten Anteil des Speiseplans aus. Der tägliche Gesamt-Energiegehalt der verzehrten Nahrungsmittel lag im Median bei 8602kJ (entsprechend 2055kcal). Getreideprodukte und Kartoffeln machten mit insgesamt rund 273g pro Tag den zweitgrößten Anteil des Speiseplans aus. An dritter und vierter Stelle wurden mit 245g pro Tag und 131g pro Tag mehr Milchprodukte und Süßspeisen verzehrt als Gemüse und Obst. So lag der tägliche Gemüseverzehr im Median bei 99,3g (inklusive Salat) und der Obstverzehr bei 129g pro Tag. Im Median wurden täglich 243g Kohlenhydrate, 80g Fett und 72g Eiweiß verzehrt. Der Energiebedarf wurde somit zu ca. 62% mit Kohlenhydraten, zu ca. 20% mit Fett und zu ca. 18% mit Eiweiß gedeckt. In Bezug auf die Kohlenhydrat-Zusammensetzung zeigte sich, dass der Anteil von Di- und Monosacchariden im Median bei 123g pro Tag lag, während Ballaststoffe mit 22,7g pro Tag in deutlich geringerer Menge verzehrt wurden. Pro Tag wurden rund 11g mehrfach ungesättigte Fettsäuren mit der Nahrung aufgenommen. Aus den Angaben der Mütter ließ sich im Median ein Fischverzehr von 16g pro Tag ermitteln.

Tabelle 13: Beschreibung des Ernährungsverhaltens der stillenden Mütter

Nahrungsmittel	Median [g/Tag, sofern nicht anders angegeben] (IQR = 25., 75. Perzentile) Alle Mütter, N = 286
Gesamtmenge feste Nahrung	1189 (982 - 1413)
Gesamtmenge Flüssigkeit	2086 (1534 - 2794)

Nichtalkoholische Getränke	2035 (1502 - 2733)
Alkoholische Getränke	10,9 (1,64 - 46,2)
Ethanol	1,37 (0,64 - 4,23)
Getreide	205 (154 - 266)
Süßspeisen/Süßigkeiten	131 (85,5 - 194)
Ei	13,6 (5,73 - 20,3)
Obst	129 (85,8 - 189)
Gemüse	88,1 (60,3 - 121)
Salat	11,2 (4,69 - 23,0)
Hülsenfrüchte	8,99 (4,65 - 18,6)
Kartoffeln	67,7 (44,4 - 96,2)
Nüsse	0,82 (0,41 - 2,05)
Milchprodukte	245 (136 - 387)
Milch	75,0 (2,47 - 150)
Quark/Joghurt	68,0 (37,3 - 153)
Käse	34,2 (20,7 - 57,0)
Fett/Öl	17,1 (12,6 - 24,8)
Butter	5,00 (0,77 - 10,7)
Margarine	0,56 (0,00 - 10,0)
Olivenöl	2,39 (0,93 - 4,91)
Pflanzenöl	1,09 (0,35 - 2,42)
Fisch	16,4 (6,13 - 26,5)
Fleisch	40,6 (20,5 - 67,7)
Wurst	38,4 (15,7 - 55,9)
Gesamtenergie [kJ/Tag]	8602 (7284 - 10194)
Fett	80,1 (64,0 - 97,8)
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren	11,4 (9,18 - 14,6)
Kohlenhydrate	243 (208 - 290)
Disaccharide/Monosaccharide	123 (96,1 - 160)
Ballaststoffe	22,7 (18,2 - 27,1)
Eiweiß	72,2 (59,9 - 90,0)
Vitamin A [mg/d]	1,24 (0,95 - 1,61)
Vitamin C [mg/d]	125 (91,8 - 174)
Vitamin E [mg/d]	11,5 (9,32 - 13,7)
Mangan	5,23 (3,89 - 6,57)
Zink [mg/d]	11,9 (9,78 - 14,2)
Kupfer [mg/d]	2,34 (1,96 - 2,72)
Magnesium	0,34 (0,29 - 0,40)

3.5 Vergleich der Ernährung von Müttern mit AD und Müttern ohne AD

Der Vergleich der Ernährung von Müttern, die selbst unter AD leiden, mit nicht an AD erkrankten Müttern ergab keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Unterschiede des Ernährungsverhaltens stillender Mütter mit AD und stillender Müttern ohne AD (statistisch signifikante p-Werte fett gedruckt, Mann-Whitney-U-Test)

	Mütter mit AD [g/Tag] Median (IQR)	Mütter ohne AD [g/Tag] Median (IQR)	Unterschied
Variable	N = 114	N = 172	p-Wert
Alkoholische Getränke	8,01 (0,82 - 43,9)	12,9 (2,05 - 49,4)	0,288
Getreide	226 (160 - 270)	199 (149 - 256)	0,066
Obst	145 (88,7 - 199)	109 (83,0 - 183)	0,072
Gemüse	94,1 (60,7 - 135)	84,2 (59,6 - 117)	0,203
Salat	10,5 (4,56 - 24,2)	11,4 (4,73 - 20,3)	0,625
Hülsenfrüchte	9,66 (4,63 - 22,0)	8,90 (4,60 - 17,2)	0,592
Kartoffeln	68,6 (46,1 - 97,9)	67,1 (41,7 - 95,6)	0,468
Milch	107 (9,24 - 166)	58,8 (2,47 - 150)	0,713
Quark/Joghurt	73,1 (32,2 - 157)	67,4 (38,6 - 151)	0,674
Käse	36,6 (21,6 - 65,0)	33,5 (18,1 - 45,2)	0,116
Ei	12,4 (5,73 - 20,6)	13,6 (5,92 - 19,5)	0,608
Olivenöl	2,53 (0,94 - 5,26)	2,28 (0,93 - 4,55)	0,538
Pflanzenöl	1,12 (0,23 - 2,41)	1,06 (0,39 - 2,47)	0,851
Fisch	15,6 (4,60 - 25,6)	16,4 (8,43 - 27,3)	0,197
Fleisch	37,8 (14,0 - 70,0)	42,5 (26,0 - 67,0)	0,091

3.6 Einfluss der Ernährung auf die Entstehung von AD und Risikofaktoren allergischer Erkrankungen

3.6.1 Einfluss der Ernährung auf die Entstehung von AD im Alter von 7 Monaten

Die Auswertung der Ernährungsdaten der Mütter hinsichtlich des primären Endpunktes, also der Entwicklung einer AD bis zur 31. Lebenswoche des Kindes, ergab bei Müttern von erkrankten und nicht erkrankten Kindern einen signifikanten Unterschied bezüglich des Konsums von Alkohol. So lag bei Müttern von gesunden Kindern der angegebene Verzehr alkoholischer Getränke pro Tag im Median bei 12,3g, während für Mütter erkrankter Kinder eine Menge von 6,16g pro Tag ermittelt wurde (siehe Tabelle 15). Da die Variable „Alkoholische Getränke“ verschiedene Getränke wie z.B. Bier, Wein oder Sekt umfasst, wurde eine weitere Analyse bezüglich der einzelnen verzehrten alkoholischen Getränke durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass Mütter gesunder Kinder mehr Bier verzehrten als Mütter erkrankter Kinder (siehe Tabelle 16).

Für andere alkoholische Getränke zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Mütter gesunder Kinder nahmen somit mit im Median 1,4g pro Tag signifikant mehr Ethanol zu sich als Mütter erkrankter Kinder, die 1,03g Ethanol täglich zu sich nahmen. Der Verzehr alkoholischer Getränke war auch nach Adjustierung für Risikofaktoren, die univariat einen p-Wert < 0,1 aufwiesen, in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse mit AD im Alter von 7 Monaten assoziiert (siehe Tabelle 17). In der multivariaten Analyse bestätigte sich zudem die univariat ermittelte positive Assoziation zwischen AD im Alter von 7 Monaten und doppelt positiver Heredität.

Tabelle 15: Vergleich des Ernährungsverhaltens stillender Mütter von erkrankten Kindern im Alter von 7 Monaten und stillender Mütter von gesunden Kindern (statistisch signifikante p-Werte fett gedruckt, Mann-Whitney-U-Test)

	Mütter von Kindern mit AD im Alter von 7 Monaten [g/Tag] Median (IQR)	Mütter von Kindern ohne AD im Alter von 7 Monaten [g/Tag] Median (IQR)	Unterschied
Variable	N = 57	N = 229	p-Wert
Alkoholische Getränke	6,16 (0,82 - 27,3)	12,3 (2,05 - 56,3)	0,039
Getreide	199 (145 - 270)	205 (156 - 265)	0,489
Obst	154 (91,6 - 199)	117 (83,0 - 188)	0,096
Gemüse	92,0 (66,1 - 115)	86,1 (59,5 - 122)	0,515
Salat	11,4 (4,39 - 26,4)	11,1 (4,77 - 21,9)	0,740
Hülsenfrüchte	7,99 (4,81 - 23,2)	9,47 (4,55 - 18,2)	0,886
Kartoffeln	68,5 (38,9 - 119)	67,5 (45,2 - 95,8)	0,898
Milch	107 (12,3 - 214)	53,4 (2,47 - 150)	0,301
Quark/Joghurt	56,9 (23,1 - 130)	83,7 (45,9 - 157)	0,055
Käse	34,2 (20,3 - 60,6)	34,2 (20,6 - 55,4)	0,844
Ei	17,8 (7,33 - 20,6)	13,6 (5,67 - 19,9)	0,201
Olivenöl	2,22 (0,97 - 4,47)	2,40 (0,93 - 4,93)	0,689
Pflanzenöl	1,16 (0,43 - 2,41)	1,07 (0,28 - 2,46)	0,467
Fisch	16,4 (6,58 - 26,5)	16,4 (6,00 - 25,6)	0,981
Fleisch	39,6 (17,1 - 70,3)	40,9 (21,2 - 66,6)	0,803

Tabelle 16: Vergleich des Alkoholkonsums stillender Mütter von Kindern mit AD im Alter von 7 Monaten und stillender Mütter von gesunden Kindern (statistisch signifikante p-Werte fett gedruckt, Mann-Whitney-U-Test)

	Mütter von Kindern mit AD im Alter von 7 Monaten [g/Tag] Median (IQR)	Mütter von Kindern ohne AD im Alter von 7 Monaten [g/Tag] Median (IQR)	Unterschied
Variable	N = 57	N = 229	p-Wert
Bier	0,00 (0,00 - 4,11)	0,00 (0,00 - 8,22)	0,002
Wein	2,05 (2,05 - 20,6)	4,11 (4,11 - 20,6)	0,095
Obstwein	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 (0,00 - 0,00)	0,630
Sekt, Schaumwein	0,82 (0,00 - 1,64)	1,64 (0,00 - 2,47)	0,555
Likör, Aperitif, Dessertwein,	0,00 (0,00 - 0,41)	0,00 (0,00 - 0,41)	0,996
Spirituosen	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 (0,00 - 0,00)	0,573
Ethanol	1,03 (0,50 - 2,70)	1,40 (0,65 - 4,67)	0,033

Tabelle 17: Multivariate Analyse primäres Outcome AD im Alter von 7 Monaten.

Variable	OR	95% KI
Alkoholische Getränke	0,982	0,970 - 0,994
Obst	1,001	0,998 - 1,004
Quark / Joghurt	0,996	0,992 - 1,0003
Kontakt zu Hunden	0,267	0,058 - 1,228
Atopiestatus der Eltern: Mutter und Vater	3,511	1,737 - 7,095

OR (Odds Ratio), 95% KI (95%-Konfidenzintervall). Berechnungen unter Einbeziehung einer Konstante ins Modell. Die Risikoschätzungen beziehen sich auf Mehrverzehr pro Gramm pro Tag.

3.6.2 Einfluss der Ernährung auf die Entstehung von AD im Alter von 12 Monaten

Auch bezüglich des sekundären Endpunkts AD im Alter von 12 Monaten zeigte sich, dass Mütter von gesunden Kindern während der Stillphase mehr alkoholische Getränke zu sich genommen hatten (siehe Tabelle 18). Hier ergab die erweiterte Analyse bezüglich des Alkoholkonsums einen signifikant höheren Verzehr von Wein und Bier der Mütter gesunder Kinder. Diese Mütter nahmen im Median 1,5g Ethanol pro Tag zu sich, während Mütter erkrankter Kinder ca. 1g Ethanol täglich zu sich nahmen (siehe Tabelle 19). Bezüglich der Entwicklung einer AD bis zum 12. Lebensmonat ergab sich zudem ein signifikanter Unterschied für den Verzehr von Quark oder Joghurt, wobei Mütter nicht erkrankter Kinder eine größere Menge dieser Lebensmittel verzehrten. Die Ergebnisse bestätigten sich im Rahmen der

multivariaten Analyse (siehe Tabelle 20). So zeigte sich auch nach Adjustierung für Risikofaktoren, die univariat einen p-Wert < 0,1 aufwiesen, ein Zusammenhang zwischen mütterlichem Alkohol-, Quark- und Joghurt-Verzehr und AD des Kindes im Alter von 12 Monaten. Weiterhin bestätigte sich in der multivariaten Analyse die univariat ermittelte positive Assoziation zwischen AD im Alter von 12 Monaten und dem positiven Atopiestatus beider Elternteile.

Tabelle 18: Vergleich des Ernährungsverhaltens stillender Mütter von Kindern mit AD im Alter von 12 Monaten und stillender Mütter von gesunden Kindern (statistisch signifikante p-Werte fett gedruckt, Mann-Whitney-U-Test)

	Mütter von Kindern mit AD im Alter von 12 Monaten [g/Tag] Median (IQR)	Mütter von Kindern ohne AD im Alter von 12 Monaten [g/Tag] Median (IQR)	Unterschied
Variable	N = 65	N = 221	P - Wert
Alkoholische Getränke	6,08 (0,41 - 27,3)	12,5 (2,26 - 56,8)	0,009
Getreide	211 (145 - 263)	204 (156 - 266)	0,554
Obst	150 (91,6 - 200)	117 (83,0 - 187)	0,065
Gemüse	88,9 (63,0 - 109)	88,0 (59,6 - 124)	0,948
Salat	10,7 (4,39 - 25,8)	11,4 (4,87 - 22,5)	0,885
Hülsenfrüchte	8,31 (4,70 - 22,1)	9,38 (4,55 - 18,2)	0,850
Kartoffeln	70,8 (40,6 - 112)	66,7 (45,1 - 96,0)	0,972
Milch	107 (12,3 - 257)	53,4 (2,47 - 150)	0,170
Quark/Joghurt	56,9 (23,1 - 121)	83,7 (48,0 - 157)	0,023
Käse	33,9 (20,3 - 60,6)	34,3 (20,6 - 55,4)	0,961
Ei	17,8 (7,91 - 20,4)	13,6 (5,67 - 19,5)	0,099
Olivenöl	2,22 (0,97 - 4,03)	2,47 (0,93 - 5,08)	0,493
Pflanzenöl	1,49 (0,45 - 2,63)	1,03 (0,26 - 2,42)	0,203
Fisch	16,4 (8,22 - 26,9)	16,4 (5,75 - 25,6)	0,646
Fleisch	40,8 (17,1 - 70,3)	40,4 (21,5 - 66,6)	0,821

Tabelle 19: Vergleich des Alkoholkonsums stillender Mütter von Kindern mit AD im Alter von 12 Monaten und stillender Mütter von gesunden Kindern (statistisch signifikante p-Werte fett gedruckt, Mann-Whitney-U-Test)

	Mütter von Kindern mit AD im Alter von 12 Monaten [g/Tag] Median (IQR)	Mütter von Kindern ohne AD im Alter von 12 Monaten [g/Tag] Median (IQR)	Unterschied
Variable	N = 65	N = 221	p-Wert
Bier	0,00 (0,00 - 4,11)	0,00 (0,00 - 8,22)	0,002
Wein	2,05 (0,00 - 15,4)	4,11 (4,11 - 20,6)	0,023
Obstwein	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 (0,00 - 0,00)	0,864
Sekt, Schaumwein	0,82 (0,00 - 1,64)	1,64 (0,00 - 2,47)	0,285
Likör, Aperitif, Dessertwein,	0,00 (0,00 - 0,41)	0,00 (0,00 - 0,41)	0,582
Spirituosen	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 (0,00 - 0,00)	0,979
Ethanol	1,03 (1,03 - 2,70)	1,53 (0,65 - 4,83)	0,019

Tabelle 20: Multivariate Analyse sekundäres Outcome AD im Alter von 12 Monaten.

Variable	OR	95% KI
Alkoholische Getränke	0,983	0,973 - 0,993
Quark/Joghurt	0,995	0,991 - 0,999
Obst	1,002	0,999 - 1,004
Ei	1,014	0,992 - 1,038
Atopiestatus der Eltern: Mutter und Vater	2,916	1,554 - 5,473

OR (Odds Ratio), 95% KI (95%-Konfidenzintervall). Berechnungen unter Einbeziehung einer Konstante ins Modell. Die Risikoschätzungen beziehen sich auf Mehrverzehr pro Gramm pro Tag.

3.6.3 Einfluss der Ernährung auf das Auftreten von Atemwegsinfektionen

Es zeigte sich, dass Mütter von Kindern, die bis zum Alter von 12 Monaten eine oder mehrere Atemwegsinfektionen entwickelten, mehr Obst und Gemüse verzehrten als Mütter, deren Kinder keine Atemwegsinfektion bis zum ersten Geburtstag entwickelten (siehe Tabelle 21). Im Rahmen der multivariaten Analyse fanden diese Zusammenhänge sich nicht (siehe Tabelle 22). Jedoch bestätigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein älterer Geschwister und der Erkrankung an Atemwegsinfektionen in den ersten 12 Lebensmonaten.

