

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

DISSERTATION

Zusammenhang zwischen Serum Vitamin-D3-Spiegel und dem
Auftreten von atopischen Erkrankungen

Ergebnisse der **PAPS** Follow-up Studie

Association between serum vitamin D3 levels and the development
of atopic diseases

Results of the *PAPS* follow-up study

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Valentina Siedmann geb. Belzer

aus Düsseldorf

Datum der Promotion: 30.06.2024

VORWORT

In dieser Publikation wurden bereits klinische Daten aus der folgenden Dissertation veröffentlicht:

Publikation:

Roßberg, S. , Keller, T., Icke, K. , Siedmann, V., Lau, I., Keil, T., Lau, S. Orally applied bacterial lysate in infants at risk for atopy does not prevent atopic dermatitis, allergic rhinitis, asthma or allergic sensitization at school age: Follow-up of a randomized trial. *Allergy* 2020;75(8):2020-2025. <https://doi: 10.1111/all.14247>

I. INHALTSVERZEICHNIS

Vorwort	1
I. INHALTSVERZEICHNIS	2
II. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	4
III. TABELLENVERZEICHNIS	5
IV. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
V. ZUSAMMENFASSUNG	8
VI. SUMMARY	10
1 EINLEITUNG	11
1.1 Atopische Erkrankungen	12
1.1.1 Allergie	12
1.1.2 Asthma bronchiale	18
1.1.3 Allergische Rhinokonjunktivitis	19
1.1.4 Atopische Dermatitis	22
1.2 Vitamin-D3	27
1.2.1 Physiologie des Vitamin-D3s	27
1.2.2 Wirkung des Vitamin-D3s	29
1.2.3 Vitamin-D3 und Atopie – Stand der Forschung	33
2 ZIEL	36
3 MATERIAL UND METHODEN	37
3.1 Studiendesign	37
3.2 Studienparameter	39
3.2.1 Ablauf und Untersuchung der Studienvisite	39
3.2.2 Auswertung der Blutuntersuchungen	42
3.2.2.1 Chemilumineszenz Immunoassay	42
3.2.2.2 Messung von spezifischem IgE mit dem CAP-System	43
3.3 Statistische Auswertung	43
3.4 Diagnosekriterien	45
4 ERGEBNISSE	46
4.1 Charakteristika der Studienpopulation	46
4.2 Verteilung der atopischen Erkrankungen in der Studienpopulation	47
4.2.1 Verteilung der atopischen Erkrankungen nach Geschlecht	48
4.2.2 Prävalenz atopischer Erkrankungen nach Interventionsgruppe	49
4.2.2.1 Diagnose Asthma Bronchiale nach Gruppe Verum / Placebo	49
	2

4.2.2.2 Diagnose allergische Rhinokonjunktivitis nach Gruppe Verum/ Placebo	50
4.3 Vitamin-D3-Spiegel	51
4.3.1 Jahreszeitenspezifischer Vitamin-D3-Spiegel	51
4.3.2 Geschlechtsspezifischer Vitamin-D3-Spiegel	53
4.3.3 Vitamin-D3-Spiegel – Verum (Behandlung mit Pro-Symbioflor® im Säuglingsalter) versus Placebo-Gruppe	54
4.3.4 Vitamin-D3-Spiegel bei atopischen Erkrankungen	55
4.3.4.1 Vitamin-D3-Spiegel bei Probanden mit Asthma Bronchiale	55
4.3.4.2 Vitamin-D3-Spiegel bei Probanden mit und ohne allergische Rhinokonjunktivitis	56
4.3.4.3 Vitamin-D3-Spiegel bei Probanden mit atopischer Dermatitis	58
4.3.4.4 Vitamin-D3-Spiegel – Probanden ohne allergische Rhinokonjunktivitis oder asthma bronchiale versus Probanden mit allergischer Rhinokonjunktivitis oder Asthma bronchiale	59
4.3.4.5 Vitamin-D3-Spiegel – Gesunde Probanden und Probanden mit Asthma bronchiale, allergischer Rhinokonjunktivitis oder atopischer Dermatitis	59
5 DISKUSSION	60
5.1 Der Einfluss des Vitamin-D3s	63
5.2 Vitamin-D3 und allergische Rhinokonjunktivitis	66
5.3 Vitamin-D3 und atopische Dermatitis	67
5.4 Vitamin-D3 und Asthma bronchiale	68
5.5 Vitamin-D3 und Nahrungsmittelallergien	69
5.6 Potenzielle Limitationen	70
5.7 Schlussfolgerung	70
VII. LITERATURVERZEICHNIS	72
VIII. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	94
IX. ANTEILSERKLÄRUNG AN ETWAIGEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN	95
X. Lebenslauf	96
XI. Publikationsliste	97
XII. DANKSAGUNG	98
XIII. Bescheinigung des Statistiker	99

II. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Frühe Phase der allergeninduzierten Entzündung der Atemwege (Galli et al., 2008)	15
Abbildung 2: Späte Phase der allergeninduzierten Entzündung der Luftwege (Galli et al., 2008)	16
Abbildung 3: Vitamin-D3-Synthese, Aktivierung und Katabolismus (Dusso, Brown & Slatopolsky, 2005)	28
Abbildung 4: Überblick der Interaktion des Vitamin-D3s und den Zellen des Immunsystems (Muehleisen & Gallo, 2013)	30
Abbildung 5: Schematische Repräsentation der funktionellen Domänen des Vitamin-D-Rezeptors (VDR). Die Domänen ermöglichen Liganden- und DNA-Bindung, Kernlokalisation, Heterodimerisierung mit dem Retinoid X Rezeptor (RXR), Transaktivierung und Phosphorylierung von AF-2 (Dusso et al., 2005)	32
Abbildung 6: Asthma bronchiale Diagnose im Schulalter nach frühkindlicher Interventionsgruppe Verum (Behandlung mit Pro-Symbioflor®)/ Placebo aus der ersten Phase der PAPS Studie	48
Abbildung 7: Allergische Rhinokonjunktivitis Diagnose im Schulalter nach frühkindlicher Interventionsgruppe Verum (Behandlung mit Pro-Symbioflor®/ Placebo aus der ersten Phase der PAPS Studie.)	49
Abbildung 8: Verteilung der Vitamin-D3-Konzentrationen im Serum von 283 Probanden	50
Abbildung 9: Monatsabhängigkeit des Vitamin-D3-Spiegel Mittelwerts	51
Abbildung 10: Vitamin-D3-Spiegel bei Jungen und Mädchen	52
Abbildung 11: Vitamin-D3-Spiegel Verum und Placebo Gruppe	53
Abbildung 12: Vitamin-D3-Spiegel bei Probanden mit Asthma bronchiale und Probanden ohne Asthma bronchiale	54
Abbildung 13: Vitamin-D3-Werte bei Probanden mit und ohne Asthma bronchiale im Jahresverlauf	55
Abbildung 14: Abbildung 14: Vitamin-D3-Spiegel bei Probanden mit allergischer Rhinokonjunktivitis und ohne allergische Rhinokonjunktivitis	56
Abbildung 15: Vitamin-D3-Werte bei Probanden mit und ohne allergische Rhinokonjunktivitis im Jahresverlauf	57

III. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: ARIA Klassifikation der allergischen Rhinokonjunktivitis (Bousquet et al. , 2012)	20
Tabelle 2: Majorkriterien nach Hanifi und Rajka zur Diagnosesicherung der atopischen Dermatitis (Hanifin & Rajka, 1980)	23
Tabelle 3: Minorkriterien nach Hanifi und Rajka zur Diagnosesicherung der atopischen Dermatitis (Hanifin & Rajka, 1980)	24
Tabelle 4: Elternfragebogen	38
Tabelle 5: getestete Allergene mittels Allergie-Prick Test (ALK)	40
Tabelle 6: Vitamin-D3-Status Definition nach ESPGHAN (Braegger et al. 2013)	41
Tabelle 7: CAP Klassen (Weigl, 2017)	41
Tabelle 8: Alters- und Geschlechtsverteilung in der Studienpopulation	44
Tabelle 9: Verteilung der atopischen Erkrankungen nach Geschlecht	45

IV. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
ACT	Asthma Control Test
ARK	Allergische Rhinkonjunktivitis
CAP	Carrier Polymer System
CCL2	Chemokine ligand 2
CD	Cluster of differentiation
cGMP	Zyklisches Guanosinmonosphat
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung („chronic obstructive pulmonary disease“)
EASI- Score	Eczema Area and Severity Index- Score
<i>E.coli</i>	Escherichia coli
<i>E.faecalis</i>	Enterococcus faecalis
<i>ESPGHAN</i>	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
IE	Internationale Einheit
IFN- γ	Interferon- γ
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood

KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
MAP-Kinasen	Mitogen activated protein kinase
MMPs	Matrixmetalloproteasen
MAS- Studie	Multizentrische Allergie Studie
SCORAD-Score	Scoring Atopic Dermatitis- Score
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Th2-Zellen	Typ2 T-Helferzelle
TNF-α	Tumornekrosefaktor- α
UV-B	Ultraviolett Strahlung des Sonnenlichts im Wellenlängenbereich von 280-315nm
VDR	Vitamin-D3-Rezeptor

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der westlichen Welt gehören atopische Erkrankungen zu den großen Gesundheitsproblemen. Zu den atopischen Erkrankungen gehören das allergische Asthma bronchiale, die atopische Dermatitis, die allergische Rhinokonjunktivitis und die Nahrungsmittelallergie. Diese Krankheitsbilder sind durch die Synthese allergenspezifischer IgE-Antikörper gekennzeichnet.