Tabelle 21: Ernährungsverhalten der Mütter von Kindern mit AWI in den ersten 12 Lebensmonaten und Müttern von gesunden Kindern (statistisch signifikante p-Werte fett gedruckt, Mann-Whitney-U-Test)

	Mütter von Kindern mit AWI in den ersten 12 Lebensmonaten [g/Tag] Median (IQR)	Mütter von Kindern ohne AWI in den ersten 12 Lebensmonaten [g/Tag] Median (IQR)	Unterschied
Variable	N = 213	N = 73	p-Wert
Alkoholische Getränke	11,1 (1,64 - 46,4)	10,3 (0,82 - 42,2)	0,587
Getreide	207 (152 - 264)	203 (164 - 268)	0,609
Obst	138 (88,5 - 190)	99,7 (63,9 - 183)	0,040
Gemüse	91,4 (65,3 - 124)	73,1 (52,5 - 119)	0,041
Salat	11,8 (4,80 - 24,8)	9,4 (4,08 - 18,3)	0,064
Hülsenfrüchte	9,80 (4,69 - 17,5)	7,69 (4,46 - 19,6)	0,616
Kartoffeln	69,4 (45,5 - 97,7)	61,8 (36,5 - 89,1)	0,096
Milch	64,1 (2,47 - 150)	107 (12,3 - 214)	0,808
Quark/Joghurt	83,7 (40,6 - 157)	60,4 (33,5 - 130)	0,278
Käse	34,2 (20,8 - 57,1)	33,8 (19,0 - 61,1)	0,654
Ei	13,6 (6,65 - 19,9)	12,4 (5,67 - 20,7)	0,781
Olivenöl	2,47 (0,91 - 5,06)	2,19 (1,05 - 4,44)	0,926
Pflanzenöl	1,27 (0,36 - 2,77)	0,88 (0,31 - 1,96)	0,089
Fisch	15,9 (5,75 - 25,6)	16,4 (9,04 - 26,5)	0,451
Fleisch	39,1 (20,2 - 65,8)	46,6 (20,4 - 75,7)	0,319

Tabelle 22: Multivariate Analyse sekundäres Outcome Vorkommen von AWI in den ersten 12 Lebensmonaten

Variable	OR	95% KI
Obst	1,002	0,998 - 1,005
Gemüse	0,998	0,994 - 1,003
Salat	1,011	0,991 - 1,032
Kartoffeln	1,005	0,998 - 1,012
Pflanzenöl	1,119	0,947 - 1,321
Ältere Geschwister	1,859	1,018 - 3,396

OR (Odds Ratio), 95% KI (95%-Konfidenzintervall). Berechnungen unter Einbeziehung einer Konstante ins Modell. Die Risikoschätzungen beziehen sich auf Mehrverzehr pro Gramm pro Tag.

3.6.4 Einfluss der Ernährung auf den Eosinophilen-Score

Mütter, deren Kinder im Alter von 5 Wochen einen erhöhten Eosinophilen-Score aufwiesen, nahmen signifikant weniger Getreide und mehr Kartoffeln zu sich (siehe Tabelle 23). In der multivariaten Analyse bestätigte sich nach Adjustierung die Assoziation zwischen erhöhtem Eosinophilen-Score und Kartoffelverzehr nur knapp (siehe Tabelle 24).

Tabelle 23: Ernährungsverhalten stillender Mütter von Kindern mit Eosinophilen-Score $\geq 5\%$ im Alter von 5 Wochen und stillender Mütter von Kindern mit Eosinophilen-Score $< 5\%$ (statistisch signifikante p-Werte fett gedruckt, Mann-Whitney U - Test)

	Mütter von Kindern mit Eosinophilen-Score $\geq 5\%$ im Alter von 5 Wochen Median (IQR) [g/Tag]	Mütter von Kindern mit Eosinophilen-Score $< 5\%$ im Alter von 5 Wochen Median (IQR) [g/Tag]	Unterschied
Variable	N = 107	N = 155	P - Wert
Alkoholische Getränke	10,3 (0,41 - 46,5)	11,5 (2,05 - 43,4)	0,661
Getreide	191 (149 - 242)	218 (156 - 269)	0,028
Obst	110 (79,9 - 189)	131 (88,1 - 190)	0,559
Gemüse	86,1 (55,6 - 124)	88,9 (62,0 - 114)	0,961
Salat	10,4 (4,22 - 24,4)	11,1 (5,17 - 22,5)	0,610
Hülsenfrüchte	9,80 (5,80 - 20,6)	8,70 (4,30 - 18,2)	0,434
Kartoffeln	75,0 (49,2 - 103)	63,0 (39,9 - 93,2)	0,018
Milch	53,4 (2,47 - 150)	75,0 (12,3 - 214)	0,434
Quark/Joghurt	65,5 (28,4 - 153)	83,7 (33,5 - 153)	0,753
Käse	33,7 (20,9 - 52,3)	34,0 (17,2 - 56,8)	0,884
Ei	13,6 (6,65 - 19,35)	13,6 (5,67 - 20,7)	0,947
Olivenöl	2,19 (0,60 - 4,01)	2,59 (1,22 - 5,10)	0,092
Pflanzenöl	1,49 (0,39 - 2,72)	1,11 (0,39 - 2,49)	0,643
Fisch	16,4 (7,07 - 26,5)	16,4 (6,25 - 25,6)	0,991
Fleisch	46,9 (28,2 - 71,0)	39,4 (17,7 - 65,8)	0,066

Tabelle 24: Multivariate Analyse sekundäres Outcome Eosinophilen-Score $\geq 5\%$ im Alter von 5 Wochen

Variable	OR	95% KI
Getreide	0,997	0,993 - 1,0001
Kartoffeln	1,008	1,002 - 1,014
Olivenöl	1,002	0,947 - 1,062
Fleisch	1,002	0,997 - 1,008

OR (Odds Ratio), 95% KI (95%-Konfidenzintervall). Berechnungen unter Einbeziehung einer Konstante ins Modell. Die Risikoschätzungen beziehen sich auf Mehrverzehr pro Gramm pro Tag.

3.6.5 Einfluss der Ernährung auf die Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene

Die univariate Analyse zeigte, dass Mütter, deren Kinder im Alter von 31 Wochen eine Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene entwickelt hatten, signifikant mehr Hülsenfrüchte, Ei und Pflanzenöl verzehrten als Mütter, deren Kinder keine Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel entwickelten (siehe Tabelle 25). Im Rahmen der multivariaten Analyse

bestätigte sich die Assoziation zwischen der Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene und dem Verzehr von Pflanzenöl (siehe Tabelle 26).

Tabelle 25: Ernährungsverhalten stillender Mütter von Kindern mit Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene im Alter von 7 Monaten (statistisch signifikante p-Werte fett gedruckt, Mann-Whitney-U-Test)

	Mütter von Kindern mit $fx5 > 0,35kU/L$ im Alter von 7 Monaten Median (IQR) [g/Tag]	Mütter von Kindern mit $fx5 \leq 0,35kU/L$ im Alter von 7 Monaten Median (IQR) [g/Tag]	Unterschied
Variable	N = 22	N = 256	P - Wert
Alkoholische Getränke	7,60 (2,67 - 31,1)	10,5 (0,82 - 46,4)	0,762
Getreide	166 (135 - 233)	206 (156 - 267)	0,078
Obst	148 (94,1 - 225)	128 (84,1 - 190)	0,165
Gemüse	85,4 (68,2 - 132)	88,8 (59,6 - 122)	0,726
Salat	17,8 (4,67 - 26,3)	11,0 (4,85 - 22,5)	0,254
Hülsenfrüchte	15,9 (7,10 - 29,0)	8,70 (4,53 - 17,4)	0,037
Kartoffeln	69,3 (47,6 - 111)	67,6 (44,7 - 96,1)	0,672
Milch	150 (21,4 - 300)	53,4 (2,47 - 150)	0,125
Quark/Joghurt	58,7 (23,8 - 154)	68,6 (39,6 - 153)	0,529
Käse	25,6 (17,2 - 39,9)	34,4 (21,0 - 58,6)	0,186
Ei	19,4 (12,8 - 20,8)	13,6 (5,67 - 20,5)	0,047
Olivenöl	2,05 (0,79 - 4,21)	2,47 (0,97 - 5,02)	0,591
Pflanzenöl	2,21 (0,73 - 4,11)	1,07 (0,35 - 2,36)	0,033
Fisch	16,4 (6,99 - 29,2)	16,4 (5,88 - 25,6)	0,629
Fleisch	48,7 (21,2 - 71,0)	39,5 (19,5 - 65,6)	0,284

Tabelle 26: Multivariate Analyse sekundäres Outcome Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene $fx5 > 0,35 kU/l$ im Alter von 7 Monaten

Variable	OR	95% KI
Getreide	0,996	0,990 - 1,002
Hülsenfrüchte	1,019	0,998 - 1,041
Ei	1,009	0,977 - 1,042
Pflanzenöl	1,142	1,020 - 1,280

OR (Odds Ratio), 95% KI (95%-Konfidenzintervall). Berechnungen unter Einbeziehung einer Konstante ins Modell. Die Risikoschätzungen beziehen sich auf Mehrverzehr pro Gramm pro Tag.

3.7 Subgruppenanalyse: Einfluss des Ernährungsverhaltens von Müttern mit AD

3.7.1 Einfluss der Ernährung erkrankter Mütter auf die Entstehung von AD im Alter von 7 Monaten

Der Vergleich der Ernährung von an AD erkrankten Müttern, deren Kinder im Alter von 31 Wochen ebenfalls AD entwickelt hatten, und erkrankten Müttern, deren Kinder zu diesem Zeitpunkt gesund waren, zeigte keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 27). Im Rahmen der multivariaten Analyse zeigte sich nach Adjustierung für Variablen, die univariat einen p-Wert $< 0,1$ aufwiesen, eine positive Assoziation zwischen Alkoholverzehr und AD sowie zwischen doppelt positiver Heredität und AD (siehe Tabelle 28).

Bezüglich der Adjustierung ist anzumerken, dass sich bei der Untersuchung möglicher Einflüsse demographischer und klinischer Basalcharakteristika bzw. von Umgebungsfaktoren auf die Entwicklung einer AD bei Kindern selbst an AD erkrankter Mütter univariat für zwei Parameter ein p-Wert $< 0,1$ fand. So zeigte sich innerhalb der Subgruppe sowohl für das Rauchen während oder nach der Schwangerschaft ($p = 0,056$) als auch für die doppelt positive Heredität ($p = 0,001$) jeweils eine negative Assoziation mit der Entwicklung einer AD bis zum 7. Lebensmonat. Diese Variablen wurden daher in das multivariate Modell mit einbezogen.

Tabelle 27: Einfluss des Ernährungsverhaltens von Müttern mit AD auf die Entwicklung einer AD im Alter von 7 Monaten (statistisch signifikante p-Werte fett gedruckt, Mann-Whitney-U-Test)

	Mutter AD und Kind AD im Alter von 7 Monaten Median (IQR) [g/Tag]	Mutter AD und Kind keine AD im Alter von 7 Monaten Median (IQR) [g/Tag]	Unterschied
Variable	N = 30	N = 84	P - Wert
Alkoholische Getränke	4,89 (0,00 - 32,5)	10,47 (1,03 - 49,0)	0,083
Getreide	229 (177 - 279)	225 (156 - 268)	0,459
Obst	176 (93,7 - 237)	139 (84,4 - 197)	0,334
Gemüse	100 (63,6 - 145)	91,7 (60,5 - 131)	0,479
Salat	12,6 (4,01 - 27,7)	10,2 (4,69 - 23,3)	0,760
Hülsenfrüchte	7,43 (4,79 - 22,1)	11,3 (4,02 - 22,1)	0,539
Kartoffeln	74,9 (43,3 - 128)	67,1 (47,0 - 95,6)	0,455
Milch	107 (9,90 - 235)	90,9 (6,37 - 150)	0,736
Quark/Joghurt	56,9 (22,1 - 129)	83,7 (52,1 - 162)	0,103
Käse	35,8 (22,4 - 67,2)	36,6 (21,4 - 64,5)	0,792
Ei	12,4 (7,54 - 19,4)	13,0 (5,67 - 20,7)	0,928
Olivenöl	2,73 (0,88 - 5,41)	2,36 (0,91 - 5,27)	0,837
Pflanzenöl	1,10 (0,41 - 2,33)	1,12 (0,20 - 2,56)	0,595

Fisch	14,0 (4,27 - 19,9)	15,8 (4,60 - 25,6)	0,615
Fleisch	35,3 (16,3 - 64,8)	38,9 (13,3 - 70,7)	0,882

Tabelle 28: Multivariate Analyse für Subgruppe Mütter mit AD, primäres Outcome AD im Alter von 7 Monaten

Variable	OR	95% KI
Alkoholische Getränke	0,982	0,965 - 0,999
Atopiestatus: Mutter und Vater	7,912	2,158 - 29,013
Rauchen während oder nach der Schwangerschaft	2,024	0,699 - 5,966

3.7.2 Einfluss der Ernährung erkrankter Mütter auf die Entstehung von AD im Alter von 12 Monaten

Der Vergleich der Ernährung von an AD erkrankten Müttern, deren Kinder im Alter von 12 Monaten auch AD entwickelt hatten, und erkrankten Müttern, deren Kinder zu diesem Zeitpunkt gesund waren, zeigte signifikante Unterschiede bezüglich des Alkoholkonsums während der Stillphase (siehe Tabelle 29). Die genauere Analyse hinsichtlich des Alkoholkonsums ergab hier keine signifikanten Unterschiede für den Verzehr einzelner alkoholischer Getränke (siehe Tabelle 30). Mütter gesunder Kinder nahmen mehr alkoholische Getränke zu sich als Mütter erkrankter Kinder. Dieser Unterschied bestätigte sich knapp im Rahmen der multivariaten Analyse nach Adjustierung für Risikofaktoren, die univariat einen p-Wert $< 0,1$ aufwiesen (siehe Tabelle 31).

Hier ist zu ergänzen, dass sich bei der Untersuchung möglicher Einflüsse demographischer und klinischer Basalcharakteristika bzw. von Umgebungsfaktoren auf die Entwicklung einer AD bei Kindern selbst an AD erkrankter Mütter univariat für drei Parameter p-Werte $< 0,1$ fanden. Für das Rauchen während oder nach der Schwangerschaft ($p = 0,033$) zeigte sich eine negative Assoziation mit der Entwicklung einer AD bis zum 12. Lebensmonat. Hinsichtlich der Hundehaltung gab es einen deutlichen Trend eines protektiven Effektes, jedoch lag das Konfidenzintervall aufgrund großer Streuung über 1, sodass das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde ($p = 0,085$). Zusätzlich zeigte sich eine positive Assoziation zwischen der doppelt positiven Heredität ($p = 0,002$) und AD im Alter von 12 Monaten. Diese Variablen wurden in das multivariate Modell mit einbezogen.

Tabelle 29: Einfluss des Ernährungsverhaltens stillender Mütter mit AD auf die Entwicklung einer AD im Alter von 12 Monaten (statistisch signifikante p-Werte fett gedruckt, Mann-Whitney-U-Test)

	Mutter AD und Kind AD im Alter von 12 Monaten Median (IQR) [g/Tag]	Mutter AD und Kind keine AD im Alter von 12 Monaten Median (IQR) [g/Tag]	Unterschied
Variable	N = 35	N = 79	P - Wert
Alkoholische Getränke	3,69 (0,00 - 29,8)	11,51 (1,64 - 52,5)	0,030
Getreide	231 (179 - 278)	224 (156 - 268)	0,463
Obst	179 (95,8 - 250)	137 (81,3 - 195)	0,104
Gemüse	94,4 (58,0 - 128)	93,8 (60,8 - 139)	0,993
Salat	10,7 (4,02 - 27,4)	10,4 (5,03 - 23,5)	0,975
Hülsenfrüchte	6,95 (4,34 - 23,6)	11,4 (5,30 - 22,0)	0,443
Kartoffeln	71,4 (4,8 - 127)	67,8 (46,6 - 95,7)	0,566
Milch	107 (12,3 - 300)	75,0 (2,47 - 150)	0,436
Quark/Joghurt	56,9 (22,1 - 122)	83,7 (53,4 - 162)	0,050
Käse	37,4 (22,8 - 72,0)	36,3 (21,3 - 62,9)	0,656
Ei	12,4 (7,84 - 19,4)	12,4 (5,67 - 20,7)	0,738
Olivenöl	2,68 (1,18 - 5,01)	2,37 (0,71 - 5,71)	0,939
Pflanzenöl	1,47 (0,42 - 2,42)	1,07 (0,20 - 2,41)	0,384
Fisch	16,4 (8,22 - 23,0)	15,6 (4,60 - 25,6)	0,744
Fleisch	34,1 (14,6 - 63,0)	39,1 (13,8 - 71,0)	0,803

Tabelle 30: Einfluss des Alkoholkonsums stillender Mütter mit AD auf die Entwicklung einer AD im Alter von 12 Monaten (signifikante p-Werte fett gedruckt, Mann-Whitney-U-Test)

	Mutter AD und Kind AD im Alter von 12 Monaten Median (IQR) [g/Tag]	Mutter AD und Kind keine AD im Alter von 12 Monaten Median (IQR) [g/Tag]	Unterschied
Variable	N = 35	N = 79	P - Wert
Bier	0,00 (0,00 - 4,11)	0,00 (0,00 - 8,22)	0,053
Wein	2,05 (0,00 - 20,6)	4,11 (0,00 - 20,6)	0,079
Obstwein	0,00 (0,00 - 0,00)	0,00 (0,00 - 0,00)	0,338
Sekt, Schaumwein	0,82 (0,00 - 1,64)	1,64 (0,00 - 3,29)	0,080
Likör, Aperitif, Dessertwein,	0,00 (0,00 - 0,41)	0,00 (0,00 - 0,41)	0,578
Spirituosen	0,00 (0,00 - 0,16)	0,00 (0,00 - 0,00)	0,679
Ethanol	0,88 (0,36 - 2,91)	1,33 (0,61 - 4,91)	0,058

Tabelle 31: Multivariate Analyse für Subgruppe Mütter mit AD, sekundäres Outcome AD im Alter von 12 Monaten

Variable	OR	95% KI
Alkoholische Getränke	0,978	0,961 - 0,996
Quark/Joghurt	0,997	0,991 - 1,003
Atopiestatus der Eltern: Mutter und Vater	4,552	1,464 - 14,159
Kontakt zu Hunden	0,155	0,016 - 1,487
Rauchen	2,056	0,717 - 5,900

OR (Odds Ratio), 95% KI (95%-Konfidenzintervall). Berechnungen unter Einbeziehung einer Konstante ins Modell. Die Risikoschätzungen beziehen sich auf Mehrverzehr pro Gramm pro Tag.