20-25% der deutschen Bevölkerung sind atopisch. Seit den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts zeigte sich bis circa zu Beginn des 21. Jahrhunderts eine tendenziell steigende Prävalenz vor allem für die allergische Rhinitis. Asthma bronchiale und das atopische Ekzem weisen seit über 10 Jahren eine stabile Prävalenz auf. Eine zweite epidemische Welle verzeichnet man seit circa 15 Jahren durch das Steigen der Nahrungsmittelallergie-Prävalenz, z.B. auch der Erdnussallergie in Europa, nachdem es in den USA schon viel früher ein relevantes Problem war. Allergische Erkrankungen gehen mit hohen Einbußen an Lebensqualität der Betroffenen einher. Zudem verursachen sie durch häufigere Inanspruchnahme des Gesundheitssystems, konstante Medikation und Fehlzeiten am Arbeitsplatz hohe direkte und indirekte Krankheitskosten.

Anhand zahlreicher epidemiologischer Daten konnte ein Zusammenhang zwischen einem Vitamin-D3-Mangel und einer erhöhten Prävalenz von immunologischen Störungen beschrieben werden, insbesondere für schweres Asthma bronchiale innerhalb sozial schwacher Bevölkerungsgruppen in den USA. Allerdings gibt es auch viele Studien, die keinen Zusammenhang fanden und die Datenlage ist somit kontrovers. In der vorliegenden Arbeit wird die Korrelation des Vitamin-D3-Spiegels im Kindesalter und dem Auftreten atopischer Erkrankungen in einer prospektiven Geburtskohorte (*PAPS*), die Hochrisiko Kinder mit atopischer Familienanamnese einschloss, untersucht.

Neben der Bestimmung des Vitamin-D3s im Serum wurde eine Allergiediagnostik durchgeführt. Es wurden insgesamt 402 Kinder im Alter von 6-13 Jahre, davon 192 Mädchen und 210 Jungen, untersucht und es konnte bei 283 Kindern der Vitamin-D3-Spiegel im Serum bestimmt werden. Die Vitamin-D3-Konzentration lag bei 132 Probanden < 20 ng/ml und war damit insuffizient.

Die Daten der *PAPS* Follow up Studie zeigten keine Unterschiede zwischen den Vitamin-D3-Spiegeln bei Kindern, die an einer atopischen Erkrankung leiden und den Kindern, die keine atopischen Manifestationen aufweisen. Die Homogenität der Studiengruppe, die Analyse einer Subgruppe, die nur einmalige Abnahme des Vitamin-D3-Spiegels und die unvollständige Anamnese hinsichtlich UV-Exposition und Ernährungsgewohnheiten der Studienpopulation stellen potenzielle Limitationen dieser Arbeit dar. Studien mit primärem Fokus auf die auch immunologischen Auswirkungen des Vitamin-D3-Spiegels, repetitive Vitamin-D3-Messungen über das Jahr und spezielle Erfassung der Ernährung und UV-Bestrahlung prospektiv könnten die Zusammenhänge noch robuster untersuchen. Zudem wäre es interessant zu sehen, ob sich die Assoziationen zwischen Vitamin-D3-Versorgung und eventuell auch neu auftretenden atopischen Erkrankungen während der Pubertät verändern, da sich die Prävalenzen von einer Betonung des männlichen Geschlechts in der ersten Lebensdekade zu einer Mädchenwendigkeit verschiebt. Dafür müssten weitere Follow-ups der *PAPS* Studie erfolgen oder andere Langzeitstudien etabliert werden.

VI. SUMMARY

Atopic diseases, i.e. allergic asthma, atopic dermatitis, food allergy and allergic rhinitis represent a big health problem in the Western world. Atopy is the propensity to become allergic and produce allergen specific IgE-antibodies. 20-25% of the German population are considered to be atopic, showing an increased prevalence when compared to the 1970s or the end of the 20th century. A second wave was observed recently in the beginning of the 21st century regarding the increase of food allergies, especially in young children. Allergic diseases are accompanied by a severe loss of quality of life and cause a tremendous financial burden for health insurances and economy.

Several epidemiological studies have shown an association between vitamin D3 deficiency and an increased prevalence of immunological dysfunctions. However, there is also data showing the opposite, meaning that findings are rather controversial.

The present study investigates the association between serum vitamin D3 levels during infancy and the development of atopic diseases at school-age in a randomized placebo-controlled trial, which included children with a high-risk for atopic diseases (*PAPS Follow up*). The measurement of vitamin D3 and specific IgE to food and inhalant allergens in serum samples (283 children) was performed. In total, an examination of 402 children at age 6-13 years, 192 girls and 210 boys, was completed. In 132 participants an insufficient vitamin D3 level was found: < 20 ng/ml.

In this present study neither children with allergic diseases nor children without atopic manifestations showed any difference in vitamin D3 levels. The homogeneity of the study group, the fact that a blood sample was only taken once, as well as an incomplete history regarding vitamin D3 intake and sun exposure could all be perceived as significant weaknesses of this study. Additional information should be gained in future trials with a more focused study design. Furthermore, it would be interesting to look at the association between vitamin D3 blood concentrations and allergic airway disease during adolescence as we are aware of a sex-shift during puberty from androtropism to gynaetropism regarding the prevalence of atopic diseases and asthma. This would require an additional follow-up at a later age of the study participants or alternative long-term follow-up trials.

1 EINLEITUNG

Menschen haben die Fähigkeit Vitamin-D3 während UV-Strahlen-Exposition zu synthetisieren. Neben der Regulation des Calcium- und Phosphatstoffwechsels spielt Vitamin-D3 bei Immunantworten und der Gesundheit der Atemwegsorgane eine wesentliche Rolle.

Die vorliegende Studie befasst sich mit der Hypothese, dass niedrige Vitamin-D3-Spiegel die Entstehung von Asthma bronchiale, allergischer Rhinokonjunktivitis und atopischer Dermatitis begünstigen. Dazu werden Daten des Schulalter-Follow-ups der *PAPS* Geburtskohorte analysiert.

Unter der Bezeichnung Atopie, vom griechischem *atopos* („am falschen Ort“) wird ein Formenkreis an Erkrankungen zusammengefasst, denen eine allergische Immun- und Entzündungsreaktion zugrunde liegen. Diese treten gehäuft familiär auf, sind also mit genetischer Prädisposition assoziiert (Apfelbacher et al., 2011) und werden zusätzlich durch Umwelt- bzw. Expositions-faktoren auch im Sinne epigenetischer Modulation beeinflusst (Turner, 2017; Murrison, 2019). Allergische Reaktionen des Soforttyps (Typ-I-Allergie) haben in den letzten Jahrzehnten einen deutlichen Anstieg erfahren (Mutius, 2000). Aufgrund der starken Zunahme der Prävalenz, der doch oft gravierenden Ausprägung atopischer Erkrankungen und der damit einhergehenden Beeinträchtigung der Lebensqualität ist weitere Forschung auf diesem Gebiet essentiell.

Nach einer kurzen Einführung über den Begriff der Allergie und den dazugehörigen atopischen Erkrankungen, werden Entstehung und Wirkung des Vitamin-D3s, insbesondere die Bedeutung für Entzündungsreaktionen, näher beleuchtet. Im Anschluss daran werden Einblicke in den aktuellen Forschungsstand bezüglich Vitamin-D3 und der Entstehung atopischer Erkrankungen gegeben.

Der zweite Teil der Arbeit befasst sich mit den angewendeten Methoden, im dritten Abschnitt werden Forschungsergebnisse dargestellt. Zum Abschluss erfolgt unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen Literatur eine Diskussion der erfassten Daten.

1.1 ATOPISCHE ERKRANKUNGEN

1.1.1 ALLERGIE

Der Allergiebegriff wurde erstmals 1906 von Clemens von Pirquet, einem Wiener Kinderarzt und Immunologen, verwendet (Huber, 2006). Der Begriff beschreibt Überempfindlichkeits- oder Hypersensitivitätsreaktionen des Immunsystems auf nicht-pathogene Substanzen. Um diese Reaktion zu beschreiben, benutzte er die griechischen Wörter „Allos“ und „Ergon“. „Allos“ bedeutet „anders“ und „Ergon“ heißt übersetzt „Handlung, Tätigkeit, aktive Reaktionsfähigkeit“ (Galli et al., 2008). Man unterscheidet im Allgemeinen zwischen direkter und verzögerter Hypersensitivitätsreaktion. Eine direkte Hypersensitivität oder Sofortreaktion wird durch Antikörper vermittelt und findet innerhalb von Minuten nach Kontakt mit dem Antigen bzw. Allergen statt. Eine verzögerte Hypersensitivitätsreaktion hingegen wird via T-Helferzellen und antigenpräsentierenden Zellen wie dendritische Zellen und Makrophagen vermittelt und entwickelt sich erst innerhalb mehrerer Stunden bis zu einigen Tagen nach Kontakt (Galli et al., 2008).