3.7.3 Einfluss der Ernährung erkrankter Mütter auf das Auftreten von Atemwegsinfektionen

Der Vergleich der Ernährung von an AD erkrankten Müttern in Hinblick auf das Auftreten von Atemwegsinfektionen ergab Unterschiede bezüglich des Verzehrs von Obst. Mütter, deren Kinder bis zum Alter von 12 Monaten eine oder mehrere Atemwegsinfektionen erlitten, nahmen im Median mehr Obst zu sich, als Mütter, deren Kinder keine Atemwegsinfektion im ersten Lebensjahr erlitten (siehe Tabelle 32). Dieser Zusammenhang bestätigte sich nach Adjustierung in der multivariaten Analyse nicht (siehe Tabelle 33). Univariat hatte sich sowohl für die Geburt per Sectio ($p = 0,079$) als auch für den Kontakt zu Katzen ($p = 0,090$) eine positive Assoziation mit dem Auftreten von Atemwegsinfektionen angedeutet. Zusätzlich fand sich univariat eine negative Assoziation zwischen dem Auftreten von Atemwegsinfektionen und der doppelt positiven Heredität ($p = 0,039$). Die genannten Variablen wurden daher in das multivariate Modell einbezogen. Es bestätigte sich, dass Kinder atopischer Eltern deutlich weniger Atemwegsinfektionen im ersten Lebensjahr aufweisen, während sich für Geburtsmodus, Katzenhaltung, Obst- und Kartoffelkonsum keine Signifikanz ergab (siehe Tabelle 33).

Tabelle 32: Einfluss des Ernährungsverhaltens stillender Mütter mit AD auf die Entwicklung von AWI in den ersten 12 Lebensmonaten (statistisch signifikante p-Werte fett gedruckt, Kruskal-Wallis-Test)

	Mutter AD und Kind \geq 1 AWI in den ersten 12 Lebensmonaten Median (IQR) [g/Tag]	Mutter AD und Kind keine AWI in den ersten 12 Lebensmonaten Median (IQR) [g/Tag]	Unterschied
Variable	N = 87	N = 27	P - Wert
Alkoholische Getränke	8,22 (0,82 - 43,4)	4,11 (0,00 - 49,7)	0,783
Getreide	226 (156 - 269)	231 (175 - 304)	0,329
Obst	162 (92,6 - 231)	104 (51,3 - 197)	0,048

Gemüse	93,8 (64,4 - 134)	97,7 (54,7 - 138)	0,829
Salat	10,1 (4,58 - 25,6)	11,1 (3,36 - 22,5)	0,546
Hülsenfrüchte	10,8 (4,72 - 22,1)	7,99 (4,34 - 19,2)	0,706
Kartoffeln	75,8 (48,2 - 104)	57,1 (34,5 - 92,9)	0,089
Milch	53,4 (4,93 - 150)	107 (12,3 - 300)	0,551
Quark/Joghurt	68,6 (28,4 - 157)	77,6 (33,5 - 153)	0,746
Käse	36,9 (21,7 - 62,9)	36,3 (21,3 - 73,7)	0,731
Ei	12,4 (5,67 - 19,6)	12,4 (5,75 - 21,9)	0,564
Olivenöl	2,47 (0,66 - 5,16)	2,78 (1,53 - 5,71)	0,390
Pflanzenöl	1,07 (0,20 - 2,84)	1,41 (0,35 - 2,23)	0,995
Fisch	16,4 (4,60 - 25,6)	15,6 (4,60 - 26,5)	0,976
Fleisch	36,5 (14,6 - 71,0)	38,0 (11,6 - 58,7)	0,658

Tabelle 33: Multivariate Analyse für Subgruppe Mütter mit AD, sekundäres Outcome Vorkommen AWI in den ersten 12 Lebensmonaten

Variable	OR	95% KI
Obst	1,005	0,999 - 1,011
Kartoffeln	1,014	1,000 - 1,028
Atopiestatus der Eltern: Mutter und Vater	0,239	0,062 - 0,921
Geburtsmodus	2,856	0,678 - 12,02
Kontakt zu Katzen	2,868	0,569 - 14,46

OR (Odds Ratio), 95% KI (95%-Konfidenzintervall). Berechnungen unter Einbeziehung einer Konstante ins Modell. Die Risikoschätzungen beziehen sich auf Mehrverzehr pro Gramm pro Tag.

3.7.4 Einfluss der Ernährung erkrankter Mütter auf den Eosinophilen-Score

Der Vergleich der Ernährung von an AD erkrankten Müttern in Hinblick auf den Eosinophilen-Score zeigte in der univariaten Analyse Unterschiede bezüglich des Verzehrs von Olivenöl. An AD erkrankte Mütter, deren Kinder im Alter von 5 Wochen einen erhöhten Eosinophilen-Score ($\geq 5\%$) aufwiesen, nahmen durchschnittlich weniger Olivenöl zu sich als an AD erkrankte Mütter, für deren Kinder ein unauffälliger Eosinophilen-Score ermittelt wurde (siehe Tabelle 34). Multivariat bestätigte sich der inverse Zusammenhang zwischen erhöhtem Eosinophilen-Score und Olivenölverzehr (siehe Tabelle 35). Da für keines der untersuchten Basalcharakteristika ein p-Wert $< 0,1$ ermittelt wurde, wurden nur die relevanten Ernährungsvariablen in das multivariate Modell einbezogen.

Tabelle 34: Einfluss des Ernährungsverhaltens stillender Mütter mit AD auf den Eosinophilen-Score im Alter von 5 Wochen (statistisch signifikante p-Werte fett gedruckt, Mann-Whitney-U-Test)

	Mutter AD und Kind mit Eosinophilen-Score \geq 5% im Alter von 5 Wochen Median (IQR) [g/Tag]	Mutter AD und Kind mit Eosinophilen-Score $<$ 5% im Alter von 5 Wochen Median (IQR) [g/Tag]	Unterschied
Variable	N = 40	N = 62	P - Wert
Alkoholische Getränke	25,3 (2,15 - 90,8)	7,40 (0,82 - 40,7)	0,122
Getreide	217 (157 - 267)	229 (157 - 271)	0,489
Obst	149 (89,2 - 206)	144 (87,6 - 201)	0,859
Gemüse	96,2 (53,7 - 148)	94,1 (64,8 - 114)	0,805
Salat	11,7 (3,13 - 23,3)	10,0 (4,92 - 27,8)	0,773
Hülsenfrüchte	10,4 (6,04 - 20,2)	9,73 (3,03 - 23,8)	0,581
Kartoffeln	79,8 (49,7 - 105)	63,4 (43,8 - 95,7)	0,107
Milch	107 (2,47 - 198)	64,2 (12,3 - 166)	0,793
Quark/Joghurt	60,4 (28,4 - 162)	83,7 (48,4 - 13)	0,586
Käse	33,8 (21,4 - 57,1)	35,5 (16,9 - 63,1)	0,883
Ei	13,0 (5,92 - 19,4)	11,4 (5,73 - 21,1)	0,894
Olivenöl	2,12 (0,29 - 3,92)	2,92 (1,51 - 6,57)	0,031
Pflanzenöl	1,91 (0,42 - 4,85)	1,03 (0,23 - 1,87)	0,051
Fisch	15,3 (3,28 - 25,6)	16,4 (5,84 - 25,6)	0,515
Fleisch	38,9 (16,4 - 66,3)	38,7 (13,5 - 73,1)	0,747

Tabelle 35: Multivariate Analyse für Subgruppe Mütter mit AD, sekundäres Outcome Eosinophilen-Score im Alter von 5 Wochen

Variable	OR	95% KI
Olivenöl	0,877	0,774 - 0,994
Pflanzenöl	1,188	0,990 - 1,426

OR (Odds Ratio), 95% KI (95%-Konfidenzintervall). Berechnungen unter Einbeziehung einer Konstante ins Modell. Die Risikoschätzungen beziehen sich auf Mehrverzehr pro Gramm pro Tag.

3.7.5 Einfluss der Ernährung erkrankter Mütter auf die Sensibilisierung gegen

Nahrungsmittelallergene

Der sekundäre Outcome-Parameter „Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene“ ($fx5 > 0,35$ kU/l) entfällt im Rahmen der Subgruppenanalyse, da dieses Merkmal im Alter von 7 Monaten auf insgesamt nur zwei Kinder an AD erkrankter Mütter zutraf und die Fallzahl somit zu gering ist ($N = 2$).

4 Diskussion

Weltweit war in den vergangenen Jahren ein besorgniserregender Anstieg der Prävalenz von allergischen Erkrankungen zu beobachten (1, 97), der von erheblichem Public Health und volkswirtschaftlichen Interesse ist. In westlichen Ländern gehören die allergische Rhinitis, die atopische Dermatitis und das allergische Asthma zu den häufigsten chronischen Erkrankungen des Kindesalters. Viele Studien legen einen Zusammenhang zwischen veränderten Essgewohnheiten in Industrienationen und dem gehäuftem Auftreten allergischer Erkrankungen nahe (98). Zwar gibt es derzeitige zahlreiche Daten zu Assoziationen zwischen dem Verzehr bestimmter Nahrungsmittel und der Manifestation von Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis, jedoch bezieht sich nur eine sehr geringe Zahl der Studien auf schwangere Frauen bzw. stillende Mütter. In dieser Arbeit wurde der Einfluss der maternalen Ernährung während der Stillphase auf die Entstehung der AD beim Säugling analysiert. Zu diesem Zweck wurde die Ernährung von Müttern untersucht, bei deren Kindern das Risiko für allergische Erkrankungen aufgrund einer einfach oder doppelt positiven Heredität erhöht ist. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf der Entwicklung einer AD bis zum Alter von 31 Wochen. Weiterhin wurde der Einfluss der maternalen Ernährung in der Stillphase auf das Auftreten von Atemwegsinfektionen, auf den Eosinophilen-Score und auf die Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene untersucht.

4.1 Vergleich mit den PAPS-Teilnehmern ohne verfügbare oder auswertbare Ernährungsdaten

Der Vergleich der Daten der 286 PAPS-Teilnehmer, für die Ernährungsdaten zur Verfügung stehen, mit den 320 PAPS-Teilnehmern, für die keine Ernährungsdaten erhoben wurden oder deren Ernährungsdaten nicht berücksichtigt werden konnten (siehe 2.5.1), zeigte grundsätzlich sehr ähnliche demographische Charakteristika.

Signifikante Unterschiede fanden sich bezüglich der Stilldauer. So wurden die Kinder, von deren Müttern Ernährungsdaten erhoben wurden, im Durchschnitt signifikant länger gestillt. Für die zentrale Fragestellung dieser Arbeit ist die Dauer der Stillphase von elementarer Bedeutung. So ist eine Untersuchung des Einflusses der maternalen Ernährung während der Stillphase auf die Entstehung atopischer Erkrankungen beim Kind nur dann sinnvoll, wenn überhaupt und zudem über einen möglichst langen Zeitraum gestillt wurde. Dies ist demzufolge für die Teilnehmer der

im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Kohorte gewährleistet. Die Tatsache, dass die an der Ernährungsauswertung teilnehmenden Mütter etwas länger stillten als die übrigen Mütter, könnte auf ein erhöhtes Gesundheitsbewusstsein bzw. die vermehrte Sorge um Atopieprävention hindeuten, da in der Bevölkerung Stillen als allergieprotektiv angesehen wird.

Ein weiterer signifikanter Unterschied zeigte sich hinsichtlich des Atopiestatus der Eltern. So liegt in der untersuchten EPIC-Kohorte bei einem größeren Anteil der Kinder eine doppelt positive Heredität vor. Das Risiko, an AD zu erkranken, ist für die Kinder der in dieser Arbeit untersuchten EPIC-Kohorte somit grundsätzlich höher als für die anderen an der PAPS-Studie teilnehmenden Säuglinge, für die keine Ernährungsdaten erhoben wurden oder deren Ernährungsdaten nicht berücksichtigt werden konnten. So zeigten Studien bei einfach positiver Heredität eine AD-Prävalenz von ca. 30-50% und bei doppelt positiver Familienanamnese eine Prävalenz bis zu 80% (4, 99, 100). Dies spiegelt sich nicht in der im Rahmen dieser Studie ermittelten AD-Prävalenz wider. Zwar erkrankten in der untersuchten EPIC-Gruppe mehr Kinder an AD, dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant.

4.2 Einfluss der PAPS-Variablen auf Outcome-Parameter

Bezüglich der Prüfmedikation Pro-Symbioflor[®] war bei Bestehen einer doppelt positiven Heredität weder für die gesamte Kohorte der 606 Kinder noch für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten 286 Säuglinge ein prophylaktischer Effekt nachweisbar (101). Jedoch zeigte sich im Alter von 31 Wochen in der Subgruppe der Kinder mit einfach positiver Heredität ein protektiver Effekt der Intervention in der Gesamtgruppe der 606 Teilnehmer. Dieser Effekt war stärker ausgeprägt, wenn es sich beim betroffenen Elternteil um den Vater handelte. Diese Ergebnisse zur Gesamtkohorte der 606 PAPS-Teilnehmer wurden bereits von Prof. Lau et al. veröffentlicht (101).

Für die 286 Kinder, für die Ernährungsdaten zur Verfügung stehen, zeigte sich bezüglich des primären Outcome-Parameters AD im Alter von 7 Monaten, dass eine Erkrankung signifikant häufiger auftrat, wenn eine doppelt positive Familienanamnese vorlag oder aber die Mutter selbst an AD erkrankt war. Für das Auftreten einer AD bis zum Alter von 12 Monaten, also zum Zeitpunkt V6, zeigten sich ebenfalls diese Risikofaktoren. So lag bei erkrankten Kindern signifikant häufiger eine doppelt positive Heredität vor oder die Mutter litt ebenfalls an AD. Im Rahmen der multivariaten Analysen bestätigte sich der Zusammenhang zwischen doppelt

positiver Heredität und AD. Dass eine positive Familienanamnese das Risiko, selbst eine AD zu entwickeln, erhöht, gilt als bekannt (4). Im Rahmen der MAS-Studie konnte zudem gezeigt werden, dass eine doppelt positive Heredität nicht nur die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Erkrankung aus dem allergischen Formenkreis erhöht, sondern auch das Risiko der Entwicklung einer allergischen Multimorbidität vergrößert (12).

Für Kinder mit zwei atopischen Eltern sahen wir deutlich weniger Atemwegsinfektionen als für Kinder mit einem atopischen Elternteil. Wie in der Literatur zur „Hygienehypothese“ (14) früher berichtet, waren ältere Geschwister mit vermehrten Atemwegsinfektionen in den ersten 12 Lebensmonaten assoziiert. Da banale frühkindliche Infektionen sich als eher protektiv hinsichtlich der Entwicklung allergischer Atemwegserkrankungen erwiesen haben (102), haben also in der untersuchten Kohorte Kinder mit doppelt positiver elterlicher Atopie nicht nur ein genetisches, sondern auch ein erhöhtes Atopierisiko durch geringere Infektexposition.

4.3 Ernährung von Müttern während der Stillphase

Mithilfe der Ernährungsfragebögen konnten die Essgewohnheiten eines Teils der Mütter der an der PAPS-Studie teilnehmenden Säuglinge erfasst werden. Vor der Analyse des Einflusses auf die Entstehung allergischer Erkrankungen ist es sinnvoll eine allgemeine Betrachtung des Speiseplans der Mütter in Hinblick auf nutritive Aspekte vorzunehmen. Zur Einschätzung der Ergebnisse ist es dabei hilfreich, die Ernährungsdaten der Mütter mit den aktuell gültigen Referenzwerten für die Nährstoffzufuhr im Sinne einer gesunden, ausgewogenen und vollwertigen Ernährung und mit den üblichen Essgewohnheiten der deutschen Bevölkerung zu vergleichen. So zeigen sich bei der genauen Betrachtung der Ernährung der untersuchten 286 stillenden Mütter einige Abweichungen von den derzeit gültigen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE). Diese sehen generell vor, dass Getränke mengenmäßig mit mindestens 1,5l Flüssigkeit pro Tag den größten Anteil der Ernährung einnehmen, gefolgt von pflanzlichen Nahrungsmitteln wie Getreideerzeugnissen und Kartoffeln sowie Gemüse und Obst. In deutlich geringerer Menge sollten einerseits tierische Lebensmittel wie Fleisch, Eier, Milch und Milchprodukte sowie andererseits Fett und fettreiche Lebensmittel verzehrt werden (103).