Atopische oder allergische Erkrankungen sind multifaktorielle Entitäten. Sie treten familiär gehäuft auf, sind jedoch keine monogenetischen Erkrankungen und werden zusätzlich durch Umweltfaktoren beeinflusst. Zu atopischen Krankheitsbildern gehören das allergische Asthma bronchiale, die allergische Rhinokonjunktivitis, die atopische Dermatitis und die IgE-vermittelte Nahrungs- und Arzneimittelallergie. Kleinkinder mit atopischer Dermatitis entwickeln zu 37% eine Nahrungsmittelallergie (Weidinger et al., 2018). Die primäre Entzündungsreaktion der atopischen Dermatitis ist von IL-4 und IL-13 geprägt, entspricht also mit und ohne Allergie einer Th2-gewichteten Entzündungsreaktion (Sehra S et al., 2010).

Bei Allergien kommt es zu einer allergischen Typ-1-Reaktion nach Coombs und Gell. Zunächst kommt es zur allergischen Sensibilisierung. Das Allergen wird über antigenpräsentierende Zellen (Makrophagen und dendritische Zellen) aufgenommen und über MHC Klasse II Moleküle im regionalen Lymphknoten oder in der lokalen Mukosa der naiven T-Zelle präsentiert. Als Allergene kommen Pollen, Tierschuppen, Hausmilbenkot, verschiedene Nahrungsmittel wie zum Beispiel Kuhmilch, Erdnüsse, Fisch, Ei, Latex, verschiedene Medikamente und Insektengifte in Frage. Bei einer bestimmten genetischen Prädisposition, beeinflusst durch verschiedene exogene Faktoren, die wiederum auch epigenetische

Auswirkungen haben (Weidinger et al., 2018), transformiert die naive T-Zelle zu einer IL-4, IL-5 und IL-13 produzierenden Th2-Zelle. Mit Hilfe der genannten Interleukine und Co-Stimulatoren CD40, CD80, CD28 und CD86 wird wiederum die IgE-Synthese aus B-Lymphozyten induziert. Die IgE-Antikörper binden daraufhin an hochaffine IgE-Rezeptoren der Mastzellen und basophilen Granulozyten. Im Rahmen der allergischen Sofortreaktion kommt es nach Vernetzung von mindestens zwei IgE-Molekülen nach Bindung eines Allergens zur Zelldegranulation und einer damit einhergehenden Ausschüttung von Entzündungsmediatoren wie Histamin, Zytokinen, Chemokinen und zahlreichen Proteasen. Es folgen Vasodilatation und die Entwicklung eines Erythems an Haut und Konjunktiven. Die erhöhte Permeabilität der Gefäßwände führt zu Gewebsschwellung (Ödem) und Hypersekretion wie z.B. Tränenproduktion und Fließschnupfen. Im Bronchialsystem kommt es zur Kontraktion der glatten Muskulatur. Dies führt zur Obstruktion, welche durch erhöhte Schleimproduktion noch verstärkt wird. Auch kann der Gastrointestinaltrakt betroffen sein mit Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und/oder Diarrhoe. Da die Mediatoren ebenfalls die Nozizeptoren der sensorischen Nerven stimulieren, entstehen verstärkt Niesen, Juckreiz und Husten (Galli et al., 2008).

Kommt es zu einem akut krankhaften Zustand mit Beteiligung von Haut und Schleimhäuten in Form von Rötung und Schwellung, sowie einer bronchialen Obstruktion mit Dyspnoe, Bronchospasmus, Stridor oder einer arteriellen Hypotonie, spricht man von einer anaphylaktischen Reaktion (Sampson et al., 2005).

Die allergische Spätreaktion, die zwei bis sechs Stunden nach der allergischen Exposition stattfinden kann, spiegelt zum einen die Aktivierung der angeborenen und adaptiven Immunzellen, die aus dem Kreislauf rekrutiert werden, wider und zum anderen die Ausschüttung von inflammatorischen Mediatoren durch lokale Gewebszellen (Galli et al., 2008).

Kommt es wiederholt zu einer Auseinandersetzung des Körpers mit dem Allergen, kann das zur Entwicklung einer chronischen allergischen Entzündung führen. Es siedeln sich vermehrt Immunzellen in dem vorgeschädigten Gewebe an, dadurch entsteht eine permanente Entzündungsreaktion mit Veränderung der Struktur der dort ansässigen Zellen. Die Becherzellen produzieren mehr Schleim, die glatte Muskulatur hypertrophiert und es entwickelt sich eine unspezifische Hyperreagibilität der Bronchien. Unterstützt wird dies

durch die epitheliale Verletzung und Dysfunktion durch Viren, Bakterien, Luftverschmutzung, Tabakrauch und oxidativem Stress (Galli et al., 2008).