Bereits die grundsätzliche Zusammensetzung des Speiseplans der untersuchten 286 PAPS-Teilnehmerinnen weicht damit von den Empfehlungen der DGE ab, da die Mütter Milchprodukte und Süßspeisen in größerer Menge verzehrten als Obst und Gemüse. Dabei ist besonders

auffällig, dass der durchschnittliche Obst- und Gemüseverzehr der Mütter mit 130g Obst und knapp 100g Gemüse nur etwa der Hälfte bzw. nur einem Viertel der von der DGE empfohlenen Menge von ca. 250g Obst und 400g Gemüse pro Tag entspricht, also im Vergleich deutlich zu gering ist. Der Energiebedarf der Mütter wurde zu ca. 62% mit Kohlenhydraten, zu ca. 20% mit Fett und zu ca. 18% mit Eiweiß gedeckt. Die Betrachtung der Nährstoffverteilung ergibt damit zunächst ein positives Bild, so entspricht diese weitestgehend den aktuellen Empfehlungen. Demnach sollte die Energiebedarf-Deckung durch einen Anteil > 50% Kohlenhydrate, je nach körperlicher Aktivität 30% bis 35% Fett sowie 15% Protein erfolgen (104-106). Es zeigt sich jedoch, dass bei der Einhaltung dieser Empfehlung weniger die Quantität, also die Nährstoffrelationen, als die Qualität, welche die Art der zugeführten Kohlenhydrate und Fette betrifft, problematisch ist. Diese Problematik wird auch durch die Ergebnisse der dieser Arbeit zugrundeliegenden Ernährungsanalyse unterstrichen. So war der prozentuale Anteil der einzelnen Energiequellen an der Deckung des Gesamtenergiebedarfs zwar angemessen, jedoch lässt die genauere Untersuchung Rückschlüsse auf eine nicht unbedingt optimale Verteilung der einzelnen Energielieferanten zu. So wurden beispielsweise täglich rund 123g Di- und Monosaccharide verzehrt, die u.a. in gesüßten Getränken oder Süßspeisen in hohem Maße vorhanden sind und deren Anteil idealerweise möglichst gering sein sollte. Demgegenüber wurden pro Tag durchschnittlich 23g Ballaststoffe konsumiert, während gemäß den Empfehlungen der DGE eine tägliche Ballaststoffzufuhr von mindestens 30g anzustreben ist (105). Die Bedeutung der Ballaststoffe wird dabei in vielfältiger Hinsicht diskutiert. Sie spielen beispielsweise für die Bakterien-Kolonisation des Darms eine elementare Rolle und tragen im Rahmen von Fermentation unverdaulicher Bestandteile zur Entstehung kurzkettiger Fettsäuren (SCFA) bei, welche antiinflammatorische Eigenschaften besitzen (98). Bezüglich des Fett-Verzehrs ist anzumerken, dass während der Schwangerschaft und Stillzeit grundsätzlich keine Veränderung der Zusammensetzung zugeführter Fette erforderlich ist (107). Hervorzuheben ist jedoch die Bedeutung von mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren, welche vor allem in öligem Fisch wie z.B. Lachs, Makrele oder Hering vorkommen. Es wird daher empfohlen, mindestens 2 x wöchentlich Fisch zu verzehren (107). Dies entspricht ungefähr 150 - 300g wöchentlich. Der durchschnittliche Fischkonsum der Teilnehmerinnen lag mit ca. 110g pro Woche etwas unterhalb des empfohlenen Richtwertes.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei der Ernährungsanalyse insbesondere der gegenüber aktuellen Empfehlungen zu geringe Obst- und deutlich zu geringe Gemüseverzehr der stillenden

Mütter auffällt. Hierbei muss betont werden, dass dieses Problem nicht nur die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Kohorte betrifft. So spiegeln auch die Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie II (NVS II), welche in den Jahren 2005 bis 2006 die Ernährung einer 15.371 Teilnehmer umfassenden Stichprobe der deutschen Bevölkerung untersuchte, ähnliche Abweichungen der tatsächlichen Ernährung von den Empfehlungen der DGE wider (108). So nahmen beispielsweise Frauen mit durchschnittlich 270g pro Tag zwar genügend Obst zu sich, unterschritten die empfohlene Menge von 400g Gemüse pro Tag mit einem täglichen Gemüseverzehr von 129g jedoch deutlich. Insgesamt erreichten 54% der im Rahmen der NVS II befragten Frauen nicht die derzeitige DGE-Empfehlung zum Obstverzehr (Vergleich 65% der befragten Männer), die empfohlene tägliche Gemüseverzehr-Menge unterschritten sogar 86% der befragten Frauen (Vergleich 89% der befragten Männer). Der durchschnittliche Kohlenhydratverzehr der in der NVS II untersuchten Frauen lag mit 220g pro Tag etwas niedriger als bei den 286 untersuchten PAPS-Teilnehmerinnen. Die empfohlene Menge von 30g Ballaststoffen pro Tag wurde dabei mit 23g pro Tag ebenfalls nicht erreicht.

4.4 Ernährung von Müttern mit AD

Die Ernährung an AD erkrankter Mütter wies im Vergleich mit der Ernährung nicht erkrankter Mütter keine signifikanten Unterschiede auf.

Patienten mit einer Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis werden außer bei nachweislichem Bestehen einer Nahrungsmittelallergie nicht dazu angehalten, eine spezielle Diät zu befolgen (109). Jedoch wird im Allgemeinen dazu geraten, eine möglichst Obst- und Gemüse-reiche Ernährung zu wählen. So haben sich Hinweise gezeigt, dass eine mediterrane Kost reich an Obst und Gemüse, Vollkornprodukten, Fisch und Olivenöl einen präventiven Effekt auf die Entstehung von Atopie haben kann (110, 111). Diese Empfehlungen bezüglich einer Atopie-präventiven Ernährung spiegeln sich im Speiseplan der erkrankten Mütter nicht wider. Erkrankte Mütter konsumierten zwar mehr Obst und Gemüse als nicht erkrankte Mütter, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant. Die empfohlenen Referenzwerte bzgl. des Verzehrs von Gemüse und Obst der DGE wurden von den an AD erkrankten Müttern ebenfalls deutlich unterschritten.

4.5 Einfluss der Ernährung auf die Entstehung von allergischen Erkrankungen

Bezüglich des Hauptaugenmerks dieser Analyse, nämlich des Einflusses der mütterlichen Ernährung auf die Entstehung einer AD beim Kind, fanden sich im Vergleich mit der Literatur

teils kontroverse Ergebnisse. So zeigte sich bezüglich des primären Outcome-Parameters AD im Alter von 31 Wochen nur für den Verzehr von alkoholischen Getränken ein statistisch signifikantes Ergebnis, welches sich auch in der multivariaten Analyse bestätigte. Mütter gesunder Kinder gaben durchschnittlich einen höheren Alkoholkonsum an als Mütter erkrankter Kinder. Dieses Ergebnis fand sich auch hinsichtlich des im Rahmen der sekundären Fragestellungen untersuchten Auftretens einer AD im Alter von 12 Monaten. Während bei Säuglingen im Alter von 31 Wochen keine weiteren signifikanten Zusammenhänge zwischen der maternalen Ernährung und der Entwicklung einer AD ermittelt wurden, verzehrten Mütter von Kindern, die bis zum Alter von 12 Monaten an AD erkrankten, zudem signifikant weniger Quark und Joghurt. Die Analysen bezüglich der sekundären Outcome-Parameter zeigten zudem eine positive Assoziation zwischen Obst- und Gemüseverzehr und dem Auftreten von Atemwegsinfektionen, welche sich in der multivariaten Analyse nicht bestätigte. Ebenso fand sich eine positive Assoziation zwischen dem Verzehr von Kartoffeln und der Erhöhung des Eosinophilen-Scores sowie zwischen dem Verzehr von Pflanzenöl und der Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene, die sich jeweils im Rahmen der multivariaten Analyse bestätigte. Der Verzehr der genannten Nahrungsmittel und ihr möglicher Einfluss auf die Entstehung der AD und anderer Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis werden im Folgenden im Detail betrachtet.

4.5.1 Einfluss des mütterlichen Alkoholkonsums auf die Entstehung von allergischen Erkrankungen beim Kind

Die Ernährungsanalyse ergab, dass die in dieser Arbeit untersuchten 286 Mütter täglich im Median 10,9g alkoholische Getränke zu sich nahmen. Signifikante Unterschiede zeigten sich bezüglich des Alkoholkonsums von Müttern, deren Kinder an AD erkrankten und Müttern gesunder Kinder. So nahmen Mütter, deren Kinder bis zum Alter von 31 Wochen (V5) eine AD entwickelten, beispielsweise täglich im Median 1g Ethanol zu sich, während Mütter gesunder Kinder 1,4g Ethanol pro Tag zu sich nahmen. Dieser Unterschied bezüglich des durchschnittlichen Alkoholkonsums war bei Müttern von bis zum Alter von 12 Monaten (V6) erkrankten bzw. gesunden Kindern noch ausgeprägter.

Im Vergleich hierzu gibt die DGE für gesunde Frauen eine akzeptable Ethanolmenge von 10g pro Tag an. Die Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS) spricht bei Frauen ab 12g Ethanol täglich von riskantem Konsum (112). Dies entspricht beispielsweise einem kleinen Glas Wein, also ca. 0,1l täglich. Der durchschnittliche Alkoholkonsum der im Rahmen dieser Arbeit

untersuchten 286 PAPS-Teilnehmerinnen lag mit knapp 11g alkoholischer Getränke pro Tag, bzw. 1,4g Ethanol pro Tag innerhalb dieses als akzeptabel geltenden Referenzwertes. Dabei muss hervorgehoben werden, dass die Richtwerte hinsichtlich einer akzeptablen Menge sich auf Frauen beziehen, die weder schwanger sind noch stillen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit suggerieren einen positiven Einfluss von maternalem Alkoholkonsum während der Stillzeit auf die Entstehung einer atopischen Dermatitis beim Kind. Diese Assoziation muss aber kritisch betrachtet werden, da sie wahrscheinlich keinen Kausalzusammenhang darstellt. So ergaben die Analysen, dass Mütter, von im Alter von 7 und 12 Monaten gesunden Kindern, mehr Bier und Wein konsumierten und insgesamt mehr Ethanol zu sich nahmen als Mütter erkrankter Kinder. Auch im Rahmen der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass an AD erkrankte Mütter, deren Kinder auch an Ekzem erkrankten, weniger alkoholische Getränke konsumierten als Mütter gesunder Kinder. Dies steht in Widerspruch zu einem Großteil der Ergebnisse bisheriger Studien, welche einen Zusammenhang zwischen der zunehmenden Prävalenz allergischer Erkrankungen und regelmäßigem Alkoholkonsum vermuten lassen (113, 114). So konnte eine Studie mit 411 atopisch vorbelasteten Kindern zeigen, dass maternaler Alkoholkonsum während der Schwangerschaft das Risiko für die Entwicklung einer AD in den ersten 7 Lebensjahren signifikant erhöht (115). Auch in einer anderen Studie mit insgesamt 24.341 teilnehmenden Mutter-Kind-Paaren ergab sich insbesondere für atopisch vorbelastete Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft regelmäßig Alkohol konsumierten, ein signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko für AD in den ersten Lebensmonaten (116). Mögliche verantwortliche Pathomechanismen bezüglich dieser Beobachtungen sind weitestgehend unklar. Einige Autoren vermuten einen Zusammenhang mit dem bei Alkoholkonsum während der Schwangerschaft erhöhten Gesamt-IgE im Nabelschnurblut (116, 117). Zudem hat sich gezeigt, dass es durch Alkohol zu einer Verschiebung der Immunantwort mit verminderter Funktion von TH1-Helferzellen kommt (118). Die Immunantwort durch TH2-Zellen kann dahingegen durch Ethanol verstärkt werden (119). Dieses durch Alkohol begünstigte Ungleichgewicht der einzelnen T-Zellkompartimente unterstreicht die Vermutung, dass Alkohol sich negativ auf allergische Erkrankungen auswirkt. So ist die Unausgewogenheit der Immunantwort zugunsten der TH2-Helferzellen charakteristisch für allergische Erkrankungen (120). Weiterhin ist bekannt, dass Symptome allergischer Erkrankungen der Atemwege oder der Haut durch Alkohol getriggert werden

können, da es durch Acetaldehyd, ein Abbauprodukt des Ethanol, zu einer Histamin-Freisetzung kommt (121, 122).

All diese Aspekte sprechen für einen schädlichen Einfluss von Alkohol auf Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis. Jedoch ergaben einige wenige Studien auch konträre Ergebnisse. In einer norwegischen Kohortenstudie wurden die Auswirkungen von Alkoholkonsum während Schwangerschaft und Stillzeit hinsichtlich der Erkrankung an Asthma im Alter von 36 Monaten bzw. 7 Jahren und des rezidivierenden Auftretens von Infektionen der unteren Atemwege bis zum Alter von 36 Monaten beim Kind untersucht (123). Es zeigte sich eine inverse Assoziation zwischen geringem Alkoholkonsum der Mutter und kindlichem Asthma im Alter von 36 Monaten. In Bezug auf Asthma im Alter von 7 Jahren zeigte sich dieser Effekt auch, war hier aber nicht statistisch signifikant. Demnach hatten Kinder, deren Mütter gar keinen Alkohol tranken ein höheres Risiko an Asthma zu erkranken, als Kinder deren Mütter weniger als einmal monatlich oder mehr als einmal monatlich Alkohol tranken. Bezüglich der Menge der während des ersten Trimenons konsumierten alkoholischen Getränke ergab sich ein vermindertes Asthma-Risiko, wenn 1-2 Drinks verzehrt wurden, bei Konsum von mehr Alkohol (3-4 Drinks oder 5+ Drinks) ergab sich kein vermindertes Asthma-Risiko. Alkoholkonsum in der Stillzeit ergab in der genannten norwegischen Studie kein signifikant verändertes Risiko bezüglich der drei untersuchten Outcome-Parameter. In einer britischen Kohortenstudie wurde ebenfalls der Zusammenhang zwischen mütterlichem Alkoholkonsum während der Schwangerschaft und Vorkommen von allergischen Erkrankungen beim Kind im Alter von 7 Jahren untersucht (124). Es zeigte sich ähnlich wie in der norwegischen Studie eine inverse Korrelation zwischen Alkoholkonsum der Mutter und Asthma beim Kind. So war die Asthma-Prävalenz bei Kindern, deren Mütter in den ersten drei oder in den letzten zwei Monaten der Schwangerschaft Alkohol konsumiert hatten, geringer. Darüber hinaus war mütterlicher Alkoholkonsum in der Spätschwangerschaft mit einem geringeren Risiko für allergische Rhinitis beim Kind assoziiert. Die Autoren beider Studien sehen am ehesten statistische Phänomene als verantwortlich für die Ergebnisse. Einen kausalen Zusammenhang halten die Autoren für unwahrscheinlich und liefern keine Ansätze für eine mögliche pathophysiologische Erklärung. Hier sind die Beobachtungen von Oldenburg et al. am Maus-Modell bezüglich möglicher Effekte von Alkohol auf Asthma bronchiale erwähnenswert. Sie zeigten, dass Alkohol in Hinblick auf bronchiale Hyperreagibilität und Entzündungsprozesse in der Lunge protektiven Einfluss haben kann und somit möglicherweise zur Modulation von Asthma bronchiale beitragen kann (125).

Zusammenfassend spricht die Studienlage für einen negativen Effekt von maternalem Alkoholkonsum auf die Entstehung von allergischen Erkrankungen beim Kind. Bisherige Studien beziehen sich allerdings vorrangig auf die Schwangerschaft und nicht wie diese Arbeit auf die Stillzeit, zudem handelt es sich bei den Endpunkten meist um Atemwegs-Erkrankungen und weniger um Manifestationen allergischer Erkrankungen an der Haut. Problematisch ist, dass oftmals keine genaue Berechnung der tatsächlich konsumierten Menge Ethanol vorgenommen wurde und ein direkter Vergleich der Daten somit nicht möglich ist. Zentral bleibt die Frage, warum trotz einheitlicher internationaler Empfehlungen, während Schwangerschaft und Stillzeit vollständig auf Alkoholkonsum zu verzichten, eben dieser unter Schwangeren und Stillenden dennoch weit verbreitet ist (126, 127). Ursachen, warum so viele Frauen trotz der bekannten Gefahren von der Empfehlung zur Abstinenz abweichen, müssen weiter untersucht und entsprechende präventive Maßnahmen verbessert werden.

Weitere noch offene Fragen beziehen sich auf Dosis-Wirkungsbeziehungen. Aus anderen Forschungsbereichen ist bekannt, dass Alkohol je nach Häufigkeit des Konsums und dabei zugeführter Alkoholmenge gegensätzliche Wirkungen entfalten kann, dass also gemäßiger Alkoholkonsum durchaus auch gesundheitsfördernde Eigenschaften aufweisen kann. So gilt moderater Konsum von Rotwein beispielsweise als protektiv in Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen (128). Die in den beiden oben genannten Studien ermittelten inversen Assoziationen zwischen Alkoholkonsum und Asthma wurden nur bei Verzehr geringer Mengen Alkohol beobachtet, zeigten sich also nicht, wenn die Schwangeren größere Mengen Alkohol zu sich nahmen. Dies führt zu der Überlegung, ob wie im Bereich kardiovaskulärer Erkrankungen die Wirkung von Alkohol auf allergische Erkrankungen maßgeblich von der verabreichten Dosis abhängt. Bezüglich dieser Fragestellung ist die gezielte Durchführung von randomisierten Studien jedoch aus ethischen Gründen nicht möglich und aus medizinischer Sicht auch nicht sinnvoll. Denn fest steht, dass aufgrund der zahlreichen negativen Auswirkungen von Alkohol auf das Kind grundsätzlich von Alkoholkonsum während Schwangerschaft und Stillzeit abzuraten ist. So sind potentielle schädliche Auswirkungen von Alkohol zahlreich und betreffen diverse Organsysteme. Wird während der Schwangerschaft Alkohol konsumiert, kann dies schwerwiegende Schäden beim Kind verursachen, die man unter dem Begriff Fetale Alkohol Spektrum Störungen (FASD) zusammenfasst. Es können Wachstumsstörungen, Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen des Zentralen Nervensystems auftreten und das Risiko einer Frühgeburt steigt (129, 130). Da nicht immer das Vollbild des Fetalen Alkohol-Syndroms

auftritt, sondern Schäden auch weitaus subtiler und damit schwerer zu identifizieren sein können, ist die Definition eines noch als unbedenklich geltenden Schwellenwertes nicht möglich (131).