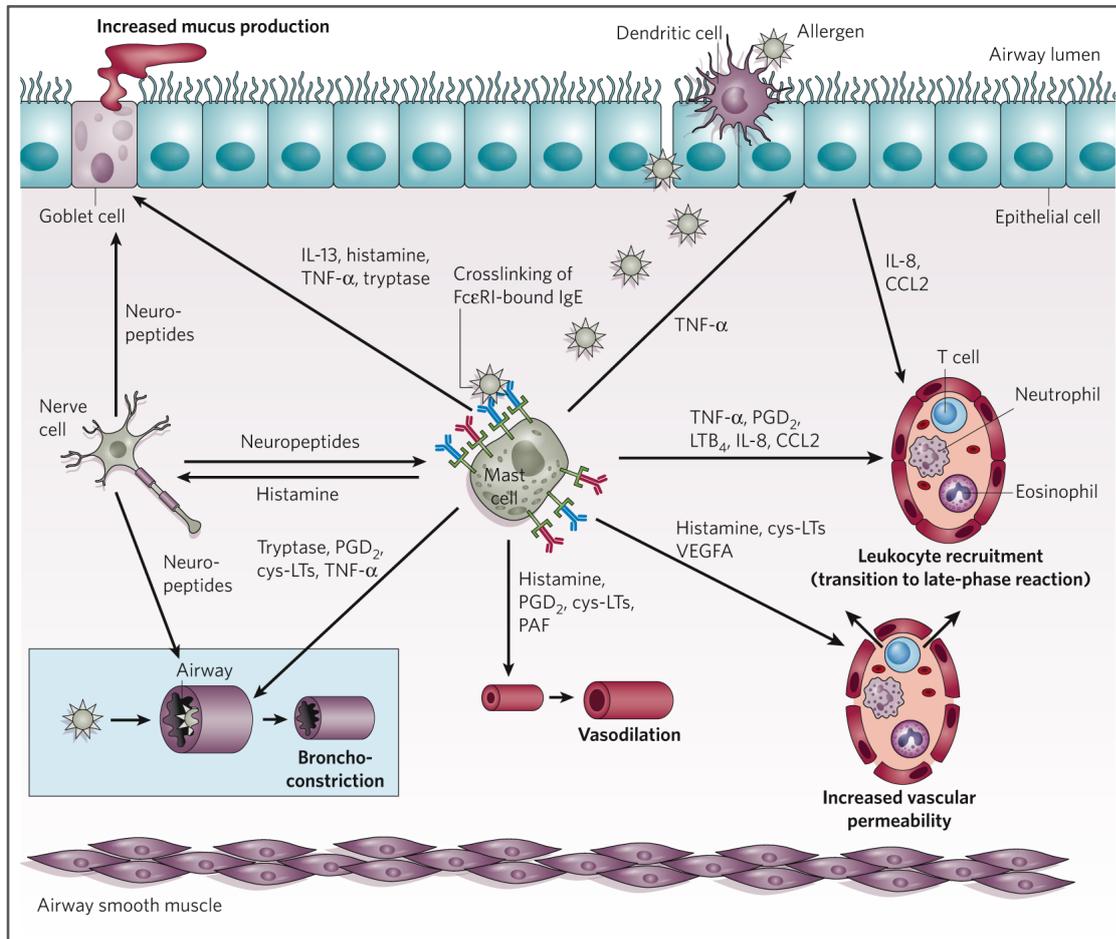


Abbildung 1: Frühe Phase der allergeninduzierten Entzündung der Atemwege. Im Ablauf einer allergischen Reaktion setzt die Frühphase innerhalb von Minuten ein. Die individuellen IgE Moleküle, die über die Fc ϵ RI Moleküle an die Mastzelle gebunden sind, sind spezifisch für verschiedene Allergene. Die Erkennung eines bestimmten Allergens führt zur Aggregation der Fc ϵ RI Moleküle und aktivieren die Mastzellen Mediatoren zu sezernieren und die Synthese von Zytokinen, Chemokinen und Wachstumsfaktoren hochzuregulieren. Die freigesetzten Mediatoren führen zur Bronchokonstriktion (links unten), Vasodilatation, erhöhter vaskulärer Permeabilität und erhöhter Mukusproduktion. Mastzellen tragen durch die Förderung eines erhöhten Influx an Leukozyten zum Übergang in die Spätphase bei. Dies geschieht durch eine Hochregulation von Adhäsionsmoleküle auf vaskulären Endothelzellen (zum Beispiel durch TNF- α) und durch Sekretion chemotaktischer Mediatoren (wie etwa IL-8 und CC-chemokine ligand 2 [CCL2]) (Galli et al., 2008)