Abschließend ist zu sagen, dass aufgrund der aktuellen Datenlage davon auszugehen ist, dass Alkohol negative Effekte auf die Entstehung von allergischen Erkrankungen hat. Hinreichende pathophysiologische Erklärungsansätze für die wenigen kontroversen Ergebnisse gibt es nicht. Auch die Ergebnisse dieser Arbeit müssen am ehesten auf statistische Phänomene bzw. Epiphänomene zurückgeführt werden. Darüber hinaus ist entscheidend, dass umfangreiche Evidenz bezüglich der zahlreichen dramatischen Effekte von Alkohol auf die Entwicklung eines Kindes vorhanden ist, sodass die Empfehlung zur vollständigen Abstinenz während Schwangerschaft und Stillzeit unumstößlich bleibt.

4.5.2 Einfluss des mütterlichen Verzehrs von Milchprodukten auf die Entstehung von allergischen Erkrankungen beim Kind

Mütter, deren Kinder bis zum Alter von 12 Monaten eine AD entwickelten, verzehrten signifikant weniger Quark und Joghurt als Mütter gesunder Kinder. Dieser Zusammenhang bestätigte sich im Rahmen der multivariaten Analyse. Gleichzeitig verzehrten Mütter gesunder Kinder mit im Median 53g pro Tag weniger Milch als Mütter von kranken Kindern, welche 107g Milch pro Tag zu sich nahmen, dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Für den primären Endpunkt AD im Alter von 7 Monaten zeigten sich ähnliche Unterschiede bezüglich des maternalen Verzehrs von Milchprodukten, waren hier jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Der Vergleich der Ergebnisse anderer Studien mit den Daten dieser Arbeit ist nur begrenzt möglich, da andere Untersuchungen sich primär auf den Verzehr von Milch und Milchprodukten in der Schwangerschaft und nicht in der Stillzeit beziehen und meist das Hauptaugenmerk auf die Entwicklung von Asthma bronchiale richten. Auffällig ist, dass bisherige Studien zu teils gegensätzlichen Ergebnissen gelangen. Im Rahmen einer Kohortenstudie mit 1277 Mutter-Kind-Paaren zeigte sich ein vermindertes Asthma- und AR-Risiko bei Schulkindern, wenn die Mutter während der Frühschwangerschaft viel Milch konsumiert hatte (132). Diese amerikanische Studie muss aber vor dem Hintergrund, dass die US-amerikanischen Milchprodukte mit Vitamin D angereichert sind, betrachtet werden. Vitamin D hat einen starken Effekt auf Immunantworten (133). In einer großen Kohortenstudie wurde ebenfalls überprüft, inwiefern der mütterliche

Konsum von Milchprodukten während der Schwangerschaft sich auf die Entstehung von Asthma und AR in der Kindheit auswirkt (134). Dabei ergaben sich für die sowohl in der frühen als auch in der späten Kindheit untersuchten Outcome-Parameter teils widersprüchliche Ergebnisse. Der Verzehr von Vollmilch und Vollfettjoghurt zeigte sich bis zum Alter von 18 Monaten protektiv in Hinblick auf die Entwicklung von Asthma. Der mütterliche Verzehr von Halbfettmilch war dahingegen für das gleiche Alter mit dem Vorkommen von pfeifendem Atemgeräusch assoziiert. Im Alter von 7 Jahren waren mehr Kinder an Asthma bronchiale und AR erkrankt, deren Mütter während der Schwangerschaft regelmäßig fettreduzierten Joghurt konsumiert hatten, was eventuell auch mit dem Gehalt an fettlöslichen Vitaminen assoziiert sein kann. Zudem ergab sich für den Verzehr von Milch im Allgemeinen, also ohne Unterteilung in Produkt-Untergruppen und Berücksichtigung des Fettgehalts für das Alter von 7 Jahren ein negativer Effekt auf die Entwicklung von Asthma. In einer japanischen Studie wurde an 763 Mutter-Kind-Paaren der Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Verzehr von Milchprodukten, Vitamin D und Calcium und dem Risiko für Ekzem und Vorkommen eines pfeifenden Atemgeräusches beim Kind im Alter von 16 bis 24 Monaten untersucht (135). Hierbei zeigte ein höherer Verzehr von Milchprodukten im Allgemeinen sowie von Vollfettmilch und Käse in der Schwangerschaft ein vermindertes Risiko für ein pfeifendes Atemgeräusch, jedoch nicht für Ekzem.

Bisherige Studien gelangten also zu unterschiedlichen, teils konträren Ergebnissen, welche wissenschaftlich nur schwer zu interpretieren sind. Insgesamt stand Kuhmilch lange Zeit in einem anderen Zusammenhang im Fokus der Allergieforschung. So nahm man zunächst einen überwiegend negativen Einfluss von Milch an, da es sich bei Kuhmilchprotein um eines der häufigsten Allergene im Säuglingsalter handelt. Die Forschung konzentrierte sich daher einige Zeit vorrangig auf die Auswirkungen von Eliminationsdiäten auf die Allergieprävalenz (70, 72, 75). Ausreichende Evidenz für einen protektiven Effekt einer Kuhmilch-freien Diät während Schwangerschaft oder Stillzeit wurde dabei jedoch nicht ermittelt, sodass eine entsprechende Vermeidungsdiät zur Prävention nach wie vor nicht empfohlen wird. Inzwischen stehen andere Aspekte im Vordergrund. Beispielsweise ist Milch ein wichtiger Lieferant für Calcium und auch Vitamin D. Einige Autoren vermuten die Ursache möglicher protektiver Effekte daher im hohen Calcium-Gehalt von Milchprodukten (135). Auch für Vitamin D gibt es Anhaltspunkte, die auf einen protektiven Einfluss auf die Entstehung allergischer Erkrankungen deuten. So zeigte sich bei Kindern ein selteneres Auftreten von rezidivierendem pfeifendem Atemgeräusch oder Ekzem, wenn die Mutter mehr Vitamin D konsumierte (135, 136).

In Hinblick auf Milchprodukte wird auch die Bedeutung konjugierter Linolsäuren (conjugated linoleic acid = CLA) diskutiert. Dabei handelt es sich um einen Oberbegriff für verschiedene Isomere von Linolsäure, welche hauptsächlich in Milchprodukten und im Fleisch von Wiederkäuern vorkommen. Sie haben immunmodulierende Fähigkeiten und stehen im Verdacht, allergische Erkrankungen positiv beeinflussen zu können (137, 138).

Ein eindeutiges Fazit hinsichtlich des Einflusses des mütterlichen Verzehr von Milchprodukten auf die Entstehung von allergischen Erkrankungen beim Kind kann anhand der derzeitigen Studienlage nicht abgeleitet werden. Dies liegt an den nicht ausreichend zur Verfügung stehenden Studien, welche zudem zu widersprüchlichen Ergebnissen gelangen. Insgesamt entsteht jedoch der Eindruck, dass nicht nur die Frage, ob überhaupt Milch konsumiert wird, von Bedeutung ist, sondern dass auch andere Aspekte, wie z.B. die Art des Milchprodukts und dessen Fettgehalt eine Rolle spielen. Insbesondere bezüglich der beobachteten protektiven Effekte von Joghurt wäre nicht nur der Fettgehalt, sondern auch die Beimischung von Zusätzen wie beispielsweise Früchten und auch der Anteil probiotischer Joghurts interessant.

4.5.3 Einfluss des mütterlichen Verzehr von Obst und Gemüse auf die Entstehung von allergischen Erkrankungen beim Kind

In Hinblick auf das Haupt-Outcome atopisches Ekzem im ersten Lebensjahr ergab sich für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Kohorte der PAPS-Studie kein Zusammenhang mit dem Verzehr von Gemüse und Obst. Jedoch zeigte sich in der univariaten Analyse, dass Mütter, deren Kinder bis zum 12. Lebensmonat Atemwegsinfektionen erlitten, signifikant mehr Obst und Gemüse als Mütter gesunder Kinder verzehrten. Diese Zusammenhänge bestätigten sich in der multivariaten Analyse nicht. Auch bezüglich der Subgruppe ergab die univariate Analyse, dass selbst an Ekzem erkrankte Mütter, deren Kinder eine oder mehrere Atemwegsinfektionen erlitten, signifikant mehr Obst verzehrten. Im Rahmen der multivariaten Regressionsanalyse bestätigte sich diese positive Assoziation zwischen Obstverzehr und dem Auftreten von Atemwegsinfektionen bei Kindern erkrankter Mütter ebenfalls nicht.

Die genannten Ergebnisse stehen in Widerspruch zu der Mehrheit der zu dieser Thematik durchgeführten Studien. So deutet nur eine weitere Studie einen Zusammenhang zwischen mütterlichem Gemüse-Verzehr in der Schwangerschaft und einem erhöhten Asthmarisiko beim Kind an (139), während die Ergebnisse zahlreicher anderer Studien protektive Effekte eines hohen Obst- und Gemüseverzehr aufzeigen. So fand sich ein vermindertes Risiko für Asthma,

wenn die Mutter in der Schwangerschaft viel Obst und Gemüse verzehrte (140). Auch wirkte der mütterliche Verzehr von Äpfeln sich protektiv auf die Entstehung von Asthma oder Wheezing beim Kind aus (67). Hiermit übereinstimmend fand sich auch in einer anderen Studie eine Assoziation zwischen dem geringen Konsum von Kernobst und Blattgemüse mit Wheezing (141). Zudem zeigte sich bei hohem Verzehr von grünem und gelbem Gemüse sowie Zitrusfrüchten ein vermindertes Risiko für AD (142).

Während die genannten Studien sich auf Obst- und Gemüseverzehr in der Schwangerschaft fokussieren, beziehen sich viele Studien nicht auf den mütterlichen Verzehr sondern direkt auf den Einfluss von Obst und Gemüse bei Kindern und Jugendlichen. Auch diese Studien fanden mehrheitlich Hinweise, dass Obst und Gemüse sich protektiv auf insbesondere Atemwegs-Erkrankungen, also Asthma oder Bronchitis sowie allergische Rhinitis, auswirken (143, 144).

Der protektive Einfluss von Obst und Gemüse wird oftmals mit dem Gehalt an Antioxidantien in Verbindung gebracht. So entsteht beispielsweise im Rahmen von Entzündungsprozessen sowie durch Umwelteinflüsse oxidativer Stress, welcher durch nutritive Antioxidantien positiv beeinflusst werden könne (145). Aufgrund der vermuteten protektiven Effekte befassen sich verschiedene Studien direkt mit dem Einfluss verschiedener Antioxidantien auf allergische Erkrankungen. Hierzu wurden auch wenige Interventionsstudien durchgeführt (146, 147). Ein diesbezüglich erfolgter Review schlussfolgert, dass trotz unzureichender Evidenz die aktuelle Studienlage insbesondere in Hinblick auf Asthma-Prävention für vorteilhafte Effekte von Vitamin A, D, E, Zink und eben Obst und Gemüse spricht (148).

Einen Kontrast hierzu stellen bestimmte in-vitro-Beobachtungen zur Wirkung von Antioxidantien dar. So zeigte sich, dass Antioxidantien wie z.B. Vitamin C oder E in vitro die TH-1-Immunantwort unterdrücken können (149). Basierend auf dieser Beobachtung wurde die Hypothese formuliert, dass Antioxidantien-reiche Nahrungsmittel das für allergische Erkrankungen typische Ungleichgewicht zwischen TH1- und TH2-Zellen begünstigen können und somit für die gestiegene Prävalenz allergischer Erkrankungen mitverantwortlich sind (42). Hierin könnten auch mögliche Erklärungsansätze bezüglich eines negativen Effektes von Obst und Gemüse begründet sein. Da die univariat ermittelten Zusammenhänge zu Obst- und Gemüseverzehr sich im Rahmen der multivariaten Analyse dieser Arbeit nicht bestätigten, muss jedoch abschließend zusammengefasst werden, dass hier kein unabhängiger Effekt von Obst- und Gemüseverzehr auf die Entwicklung allergischer Erkrankungen anzunehmen ist.

Abschließend bleibt zu sagen, dass sich auch in Hinblick auf Obst, Gemüse und Antioxidantien sowohl Hinweise für einen vorteilhaften als auch für einen eher unvorteilhaften Einfluss auf allergische Erkrankungen gegenüberstehen. Für das Vorhandensein eines positiven Effekts dieser Nahrungsmittel gibt es zum jetzigen Zeitpunkt dabei jedoch weitaus mehr Evidenz. Gemäß den aktuellen Empfehlungen bezüglich einer ausgewogenen Vollwertkost reich an Obst und vor allem Gemüse unterstreicht also auch der aktuelle Stand der Allergieforschung die Vorzüge einer solchen Ernährung.

4.5.4 Einfluss des mütterlichen Verzehr von Kohlenhydraten auf die Entstehung von allergischen Erkrankungen beim Kind

Mütter, deren Kinder im Alter von 5 Wochen einen erhöhten Eosinophilen-Score $> 5\%$ aufwiesen, nahmen signifikant weniger Getreide und mehr Kartoffeln zu sich, als Mütter, für deren Kinder im gleichen Alter ein unauffälliger Eosinophilen-Score ermittelt wurde. Die multivariate Analyse bestätigte nur knapp die positive Assoziation zwischen erhöhtem Eosinophilen-Score und Kartoffelverzehr.

Zum Einfluss von Getreideverzehr auf allergische Erkrankungen gibt es kaum Daten. Eine Studie zeigte, dass mütterlicher Weizenverzehr im 2. Trimester der Schwangerschaft sich protektiv in Hinblick auf die Entwicklung einer AD erwies (132).

Ein möglicher protektiver Einfluss von Getreide könnte in der Entstehung von anti-inflammatorisch wirkenden kurzkettigen Fettsäuren (Short Chain Fatty Acids = SCFA) bei der mikrobiellen Fermentation von unverdaulichen Ballaststoffen begründet sein. SCFA interagieren mit dem G-Protein gekoppelten Rezeptor 43 (GPR43) und können so Einfluss auf Entzündungsreaktionen nehmen (150). Hierfür spricht auch, dass die Anreicherung von Säuglings-Formulanahrung mit Präbiotika, also unverdaulichen Oligosacchariden, sich protektiv auf die Entstehung von AD auswirkte (151). Es gibt derzeit keinerlei Daten, inwiefern sich der mütterliche Verzehr von Kartoffeln auf atopische Erkrankungen beim Kind auswirkt. Generell wird für eine ausgewogene und gesunde Vollwertkost empfohlen, dass Getreideballaststoffe einen Hauptanteil an der Gesamtballaststoffzufuhr des Speiseplans haben. Zugeführte Ballaststoffe sollten dabei vorrangig aus Vollkornprodukten stammen (105). Die in dieser Arbeit angedeuteten negativen Effekte eines erhöhten Kartoffelverzehrs sind somit also möglicherweise dem daraus resultierenden geringeren Getreideanteil des Speiseplans geschuldet, nicht aber durch einen direkten schädlichen Effekt von Kartoffeln begründet.

Die wenigen zur Verfügung stehenden Studien inklusive der Ergebnisse dieser Arbeit deuten einen protektiven Effekt von Getreide an, zusammenfassend gibt es bisher jedoch kaum Evidenz bezüglich des Zusammenhangs von Kohlenhydratverzehr und allergischen Erkrankungen.

4.5.5 Einfluss des mütterlichen Verzehrs von verschiedenen Fetten auf die Entstehung von allergischen Erkrankungen beim Kind

Bezüglich AD fanden sich keine signifikanten Unterschiede des mütterlichen Verzehrs verschiedener Fette. Jedoch zeigte sich, dass Mütter, deren Kinder im Alter von 31 Wochen eine Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel-Allergene aufwiesen, signifikant mehr Pflanzenöl verzehrten als Mütter, deren Kinder keine Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene entwickelt hatten. Diese Assoziation bestätigte sich im Rahmen der multivariaten Analyse. Zudem zeigte sich in der Subgruppenanalyse, dass an AD erkrankte Mütter, deren Kinder im Alter von 5 Wochen eine erhöhte Eosinophilen-Zahl aufwiesen, signifikant weniger Olivenöl verzehrten als erkrankte Mütter, deren Kinder einen unauffälligen Eosinophilen-Score zeigten.

Nicht nur der Verzehr von Streichfetten und Pflanzenölen, sondern auch der Fischverzehr ist für die Beurteilung des Fettsäureprofils eines Speiseplans maßgeblich. Studien, die sich mit dem direkten Zusammenhang zwischen Olivenölverzehr in der Schwangerschaft oder Stillzeit und Allergie beschäftigen, stehen derzeit nicht zur Verfügung. Allerdings untersuchen einige Studien den Einfluss einer mediterranen Diät, bei der Olivenöl neben Fisch, Vollkornprodukten, Obst und Gemüse ein elementarer Bestandteil ist. Diese Kostform steht seit langer Zeit im Verdacht, zahlreiche gesundheitsfördernde Effekte zu haben und sich insbesondere auch protektiv auf die Entstehung von Allergien auszuwirken. So zeigte sich beispielsweise, dass die strenge Einhaltung einer mediterranen Diät durch schwangere Frauen sich protektiv auf Atopie des Kindes auswirkt (60).