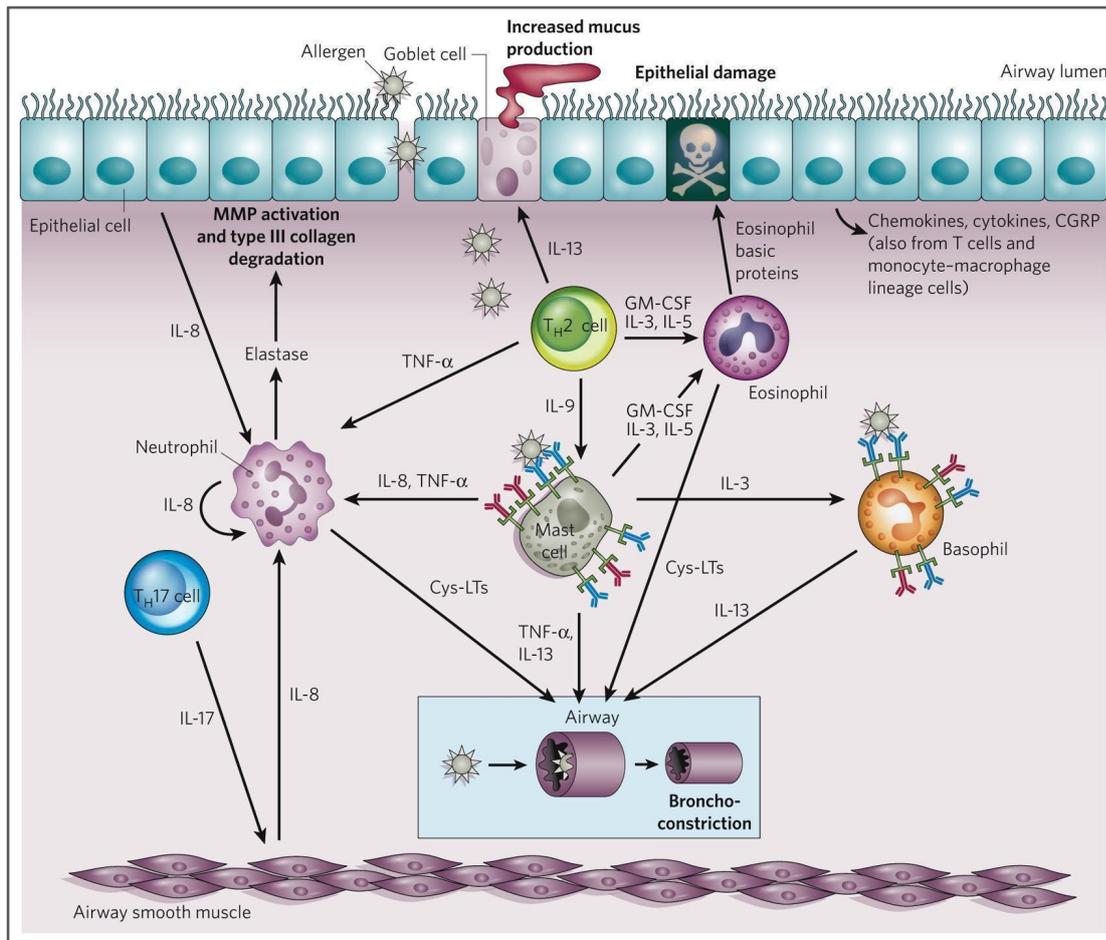


Abbildung 2: Späte Phase der allergeninduzierten Entzündung der Luftwege. Die Spätphase setzt Stunden nach der Allergenexposition ein. Sie reflektiert die Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems, sowie die Sekretion von Entzündungsmediatoren von Gewebszellen. Zu den angeborenen Immunzellen zählen Neutrophile, Monozyten, Eosinophile und Basophile. Andere Zellen, welche Entzündungsmediatoren sezernieren, sind IgE-aktivierte Mastzellen, allergenabhängige FcεRI-Aggregation, gewebsansässige und rekrutierte T-Zellen, welcheprozessierte Peptide des Allergens erkennen. Während der Spätphasenreaktion wird zum Beispiel Elastase von Neutrophilen freigesetzt, was wiederum zur Aktivierung der Matrixmetalloproteinasen (MMPs) und zum Abbau von Typ II Kollagen führt. Zusätzlich können die von Eosinophilen freigesetzten Proteine Epithelzellen verletzen. Andere, von T-Zellen freigesetzten, Mediatoren können eine Bronchokonstriktion induzieren (Galli et al., 2008).