Neben Olivenöl ist auch der Einfluss anderer Fettsäure-Lieferanten auf die Entstehung allergischer Erkrankungen von Bedeutung. Im Fokus stehen dabei einerseits Streichfette wie Margarine oder Butter und andererseits öliger Tiefseefisch als Hauptquelle für Omega-3-Fettsäuren. Zugrundeliegend ist hierbei die Annahme, dass die so drastisch gestiegene Prävalenz allergischer Erkrankungen unter anderem mit dem geringeren Verzehr gesättigter tierischer Fette sowie mit einem veränderten Anteil nutritiver Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren zusammenhängt. So wirke sich ein zugunsten der Omega-6-Fettsäuren verschobenes Verhältnis

negativ aus, da diese in entzündungsfördernde Metabolite umgewandelt werden, während aus Omega-3-Fettsäuren entzündungshemmende Eicosanoide gebildet werden. Insbesondere in Margarine und Pflanzenölen ist der Anteil an Linolsäure, dem Hauptvertreter der Omega-6-Fettsäuren, hoch, während über fettigen Fisch wie z.B. Lachs, Makrele oder Hering Omega-3-Fettsäuren bereitgestellt werden. Diese Theorie unterstützend konnte gezeigt werden, dass ein zugunsten von Omega-3-Fettsäuren bestehendes Ungleichgewicht der Fettsäure-Zusammensetzung der Muttermilch sich protektiv auf die Entstehung von Ekzem auswirkte (152). Eine andere Studie fand ebenfalls einen protektiven Effekt auf Asthma und Ekzem im Alter von 1 und 4 Jahren, wenn der Anteil mehrfach ungesättigter Omega-3-Fettsäuren in der Muttermilch hoch war (153). Im Rahmen einer Kohortenstudie, welche den Einfluss der maternalen Ernährung in der Spätschwangerschaft untersuchte, fand sich ein negativer Effekt von Margarine und Pflanzenölen, während der Verzehr von Fisch sich protektiv auf die Entstehung von Ekzem auswirkte (154).

Die genannten Ergebnisse ließen sich im Rahmen dieser Studie nicht reproduzieren. Die angedeuteten negativen Effekte eines hohen Pflanzenöl- und geringen Olivenölverzehr ergänzen dennoch die Vermutung, dass eine mediterrane Diät vorteilhaft ist.

4.6 Einschränkungen und Methodenkritik

Bei der Beurteilung der Ergebnisse dieser Arbeit müssen bestimmte Einschränkungen und Besonderheiten berücksichtigt werden. Einerseits wurden Daten zu allergischen Erkrankungen und andererseits Ernährungsdaten erhoben und in Bezug zu einander gesetzt. Die Erhebung der Allergiedaten erfolgte im Rahmen der PAPS-Studie, welche als Single-Center-Studie an der Charité - Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurde. Die Fallzahl der PAPS-Studie war mit über 600 Teilnehmern groß, jedoch konnten die für diese Arbeit essentiellen Ernährungsdaten aus finanziellen und zeitlichen Gründen nur für die erste Hälfte der Kohorte erhoben werden, sodass die Auswertung sich auf eine kleinere Fallzahl bezieht. Die letztendlich analysierte Stichproben-Größe von 286 Datensätzen kann zu gering sein, um signifikante Unterschiede erkennbar zu machen.

Von Bedeutung ist weiterhin, dass es sich bei der PAPS-Studie primär um eine zum Wirksamkeitsnachweis angelegte Interventionsstudie handelt, welche den Einfluss eines oral

verabreichten Bakterienlysats auf die AD-Prävalenz untersucht und somit in Hinblick auf diese Fragestellung konzipiert wurde. Für die hier untersuchte Kohorte von 286 Säuglingen wurde in der statistischen Auswertung zwar kein signifikanter Einfluss der Intervention nachgewiesen, jedoch ist nicht auszuschließen, dass das Outcome dennoch durch die Intervention beeinflusst wurde. Die sechsmonatige Prophylaxe mit Pro-Symbioflor® Verum muss insofern als mögliche zusätzliche Einflussgröße geltend bleiben. Hier ist anzumerken, dass für die Gesamtkohorte der PAPS-Studie ein protektiver Einfluss der Intervention mit Pro-Symbioflor® für Teilnehmer mit einfach positiver Familienanamnese nachgewiesen werden konnte (101), wobei die Effektstärke eher gering war.

Hinsichtlich der gewonnenen Erkenntnisse, z.B. bezüglich der AD-Prävalenz ist zudem zu beachten, dass als Einschlusskriterium für die Teilnahme an der PAPS-Studie eine positive Familienanamnese für Atopie gefordert war, sodass sämtliche Teilnehmer mindestens ein bzw. sogar zwei atopische Elternteile haben. Das Risiko, selbst eine Erkrankung aus dem allergischen Formenkreis zu entwickeln ist für die Teilnehmer der Studie somit um 30-80% erhöht und gewonnene Ergebnisse und daraus abgeleitete Schlussfolgerungen können nicht direkt auf die Gesamtbevölkerung übertragen werden (Selektionsbias). Weiterhin ist anzumerken, dass das Risiko der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Säuglinge, eine allergische Erkrankung zu entwickeln, auch gegenüber den restlichen 320 PAPS-Teilnehmern, für die keine Ernährungsdaten zur Verfügung standen oder ausgewertet werden konnten, erhöht ist, da häufiger eine doppelt positive Heredität vorlag.

Die Erhebung der Allergiedaten fand im Rahmen von regelmäßigen Visiten im Studienzentrum der Berliner Charité statt, wobei jeweils durch eine Prüferin/einen Prüfer anamnestische Daten erhoben wurden und eine körperliche Untersuchung erfolgte. Für die Diagnosestellung AD mussten mindestens zwei der drei „Major-Kriterien“ nach Hanifin und Rajka, modifiziert nach Seymour et al. und H.A. Sampson erfüllt sein. Symptome die auf allergische Atemwegs-Erkrankungen hindeuteten wurden ebenfalls im Rahmen der körperlichen Untersuchung und anhand eines Fragebogens über bisherige Krankheitsmanifestationen erfasst. Im verwendeten Anamnesebogen fanden sich dabei Fragen über Husten, Atemgeräusche, Atemnot/Kurzatmigkeit, Asthma, Bronchitis, Pseudokrapp und Atembeschwerden. Die für die Berechnungen dieser Arbeit verwendete Variable AWI ist hierdurch insgesamt weniger spezifisch als die Variable AD und beinhaltet verschiedene Erkrankungen der Luftwege:

Asthma, asthmoide, spastische oder obstruktive Bronchitis, akute Bronchitis, Lungenentzündung, Pseudokrapp, Virusinfektion der Atemwege, Keuchhusten, Mittelohrentzündung. Da die entsprechenden Symptome zum Zeitpunkt der Visite im Studienzentrum nicht zwangsläufig präsent waren, wurde das Auftreten relevanter Erkrankungen teilweise retrospektiv gemäß den von den Eltern erteilten Informationen erfasst werden. Der Parameter AWI beinhaltet somit keine eindeutige ärztliche Diagnose.

Die Ernährungsdaten wiederum wurden mithilfe des EPIC-FFQ erhoben, welcher vom DIfE bereitgestellt, eingelesen und ausgewertet wurde. Hier muss betont werden, dass es sich um einen validierten bereits in verschiedenen anderen Studien zum Einsatz gekommenen Fragebogen handelt. Es wurde eine große Zahl von Nahrungsmitteln erfragt. Das Risiko für Fehler bei der Einschätzung von verzehrten Portionsgrößen wurde durch Veranschaulichung in Form von Bildern verringert. Die Fragebögen wurden im DIfE eingelesen und aus den Angaben der Mütter wurden durchschnittliche Verzehrmenen berechnet, es handelt sich also um semiquantitative Daten. Demzufolge sind trotz des standardisierten und validierten Fragebogens Diskrepanzen zwischen der tatsächlich verzehrten Menge eines Lebensmittels und der berechneten durchschnittlichen Verzehrmenge möglich.

Zu beachten ist auch, dass gerade bei der Frage nach dem Alkoholkonsum oftmals die Tendenz zur Bagatellisierung des eigenen Konsums besteht und Verzehrsmengen im Sinne der sozialen Erwünschtheit möglicherweise zu niedrig angegeben werden. Eine gewisse Verzerrung der Daten aufgrund solcher „Response Bias“ ist demzufolge nicht auszuschließen.

Eine Besonderheit ergibt sich zudem daraus, dass in dieser Arbeit speziell die Ernährung in der Stillphase beleuchtet werden sollte. Der Ernährungsfragebogen wurde zu Beginn der Studie von den teilnehmenden Müttern ausgefüllt. Zu diesem Zeitpunkt waren alle teilnehmenden Säuglinge gesund und die den Bogen ausfüllende Mutter konnte nicht wissen, ob ihr Kind allergische Manifestationen entwickeln würde. Dadurch sollte gewährleistet werden, dass die Mutter neutral ihre Ernährungsgewohnheiten wiedergibt, ohne ggf. gezielt Modulationen ihres Speiseplans aufgrund bereits eingetretener Symptome des Kindes vorgenommen zu haben. Dennoch ist zumindest denkbar, dass in Einzelfällen nicht erfasste Frühsymptome bis zum Zeitpunkt des Fragebogens bereits bestanden hatten, die zu einer Vermeidungsdiät und somit im Sinne einer umgekehrten Kausalität zu einem Bias geführt haben können. Ähnliches ist für Teilnehmerinnen mit besonders hohem Vererbungsrisiko bei z.B. doppelt positiver Heredität denkbar.

Die untersuchten Säuglinge wurden im Median für die Dauer von 41 Wochen gestillt. Generell ist die Dauer der Stillphase von zahlreichen Einflussgrößen abhängig und ist individuell sehr verschieden. Zwar wird offiziell empfohlen, mindestens 4 bis 6 Monate ausschließlich zu stillen, jedoch ist dies nicht immer möglich. Die Stilldauer von 40 Wochen im Median ist lang genug, um prinzipiell zu gewährleisten, dass die untersuchte Einflussgröße, nämlich die Ernährung der Mutter, auch tatsächlich Einfluss entfalten konnte. Weiterhin wurden die Datensätze von Teilnehmern, die kürzer als sechs Wochen gestillt wurden, nicht berücksichtigt. Es wurde jedoch bei den Analysen nicht berücksichtigt, ob und ab welchem Zeitraum möglicherweise auch die eigene Ernährung des Kindes durch Beikost-Fütterung zum Tragen kam. Da die untersuchten Outcome-Parameter sich auf unterschiedliche Zeiträume innerhalb des ersten Lebensjahres bis zum 1. Geburtstag beziehen, ist insbesondere für die im 12. Lebensmonat erhobenen Parameter eine Beeinflussung durch die Ernährung des Kindes denkbar.

Weiterhin sind hinsichtlich der statistischen Analysen einige kritische Anmerkungen notwendig. Bei der Untersuchung eines so umfangreichen Gebietes wie der Ernährung birgt die intensive Suche nach Zusammenhängen stets die Wahrscheinlichkeit, durch Zufall hervorgerufene Beziehungen zu ermitteln. Um hier dem Alpha-Fehler durch multiples Testen vorzubeugen, wurde initial ein detaillierter Analyseplan erstellt, wobei der Fokus entsprechend dem aktuellen Stand der Wissenschaft und der Studienlage gezielt auf eine begrenzte Auswahl bestimmter Ernährungsvariablen gelegt wurde. Ebenso orientiert sich die Vorgehensweise bei der Auswertung an der aktuellen Studienlage. So wird in Beobachtungsstudien mit ernährungswissenschaftlicher Fragestellung oft eine größere Zahl von Variablen hinsichtlich eines möglichen Einflusses überprüft (141, 154). Dennoch ist zu bedenken, dass die Wahrscheinlichkeit für ein falsch positives Ergebnis in jedem einzelnen statistischen Test bei dem für diese Arbeit verwendeten Signifikanz-Niveau bei 5% lag. Somit sind falsch positive Ergebnisse nicht auszuschließen. Um hier vorzubeugen ist die Anwendung der Bonferroni-Korrektur geeignet. Bei dem in dieser Arbeit verwendeten Signifikanzniveau von $p < 0,05$ und insgesamt 16 untersuchten Ernährungsvariablen ergibt sich ein adjustiertes Signifikanzniveau von $p < 0,003$. In dieser Arbeit erhielt man somit keine signifikanten Ergebnisse. Diese Vorgehensweise kann zwar dazu beitragen, falsch positive Ergebnisse auszuschließen, jedoch besteht hier das Risiko, interessante Ergebnisse zu verpassen.

4.7 Zusammenfassung

Die Zahl der unter allergischen Erkrankungen leidenden Patienten hat sich in den vergangenen Jahrzehnten beträchtlich vergrößert. Ursächlich spielen hierfür genetische, epigenetische und zahlreiche Umweltfaktoren, wie zum Beispiel die Ernährung, eine Rolle. Studien, die sich mit dem Einfluss der mütterlichen Ernährung auf allergische Erkrankungen des Kindes befassen, ermittelten u.a. Zusammenhänge mit dem Verzehr von Fisch, Obst, Gemüse und Milchprodukten sowie verschiedenen Mikronährstoffen. Diese Arbeit untersuchte primär den Zusammenhang zwischen der maternalen Ernährung in der Stillphase und der Entstehung von AD beim Säugling.

Verwendete Daten wurden im Rahmen der PAPS-Studie erhoben, welche den Effekt eines oral verabreichten Bakterien-Lysats (Pro-Symbioflor®) auf die AD-Prävalenz bei atopisch vorbelasteten Säuglingen untersucht. Es nahmen 606 Säuglinge teil, davon jeweils die Hälfte in der Verum- und in der Placebo-Gruppe. Die Behandlung erfolgte vom 2. bis zum 7. Lebensmonat. Anschließend wurden die Teilnehmer bis zum 36. Lebensmonat nachbeobachtet. Für 333 Säuglinge wurden auch maternale Ernährungsdaten mithilfe eines Ernährungsfragebogens erhoben und hinsichtlich möglicher Effekte auf die Entstehung allergischer Erkrankungen ausgewertet. Für diese Arbeit konnten insgesamt 286 Datensätze von randomisierten und mit Verum oder Placebo behandelten Säuglingen berücksichtigt werden. Die AD-Prävalenz im Alter von 7 Monaten lag bei 19,9%. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen mit Verum oder Placebo behandelten Säuglingen. Bezüglich der AD-Prävalenz im Alter von 7 und 12 Monaten zeigte sich eine negative Assoziation mit dem Alkoholkonsum der Mutter, welche sich auch in der multivariaten Analyse bestätigte. Für die AD im Alter von 12 Monaten fand sich zusätzlich eine negative Assoziation mit dem Verzehr von Quark und Joghurt, welche nur knapp in der multivariaten Analyse bestätigt wurde. Für die Erkrankung an Atemwegsinfektionen bis zum 12. Lebensmonat ergab sich im Rahmen der univariaten Analyse eine positive Assoziation mit dem Verzehr von Obst und Gemüse, welche in der multivariaten Analyse nicht bestätigt wurde. Ein erhöhter Eosinophilen-Score war univariat positiv mit dem Verzehr von Kartoffeln und negativ mit dem Verzehr von Getreide assoziiert. Bezüglich der Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene fand sich eine positive Assoziation mit dem Verzehr von Pflanzenöl.

Unabhängig von den Ergebnissen bezüglich allergischer Erkrankungen liefert diese Arbeit wertvolle Erkenntnisse zur Ernährung stillender Frauen im Allgemeinen und ermöglicht zusätzlich den Vergleich mit der Ernährung an AD erkrankter Mütter.

Insbesondere der ermittelte Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und dem primären Endpunkt AD ist irritierend, da ein protektiver Effekt suggeriert wird. Dies steht in Widerspruch zur aktuellen Studienlage. Zwar haben vereinzelte Studien ebenfalls negative Assoziationen zwischen Alkoholkonsum und Atopie ermittelt, jedoch gibt es kaum pathophysiologische Erklärungsansätze für mögliche protektive Effekte, sodass ein kausaler Zusammenhang unwahrscheinlich ist. Obwohl Beobachtungsstudien üblicherweise der Durchführung von Interventionsstudien zur Bestätigung beobachteter Zusammenhänge bedürfen, kommt hier die Überprüfung der Ergebnisse aufgrund der bekannten schädlichen Effekte von Alkohol auf den kindlichen Organismus nicht in Frage. Es stellt sich jedoch die Frage, warum überhaupt trotz offizieller Empfehlung zur Abstinenz weiterhin Alkohol in der Schwangerschaft und Stillzeit konsumiert wird. Hier sind weitere Untersuchungen mit konsekutiver Entwicklung wirksamer präventiver Maßnahmen erforderlich.

Bei der Suche nach möglichen Schwachstellen muss betont werden, dass die Größe der Stichprobe und die Auswahl untersuchter Variablen und Berechnungen in einem üblichen Bereich lag und ein validierter, bereits in anderen Forschungsgebieten erprobter Ernährungsfragebogen verwendet wurde. Dennoch sind bei den Ergebnissen unter anderem auch zufällige Effekte, statistische Alpha-Fehler oder Formen von Bias möglich. Als Haupteinwand bleibt die generelle Kritik an der Ernährungsforschung. So existieren für zahlreiche Nahrungsmittel und Nährstoffe sowohl Hinweise für protektive als auch für schädliche Einflüsse und bisher durchgeführte Interventionsstudien waren kaum in der Lage entsprechende Beweise zu liefern.

Zusammenfassend liefern die Ergebnisse dieser Arbeit aufschlussreiche Daten zur Ernährung stillender Mütter und zur besonderen Ernährung an AD erkrankter Mütter. Es lassen sich keine Ernährungsempfehlungen ableiten. Dennoch liefern die im Vergleich mit der vorhandenen Literatur teilweise kontroversen Ergebnisse zur Ernährung während der Stillzeit als Einflussgröße für die atopische Dermatitis und andere Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis neue Denkanstöße und einen wichtigen Beitrag zum Kanon vorhandener Studien und zeigen, dass auch etablierte Meinungen zur Ernährung und zu pathophysiologischen

Zusammenhängen immer wieder hinterfragt, kontrovers diskutiert und in großen Studien bestätigt werden müssen.

5 Literaturverzeichnis

1. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H. 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*. 2006;368(9537):733-43.
2. Heinrich J, Hoelscher B, Frye C, Meyer I, Wjst M, Wichmann HE. Trends in prevalence of atopic diseases and allergic sensitization in children in Eastern Germany. *Eur Respir J*. 2002;19(6):1040-6.
3. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child*. 1989;64(10):1452-6.
4. Niemann S, Höger PH. Das atopische Ekzem. *Pädiatrie up2date*. 2006;2:113-29.
5. Torres-Borrego J, Molina-Teran AB, Montes-Mendoza C. Prevalence and associated factors of allergic rhinitis and atopic dermatitis in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36(2):90-100.
6. Carson CG. Risk factors for developing atopic dermatitis. *Dan Med J*. 60(7):B4687.
7. Peden DB. Influences on the development of allergy and asthma. *Toxicology*. 2002;181-182:323-8.
8. Martinez FD. Gene-environment interactions in asthma: with apologies to William of Ockham. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(1):26-31.
9. Sengler C, Lau S, Wahn U, Nickel R. Interactions between genes and environmental factors in asthma and atopy: new developments. *Respir Res*. 2002;3:7.
10. Wuthrich B, Cozzio A, Roll A, Senti G, Kundig T, Schmid-Grendelmeier P. Atopic eczema: genetics or environment? *Ann Agric Environ Med*. 2007;14(2):195-201.
11. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, Wahn U. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):925-31.
12. Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, Eckers N, Nitsche O, Schramm D, Beschorner J, Hoffmann U, Schuster A, Bauer CP, Forster J, Zepp F, Lee YA, 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(5):431-7.
13. Herz U, Lacy P, Renz H, Erb K. The influence of infections on the development and severity of allergic disorders. *Curr Opin Immunol*. 2000;12(6):632-40.
14. Strachan D. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259-60.
15. Bodner C, Godden DJ, Seaton A. Family size, childhood infections and atopic diseases. The Aberdeen WHEASE Group. *Thorax*. 1998;53(1):28-32.
16. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C, Heederik D, Piarroux R, Von Mutius E. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*. 2001;364(8):701-9.
17. Alfvén T, Braun-Fahrlander C, Brunekreef B, Von Mutius E, Riedler J, Scheynius A, van Hage M, Wickman M, Benz MR, Budde J, K.B. M, Schramm D, Ublagger E, Waser M, G. P. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle--the PARSIFAL study. *Allergy*. 2006;61(4):414-21.
18. Lee SY, Kwon JW, Seo JH, Song YH, Kim BJ, Yu J, Park KS, Kim H, Kim EJ, Lee JS, Hong SJ. Prevalence of atopy and allergic diseases in Korean children: associations with

- a farming environment and rural lifestyle. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;158(2):168-74.
19. Saglani S. Viral infections and the development of asthma in children. *Ther Adv Infect Dis.* 2013;1(4):139-50.
 20. Rossberg S, Gerhold K, Geske T, Zimmermann K, Menke G, Zaino M, Wahn U, Hamelmann E, Lau S. Elevated blood eosinophils in early infancy are predictive of atopic dermatitis in children with risk for atopy. *Pediatr Allergy Immunol.*
 21. Wahn U, Seger R, Wahn V, editors. *Pädiatrische Allergologie und Immunologie.* 3rd ed. München. Jena.1999: 119-131.
 22. Janeway CAJ, Travers P, Walport M, editors. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease.* . 5th ed. New York: Garland Science; 2001.
 23. Romagnani S. Understanding the role of Th1/Th2 cells in infection. *Trends Microbiol.* 1996;4(12):470-3.
 24. Parronchi P, Brugnolo F, Sampognaro S, Maggi E. Genetic and environmental factors contributing to the onset of allergic disorders. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000;121(1):2-9.
 25. Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, Beloni L, Giannarini L, Sampognaro S, Parronchi P, Manetti R, Annunziato F, Livi C, et al. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol.* 1995;155(1):128-33.
 26. Piccinni MP, Beloni L, Livi C, Maggi E, Scarselli G, Romagnani S. Defective production of both leukemia inhibitory factor and type 2 T-helper cytokines by decidual T cells in unexplained recurrent abortions. *Nat Med.* 1998;4(9):1020-4.
 27. Robinson DS, Larché M, Durham SR. Tregs and allergic disease. *J Clin Invest.* 2004;114(10):1389-97.
 28. Prescott SL, Clifton V. Asthma and pregnancy: emerging evidence of epigenetic interactions in utero. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(5):417-26.
 29. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organisation, October 2003. *Allergy Clin Immunol* 2004. 2004;113:832-6.
 30. Marenholz I, Nickel R, Ruschendorf F, Schulz F, Esparza-Gordillo J, Kerscher T, Gruber C, Lau S, Worm M, Keil T, Kurek M, Zaluga E, Wahn U, Lee YA. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(4):866-71.
 31. Jäger L, Wüthrich B, editors. *Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen, Immunologie - Diagnostik - Therapie - Prophylaxe.* 1st ed. Ulm, Stuttgart, Jena, Lübeck: Gustav Fischer; 1998.
 32. Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11(2):95-100.
 33. Kajosaari M. Food allergy in Finnish children aged 1 to 6 years. *Acta Paediatr Scand.* 1982;71(5):815-9.
 34. Fuglsang G, Madsen C, Saval P, Osterballe O. Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children. *Pediatr Allergy Immunol.* 1993;4(3):123-9.
 35. Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergy Int.* 2016;65(3):243-52.

36. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, Lemanske RFJ, Wardlaw AJ, Wenzel SE, P.A. G. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):355-60.
37. Dougherty RH, Fahy JV. Acute Exacerbations of Asthma: Epidemiology, Biology and the Exacerbation-Prone Phenotype. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(2):193-202.
38. 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(5-6):701-10.
39. Lau S, Nickel R, Niggemann B, Gruber C, Sommerfeld C, Illi S, Kulig M, Forster J, Wahn U, Groeger M, Zepp F, Kamin W, Bieber I, Tacke U, Wahn V, Bauer CP, Bergmann R, von Mutius E. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev.* 2002;3(3):265-72.
40. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Respir J.* 1997;10(1):6-12.
41. Seaton A, Godden DJ, Brown K. Increase in asthma: a more toxic environment or a more susceptible population? *Thorax.* 1994;49(2):171-4.
42. Murr C, Schroecksadel K, Winkler C, Ledochowski M, Fuchs D. Antioxidants may increase the probability of developing allergic diseases and asthma. *Med Hypotheses.* 2005;64(5):973-7.
43. van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, Host A, Kuitunen M, Olsen SF, Skerfving S, Sundell J, Wille S. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy.* 2003;58(9):833-43.
44. Exl BM, Deland U, Secretin MC, Preysch U, Wall M, Shmerling DH. Improved general health status in an unselected infant population following an allergen reduced dietary intervention programme. The ZUFF-study-programme. Part I: Study design and 6-month nutritional behaviour. *Eur J Nutr.* 2000;39(3):89-102.
45. Schäfer T, Bauer CP, Beyer K, Bufe A, Friedrichs F, Gieler U, Gronke G, Hamelmann E, Hellermann M, Kleinheinz A, Klimek L, Koletzko S, Kopp MV, Lau S. S3-Guideline on allergy prevention: 2014 update: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ). *Allergo J Int.* 2014;23(6):186-99.
46. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(4):520-7.
47. Schoetzau A, Filipiak-Pittroff B, Franke K, Koletzko S, Von Berg A, Gruebl A, Bauer CP, Berdel D, Reinhardt D, Wichmann HE. Effect of exclusive breast-feeding and early solid food avoidance on the incidence of atopic dermatitis in high-risk infants at 1 year of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(4):234-42.
48. 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. 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(5):602-7.
49. Yang YW, Tsai CL, Lu CY. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Dermatol.* 2009.
50. von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, Laubereau B, Grubl A, Wichmann HE, Bauer CP, Reinhardt D, Berdel D. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of

- atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(3):718-25.
51. Host A, Halken S, Muraro A, Dreborg S, Niggemann B, Aalberse R, Arshad SH, von Berg A, Carlsen KH, Duschen K, Eigenmann PA, Hill D, Jones C, Mellon M, Oldeus G, Oranje A, Pascual C, Prescott S, Sampson H, Svartengren M, Wahn U, Warner JA, Warner JO, Vandenplas Y, Wickman M, Zeiger RS. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(1):1-4.
 52. Thyagarajan A, Burks AW. American Academy of Pediatrics recommendations on the effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease. *Curr Opin Pediatr.* 2008;20(6):698-702.
 53. Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I, Sitter H, Werfel T, Schafer T. Allergy prevention. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(39):625-31.
 54. Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(2):429-36.
 55. Li YF, Langholz B, Salam MT, Gilliland FD. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. *Chest.* 2005;127(4):1232-41.
 56. Magnus MC, Håberg S, Karlstad O, Nafstad P, Nystad W. Grandmother's smoking when pregnant with the mother and asthma in the grandchild: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Thorax.* 2015;70(3):237-43.
 57. Devereux G. The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(11):869-74.
 58. Du Toit G, Roberts G, Sayre P, Bahnson H, Radulovic S, Santos A, Brough H, Phippard D, Basting M, Feeney M, Turcanu V, Sever M, Gomez Lorenzo M, Plaut M, Lack G. Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy. *N Engl J Med.* 2015;372:803-13.
 59. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD000133.
 60. Chatzi L, Torrent M, Romieu I, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Vioque J, Kogevinas M, Sunyer J. Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood. *Thorax.* 2008;63(6):507-13.
 61. Romieu I, Torrent M, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Ribas-Fito N, Anto JM, Sunyer J. Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(4):518-25.
 62. Sausenthaler S, Kompauer I, Borte M, Herbarth O, Schaaf B, Berg A, Zutavern A, Heinrich J. Margarine and butter consumption, eczema and allergic sensitization in children. The LISA birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17(2):85-93.
 63. Nagel G, Linseisen J. Dietary intake of fatty acids, antioxidants and selected food groups and asthma in adults. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(1):8-15.
 64. Dunder T, Kuikka L, Turtinen J, Rasanen L, Uhari M. Diet, serum fatty acids, and atopic diseases in childhood. *Allergy.* 2001;56(5):425-8.
 65. Martindale S, McNeill G, Devereux G, Campbell D, Russell G, Seaton A. Antioxidant intake in pregnancy in relation to wheeze and eczema in the first two years of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(2):121-8.
 66. Devereux G, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, Harbour PJ, Helms PJ, Seaton A. Low maternal vitamin E intake during pregnancy is associated with asthma in 5-year-old children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(5):499-507.

67. Willers SM, Devereux G, Craig LC, McNeill G, Wijga AH, Abou El-Magd W, Turner SW, Helms PJ, Seaton A. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax*. 2007;62(9):773-9.
68. Miyake Y, Sasaki S, Ohya Y, Miyamoto S, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H. Soy, isoflavones, and prevalence of allergic rhinitis in Japanese women: the Osaka Maternal and Child Health Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1176-83.
69. Falth-Magnusson K, Kjellman NI. Development of atopic disease in babies whose mothers were receiving exclusion diet during pregnancy--a randomized study. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;80(6):868-75.
70. Herrmann ME, Dannemann A, Gruters A, Radisch B, Dudenhausen JW, Bergmann R, Coumbos A, Weitzel HK, Wahn U. Prospective study of the atopy preventive effect of maternal avoidance of milk and eggs during pregnancy and lactation. *Eur J Pediatr*. 1996;155(9):770-4.
71. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95(6):1179-90.
72. Lovegrove JA, Hampton SM, Morgan JB. The immunological and long-term atopic outcome of infants born to women following a milk-free diet during late pregnancy and lactation: a pilot study. *Br J Nutr*. 1994;71(2):223-38.
73. Arshad SH, Matthews S, Gant C, Hide DW. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet*. 1992;339(8808):1493-7.
74. Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B. Maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation: effect on allergic manifestations, skin-prick tests, and specific IgE antibodies in children at age 4 years. *Pediatrics*. 1992;89(4 Pt 2):735-9.
75. Falth-Magnusson K, Kjellman NI. Allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy--a 5-year follow-up of a randomized study. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89(3):709-13.
76. Lilja G, Dannaeus A, Foucard T, Graff-Lonnevig V, Johansson SG, Oman H. Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of IgE and egg- and milk-specific IgE and IgG antibodies in infants. *Clin Exp Allergy*. 1991;21(2):195-202.
77. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Forsythe AB, O'Connor RD, Hamburger RN, Schatz M. Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84(1):72-89.
78. Lilja G, Dannaeus A, Foucard T, Graff-Lonnevig V, Johansson SG, Oman H. Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of atopic diseases in infants up to 18 months of age--in-vivo results. *Clin Exp Allergy*. 1989;19(4):473-9.
79. Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, Bjorksten B, Kjellman NI. Effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk and fish during lactation upon allergic manifestations in infants. *Clin Exp Allergy*. 1989;19(1):27-32.
80. Lilja G, Dannaeus A, Falth-Magnusson K, Graff-Lonnevig V, Johansson SG, Kjellman NI, Oman H. Immune response of the atopic woman and foetus: effects of high- and low-dose food allergen intake during late pregnancy. *Clin Allergy*. 1988;18(2):131-42.
81. Falth-Magnusson K, Oman H, Kjellman NI. Maternal abstention from cow milk and egg in allergy risk pregnancies. Effect on antibody production in the mother and the newborn. *Allergy*. 1987;42(1):64-73.
82. Cant AJ, Bailes JA, Marsden RA, Hewitt D. Effect of maternal dietary exclusion on breast fed infants with eczema: two controlled studies. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6541):231-3.

83. Chandra RK, Puri S, Hamed A. Influence of maternal diet during lactation and use of formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants. *BMJ*. 1989;299(6693):228-30.
84. Chandra RK, Puri S, Suraiya C, Cheema PS. Influence of maternal food antigen avoidance during pregnancy and lactation on incidence of atopic eczema in infants. *Clin Allergy*. 1986;16(6):563-9.
85. Hide DW, Matthews S, Matthews L, Stevens M, Ridout S, Twiselton R, Gant C, Arshad SH. Effect of allergen avoidance in infancy on allergic manifestations at age two years. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93(5):842-6.
86. Zeiger RS, Heller S, Mellon M. Genetic and environmental factors affecting the development of atopy through age 4 in children of atopic parents: A prospective randomized study of food allergen avoidance. *Pediatr Allergy Immunol*. 1992;3:110-27.
87. Hattevig G, Kjellman B, Sigurs N, Grodzinsky E, Hed J, Bjorksten B. The effect of maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation on the development of IgE, IgG, and IgA antibodies in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85(1 Pt 1):108-15.
88. Prescott SL, Dunstan JA. Prenatal fatty acid status and immune development: the pathways and the evidence. *Lipids*. 2007;42(9):801-10.
89. Krauss-Etschmann S, Hartl D, Rzehak P, Heinrich J, Shadid R, Del Carmen Ramirez-Tortosa M, Campoy C, Pardillo S, Schendel DJ, Decsi T, Demmelmair H, Koletzko BV. Decreased cord blood IL-4, IL-13, and CCR4 and increased TGF-beta levels after fish oil supplementation of pregnant women. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):464-70 e6.
90. Ruhl R, Hanel A, Garcia AL, Dahten A, Herz U, Schweigert FJ, Worm M. Role of vitamin A elimination or supplementation diets during postnatal development on the allergic sensitisation in mice. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51(9):1173-81.
91. Lukrafka JL, Fuchs SC, Moreira LB, Picon RV, Fischer GB, Fuchs FD. Performance of the ISAAC questionnaire to establish the prevalence of asthma in adolescents: a population-based study. *J Asthma*. 2010;47(2):166-9.
92. Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol*. 1980;(Suppl 92):44-7.
93. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186:23-31.
94. Oranje A. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: SCORAD Index, objective SCORAD, patient-oriented SCORAD and Three-Item Severity score. *Curr Probl Dermatol*. 2011;41:149-51.
95. Bohlscheid-Thomas S, Hoting I, Boeing H, Wahrendorf J. Reproducibility and relative validity of food group intake in a food frequency questionnaire developed for the German part of the EPIC project. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Epidemiol*. 1997;26 Suppl 1:S59-70.
96. Boeing H, Bohlscheid-Thomas S, Voss S, Schneeweiss S, Wahrendorf J. The relative validity of vitamin intakes derived from a food frequency questionnaire compared to 24-hour recalls and biological measurements: results from the EPIC pilot study in Germany. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Epidemiol*. 1997;26 Suppl 1:S82-90.
97. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. [Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 56(5-6):698-706.
98. Peroni DG, Bonomo B, Casarotto S, Boner AL, Piacentini GL. How changes in nutrition have influenced the development of allergic diseases in childhood. *Ital J Pediatr*. 38:22.

99. Bohme M, Wickman M, Lennart Nordvall S, Svartengren M, Wahlgren CF. Family history and risk of atopic dermatitis in children up to 4 years. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(9):1226-31.
100. Purvis DJ, Thompson JM, Clark PM, Robinson E, Black PN, Wild CJ, Mitchell EA. Risk factors for atopic dermatitis in New Zealand children at 3.5 years of age. *Br J Dermatol*. 2005;152(4):742-9.
101. Lau S, Gerhold K, Zimmermann K, Ockeloen CW, Rossberg S, Wagner P, Sulser C, Bunikowski R, Witt I, Wauer J, Beschorner J, Menke G, Hamelmann E, Wahn U. Oral application of bacterial lysate in infancy decreases the risk of atopic dermatitis in children with 1 atopic parent in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 129(4):1040-7.
102. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, Wahn U. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ*. 2001;322(7283):390-5.
103. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. Infoblatt DGE-Ernährungskreis. 1. Auflage. Bonn 2017.
104. Medicine Io. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). Washington, DC: The National Academies Press; 2005. p. 1357.
105. Hauner H, Bechthold A, Boeing H, Bronstrup A, Buyken A, Leschik-Bonnet E, Linseisen J, Schulze M, Strohm D, Wolfram G. Evidence-based guideline of the German Nutrition Society: carbohydrate intake and prevention of nutrition-related diseases. *Ann Nutr Metab*. 60 Suppl 1:1-58.
106. Wolfram G, Bechthold A, Boeing H, Ellinger S, Hauner H, Kroke A, Leschik-Bonnet E, Linseisen J, Lorkowski S, Schulze M, Stehle P, Dinter J. Evidence-Based Guideline of the German Nutrition Society: Fat Intake and Prevention of Selected Nutrition-Related Diseases. *Ann Nutr Metab*. 2015;67(3):141-204.
107. Koletzko BV, Cetin I, Brenna JT. Consensus Statement: Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr*. 2007;98(5):873-7.
108. Max Rubner Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel. Nationale Verzehrsstudie II, Ergebnisbericht, Teil 2. Karlsruhe, 2008.
109. Katta R, Schlichte M. Diet and dermatitis: food triggers. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(3):30-6.
110. Nja F, Nystad W, Lodrup Carlsen KC, Hetlevik O, Carlsen KH. Effects of early intake of fruit or vegetables in relation to later asthma and allergic sensitization in school-age children. *Acta Paediatr*. 2005;94(2):147-54.
111. Chatzi L, Apostolaki G, Bibakis I, Skypala I, Bibaki-Liakou V, Tzanakis N, Kogevinas M, Cullinan P. Protective effect of fruits, vegetables and the Mediterranean diet on asthma and allergies among children in Crete. *Thorax*. 2007;62(8):677-83.
112. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen: Jahrbuch Sucht 2000. Geesthacht.
113. Linneberg A, Petersen J, Nielsen NH, Madsen F, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T. The relationship of alcohol consumption to total immunoglobulin E and the development of immunoglobulin E sensitization: the Copenhagen Allergy Study. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(2):192-8.
114. Vally H, Thompson PJ. Alcoholic drink consumption: a role in the development of allergic disease? *Clin Exp Allergy*. 2003;33(2):156-8.
115. Carson CG, Halkjaer LB, Jensen SM, Bisgaard H. Alcohol intake in pregnancy increases the child's risk of atopic dermatitis. the COPSAC prospective birth cohort study of a high risk population. *PLoS One*. 7(8):e42710.

116. Linneberg A, Petersen J, Gronbaek M, Benn CS. Alcohol during pregnancy and atopic dermatitis in the offspring. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(11):1678-83.
117. Bjerke T, Hedegaard M, Henriksen TB, Nielsen BW, Schiøtz PO. Several genetic and environmental factors influence cord blood IgE concentration. *Pediatr Allergy Immunol*. 1994;5(2):88-94.
118. Starckenburg S, Munroe ME, Waltenbaugh C. Early alteration in leukocyte populations and Th1/Th2 function in ethanol-consuming mice. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25(8):1221-30.
119. Waltenbaugh C, Vasquez K, Peterson JD. Alcohol consumption alters antigen-specific Th1 responses: mechanisms of deficit and repair. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22(5 Suppl):220S-3S.
120. Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med*. 2001;344(1):30-7.
121. Kawano T, Matsuse H, Kondo Y, Machida I, Saeki S, Tomari S, Mitsuta K, Obase Y, Fukushima C, Shimoda T, Kohno S. Acetaldehyde induces histamine release from human airway mast cells to cause bronchoconstriction. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;134(3):233-9.
122. Matsuse H, Fukushima C, Shimoda T, Sadahiro A, Kohno S. Effects of acetaldehyde on human airway constriction and inflammation. *Novartis Found Symp*. 2007;285:97-106; discussion -9, 98-9.
123. Magnus MC, DeRoo LA, Haberg SE, Magnus P, Nafstad P, Nystad W, London SJ. Prospective study of maternal alcohol intake during pregnancy or lactation and risk of childhood asthma: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Alcohol Clin Exp Res*. 38(4):1002-11.
124. Shaheen SO, Rutterford C, Zuccolo L, Ring SM, Davey Smith G, Holloway JW, Henderson AJ. Prenatal alcohol exposure and childhood atopic disease: a Mendelian randomization approach. *J Allergy Clin Immunol*. 133(1):225-32 e1-5.
125. Oldenburg PJ, Poole JA, Sisson JH. Alcohol reduces airway hyperresponsiveness (AHR) and allergic airway inflammation in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 302(3):L308-15.
126. Goransson M, Magnusson A, Bergman H, Rydberg U, Heilig M. Fetus at risk: prevalence of alcohol consumption during pregnancy estimated with a simple screening method in Swedish antenatal clinics. *Addiction*. 2003;98(11):1513-20.
127. Siedentopf J-P. Alkohol konsumierende Schwangere in der Schwangerenberatung. Prospektive, anonymisierte Reihenuntersuchung zur Abschätzung der Prävalenz. *Deutsches Ärzteblatt*. 2004;101(39):2623-6.
128. Rotondo S, Di Castelnuovo A, de Gaetano G. The relationship between wine consumption and cardiovascular risk: from epidemiological evidence to biological plausibility. *Ital Heart J*. 2001;2(1):1-8.
129. O'Leary CM, Nassar N, Kurinczuk JJ, Bower C. The effect of maternal alcohol consumption on fetal growth and preterm birth. *BJOG*. 2009;116(3):390-400.
130. Sokol RJ, Janisse JJ, Louis JM, Bailey BN, Ager J, Jacobson SW, Jacobson JL. Extreme prematurity: an alcohol-related birth effect. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31(6):1031-7.
131. Ernhart CB, Sokol RJ, Martier S, Moron P, Nadler D, Ager JW, Wolf A. Alcohol teratogenicity in the human: a detailed assessment of specificity, critical period, and threshold. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156(1):33-9.
132. Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA, Workman L, Sordillo JE, Camargo CA, Jr., Gillman MW, Gold DR, Litonjua AA. Peanut, milk, and wheat intake during

- pregnancy is associated with reduced allergy and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol.*133(5):1373-82.
133. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and Immune Function. *Nutrients.* 2013;5(7):2502-21.
 134. Maslova E, Halldorsson TI, Strom M, Olsen SF. Low-fat yoghurt intake in pregnancy associated with increased child asthma and allergic rhinitis risk: a prospective cohort study. *J Nutr Sci.*1.
 135. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. *Eur Respir J.*35(6):1228-34.
 136. Camargo CA, Jr., Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, Kleinman K, Gillman MW. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(3):788-95.
 137. Thijs C, Muller A, Rist L, Kummeling I, Snijders BE, Huber M, van Ree R, Simoes-Wust AP, Dagnelie PC, van den Brandt PA. Fatty acids in breast milk and development of atopic eczema and allergic sensitisation in infancy. *Allergy.*66(1):58-67.
 138. Whigham LD, Cook EB, Stahl JL, Saban R, Bjorling DE, Pariza MW, Cook ME. CLA reduces antigen-induced histamine and PGE(2) release from sensitized guinea pig tracheae. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;280(3):R908-12.
 139. Ushiyama Y, Matsumoto K, Shinohara M, Wakiguchi H, Sakai K, Komatsu T, Yamamoto S. Nutrition during pregnancy may be associated with allergic diseases in infants. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2002;48(5):345-51.
 140. Fitzsimon N, Fallon U, O'Mahony D, Loftus BG, Bury G, Murphy AW, Kelleher CC. Mothers' dietary patterns during pregnancy and risk of asthma symptoms in children at 3 years. *Ir Med J.* 2007;100(8):suppl 27-32.
 141. Erkkola M, Nwaru BI, Kaila M, Kronberg-Kippila C, Ilonen J, Simell O, Veijola R, Knip M, Virtanen SM. Risk of asthma and allergic outcomes in the offspring in relation to maternal food consumption during pregnancy: a Finnish birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.*23(2):186-94.
 142. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Consumption of vegetables, fruit, and antioxidants during pregnancy and wheeze and eczema in infants. *Allergy.*65(6):758-65.
 143. Ellwood P, Asher MI, Bjorksten B, Burr M, Pearce N, Robertson CF. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. ISAAC Phase One Study Group. *Eur Respir J.* 2001;17(3):436-43.
 144. Antova T, Pattenden S, Nikiforov B, Leonardi GS, Boeva B, Fletcher T, Rudnai P, Slachtova H, Tabak C, Zlotkowska R, Houthuijs D, Brunekreef B, Holikova J. Nutrition and respiratory health in children in six Central and Eastern European countries. *Thorax.* 2003;58(3):231-6.
 145. Kelly FJ. Vitamins and respiratory disease: antioxidant micronutrients in pulmonary health and disease. *Proc Nutr Soc.* 2005;64(4):510-26.
 146. Pearson P, Lewis SA, Britton J, Fogarty A. Vitamin E supplements in asthma: a parallel group randomised placebo controlled trial. *Thorax.* 2004;59(8):652-6.
 147. Shaheen SO, Newson RB, Rayman MP, Wong AP, M.K. T, Philipps JM, Potts JF, Kelly FJ, White PT, Burney PG. Randomised, double blind, placebo-controlled trial of selenium supplementation in adult asthma. *Thorax.* 2007;62(6):483-90.
 148. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.*127(3):724-33 e1-30.

149. Schroecksadel K, Fischer B, Schennach H, Weiss G, Fuchs D. Antioxidants suppress Th1-type immune response in vitro. *Drug Metab Lett.* 2007;1(3):166-71.
150. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, Schilter HC, Rolph MS, Mackay F, Artis D, Xavier RJ, Teixeira MM, Mackay CR. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature.* 2009;461(7268):1282-6.
151. Gruber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, Moro G, Chirico G, Braegger CP, Riedler J, Boehm G, Wahn U. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol.* 126(4):791-7.
152. Oddy WH, Pal S, Kusel MM, Vine D, de Klerk NH, Hartmann P, Holt PG, Sly PD, Burton PR, Stanley FJ, Landau LI. Atopy, eczema and breast milk fatty acids in a high-risk cohort of children followed from birth to 5 yr. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17(1):4-10.
153. Wijga AH, van Houwelingen AC, Kerkhof M, Tabak C, de Jongste JC, Gerritsen J, Boshuizen H, Brunekreef B, Smit HA. Breast milk fatty acids and allergic disease in preschool children: the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):440-7.
154. Sausenthaler S, Koletzko S, Schaaf B, Lehmann I, Borte M, Herbarth O, von Berg A, Wichmann HE, Heinrich J. Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):530-7.

6 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

6.1 Abbildungen

Abbildung 1: Studienflussschema (91)	25
Abbildung 2: Schema zur Markierung betroffener Körperregionen (96)	27
Abbildung 3: Portionsgröße einer Schale Cornflakes	31

6.2 Tabellen

Tabelle 1: Kontrollierte, prospektive Studien zur Allergenvermeidung	18
Tabelle 2: Beeinflussung von Allergien durch Mikronährstoffe - Verschiedene Stoffe und ihre mögliche Wirkung.....	20
Tabelle 3: Einschlusskriterien	22
Tabelle 4: Ausschlusskriterien	23
Tabelle 5: Im Rahmen der PAPS-Studie vorgenommene Blutentnahmen	28
Tabelle 6: Für die statistischen Analysen verwendete Lebensmittel und Lebensmittelgruppen ..	33
Tabelle 7: Charakteristika der Kohorte	38
Tabelle 8: Primäres Outcome AD im Alter von 7 Monaten	40
Tabelle 9: Sekundäres Outcome AD im Alter von 12 Monaten	41
Tabelle 10: Sekundäres Outcome Vorkommen Atemwegsinfektionen in den ersten 12 Lebensmonaten.....	42
Tabelle 11: Sekundäres Outcome Eosinophilen-Score im Alter von 5 Wochen	43
Tabelle 12: Sekundäres Outcome Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene im Alter von 7 Monaten.....	44
Tabelle 13: Beschreibung des Ernährungsverhaltens der stillenden Mütter	45
Tabelle 14: Unterschiede des Ernährungsverhaltens stillender Mütter mit AD und stillender Müttern ohne AD	47
Tabelle 15: Vergleich des Ernährungsverhaltens stillender Mütter von erkrankten Kindern im Alter von 7 Monaten und stillender Mütter von gesunden Kindern	48
Tabelle 16: Vergleich des Alkoholkonsums stillender Mütter von Kindern mit AD im Alter von 7 Monaten und stillender Mütter von gesunden Kindern.....	49
Tabelle 17: Multivariate Analyse primäres Outcome AD im Alter von 7 Monaten.....	49

Tabelle 18: Vergleich des Ernährungsverhaltens stillender Mütter von Kindern mit AD im Alter von 12 Monaten und stillender Mütter von gesunden Kindern.....	50
Tabelle 19: Vergleich des Alkoholkonsums stillender Mütter von Kindern mit AD im Alter von 12 Monaten und stillender Mütter von gesunden Kindern.....	51
Tabelle 20: Multivariate Analyse sekundäres Outcome AD im Alter von 12 Monaten.....	51
Tabelle 21: Ernährungsverhalten der Mütter von Kindern mit AWI in den ersten 12 Lebensmonaten und Müttern von gesunden Kindern	52
Tabelle 22: Multivariate Analyse sekundäres Outcome Vorkommen von AWI in den ersten 12 Lebensmonaten.....	52
Tabelle 23: Ernährungsverhalten stillender Mütter von Kindern mit Eosinophilen-Score $\geq 5\%$ im Alter von 5 Wochen und stillender Mütter von Kindern mit Eosinophilen-Score $< 5\%$	53
Tabelle 24: Multivariate Analyse sekundäres Outcome Eosinophilen-Score $\geq 5\%$ im Alter von 5 Wochen.....	53
Tabelle 25: Ernährungsverhalten stillender Mütter von Kindern mit Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene im Alter von 7 Monaten.....	54
Tabelle 26: Multivariate Analyse sekundäres Outcome Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene $fx5 > 0,35$ kU/l im Alter von 7 Monaten.....	54
Tabelle 27: Einfluss des Ernährungsverhaltens von Müttern mit AD auf die Entwicklung einer AD im Alter von 7 Monaten	55
Tabelle 28: Multivariate Analyse für Subgruppe Mütter mit AD, primäres Outcome AD im Alter von 7 Monaten.....	56
Tabelle 29: Einfluss des Ernährungsverhaltens stillender Mütter mit AD auf die Entwicklung einer AD im Alter von 12 Monaten	57
Tabelle 30: Einfluss des Alkoholkonsums stillender Mütter mit AD auf die Entwicklung einer AD im Alter von 12 Monaten	57
Tabelle 31: Multivariate Analyse für Subgruppe Mütter mit AD, sekundäres Outcome AD im Alter von 12 Monaten	58
Tabelle 32: Einfluss des Ernährungsverhaltens stillender Müttern mit AD auf die Entwicklung von AWI in den ersten 12 Lebensmonaten	58
Tabelle 33: Multivariate Analyse für Subgruppe Mütter mit AD, sekundäres Outcome Vorkommen AWI in den ersten 12 Lebensmonaten.....	59
Tabelle 34: Einfluss des Ernährungsverhaltens stillender Mütter mit AD auf den Eosinophilen-Score im Alter von 5 Wochen	60
Tabelle 35: Multivariate Analyse für Subgruppe Mütter mit AD, sekundäres Outcome Eosinophilen-Score im Alter von 5 Wochen.....	60

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Friederike Simon, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Der Zusammenhang zwischen maternaler Ernährung während der Stillphase und Atopischer Dermatitis im Kindesalter im Rahmen der PAPS-Studie" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, 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.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Für Effi.

Mein herzlichster Dank gilt Frau Professor Dr. Susanne Lau für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die professionelle und konstruktive Begleitung bei der Anfertigung dieser Dissertation. Ich möchte mich auch dafür bedanken, dass Frau Prof. Lau mir ermöglichte, im Studienzentrum aktiv an der Erhebung der Daten beteiligt zu sein und noch während des Studiums erste praktische Einblicke in die Pädiatrie gewinnen zu können.

Weiterhin möchte ich Herrn Dr. Thomas Geske und Herrn Dr. Georg Menke für die sachkundige und kompetente Unterstützung bei dieser Arbeit danken.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. Thomas Keil für die konstruktive Beratung zur Methodik und statistischen Überlegungen.

Für eine gute Zusammenarbeit danke ich Professor Boeing und den Mitarbeitern des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung in Potsdam.

Von Herzen danke ich Fredrik für seine unermüdliche und geduldige Unterstützung und den motivierenden kritischen Diskurs.

Mein großer Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder Philipp für ihren bedingungslosen Beistand, ohne den weder das Medizinstudium noch diese Promotion möglich gewesen wären.