In Publikationen wird oft vom sogenannten „atopischen Marsch“ gesprochen. Der Begriff impliziert, dass die betroffenen Kinder nacheinander mehrere Erkrankungen des atopischen Formenkreises durchlaufen (Gustafsson, Sjöberg, & Foucard, 2008; Ker & Hartert, 2009). Es kann im Säuglingsalter mit der atopischen Dermatitis und einer Nahrungsmittelallergie beginnen, beide Manifestationen gehen oft in Remission. Im Verlauf entwickelt sich bei

einigen dieser Kinder eine allergische Atemwegserkrankung, die sich als allergisches Asthma bronchiale und/oder als allergische Rhinitis/Rhinokonjunktivitis äußern kann. Das bedeutet aber auch, dass die verschiedenen atopischen Erkrankungen gleichzeitig auftreten können (Gough et al., 2015) und damit einen noch stärkeren Einfluss auf das soziale Leben der Betroffenen haben (Bachert et al., 2006).

Die Immunreaktion, die bei einer allergischen Reaktion abläuft, ähnelt der Reaktion des Immunsystems auf das Eindringen von Parasiten. Es kommt in beiden Fällen zur IgE-Produktion. Ebenso kommt es zur Entwicklung von IL-10 ausschüttenden, regulatorischen T-Zellen, um die ausgelöste Immunreaktion einzudämmen und immunologische Toleranz zu fördern. Bei Menschen, die unter einer Allergie leiden, scheint dieser Eindämmungsmechanismus nicht vollständig ausgebildet zu sein (Hawrylowicz & O'Garra, 2005; Yazdanbakhsh, Kreamer, & van Ree, 2002), kann aber z.B. durch eine spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) gefördert werden (Fujita et al., 2012)

Ein epidemiologisches Forschungsprojekt zur Ergründung der weltweiten Zunahme von Asthma und Allergien in Industrienationen, die „International Study of Asthma and Allergies in Childhood“ (ISAAC) wurde 1991 ins Leben gerufen und in Studienzentren auf 5 Kontinenten, 56 Ländern und 100 Zentren durchgeführt (Asher et al., 2006). Es wurden 2 Altersgruppen untersucht: 6-7-Jährige und 13-14-Jährige. ISAAC bewirkt mit einheitlicher Methodik einen Vergleich zwischen den Ländern und Kontinenten hinsichtlich der Prävalenz von Asthma bronchiale und anderen Endpunkten wie allergische Rhinitis und atopisches Ekzem. Der ISAAC Fragebogen wurde im Anschluss in vielen epidemiologischen Studien verwendet und ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit epidemiologischer Daten. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde ein Fragebogen angelehnt an den ISAAC Fragebogen erstellt, um die Diagnose Asthma bronchiale, allergische Rhinitis und atopisches Ekzem besser und standardisierter zu erfassen.

Die Ergebnisse des ISAACs Forschungsprojektes zeigten, dass weltweit für die atopischen Erkrankungen Asthma bronchiale, allergische Rhinokonjunktivitis und atopische Dermatitis, wenn man Phase I und II vergleicht, ein Anstieg der Prävalenz zu verzeichnen war (Asher et al., 2006). Am stärksten wurde dieser Anstieg bei der allergischen Rhinokonjunktivitis deutlich. Bei den 13- bis 14-Jährigen war hinsichtlich der Ausbildung von asthmatischen Beschwerden kaum eine Veränderung ersichtlich, Prävalenzen blieben also konstant.

Allerdings zeigten sich auch starke regionale Unterschiede. Die höchste Prävalenz von Asthma bronchiale und Allergien im Kindesalter wurde in Ländern wie Neuseeland, Australien, Großbritannien und Irland festgestellt (Asher et al., 2006). Bei einer späteren Befragung in Schwellenländern zeigte sich eine ähnliche Entwicklung wie Jahrzehnte zuvor in den Industrienationen der alten und neuen Welt (Mallol et al., 2000), was auf eine umwelt- und lebensstilbedingte Annäherung deutet.

In Deutschland liegt die Lebenszeitprävalenz bei Kindern und Jugendlichen der KIGGS Studie (Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland) für die atopische Dermatitis bei 13,2% (12,5-13,9%), für die allergische Rhinokonjunktivitis bei 10,7% (10,1-11,3) und 4,7% für Asthma bronchiale (4,3-5,1%) (Schmitz R et al., 2012).

Die Lebenszeitprävalenz für Erwachsene in Deutschland für Asthma bronchiale liegt bei 8,6%, bei der allergischen Rhinokonjunktivitis liegt sie bei 14,8% und bei der atopischen Dermatitis bei 3,5% (Langen, Schmitz, & Steppuhn, 2013).

Die Bevölkerungen der westlichen Industrieländer haben ein höheres Risiko, eine Allergie zu entwickeln (Asher et al., 2006) verglichen mit Ländern mit niedrigem Sozialstatus. Hong Kong, die am stärksten westlich geprägte Stadt Chinas, zeigt die höchste Prävalenz allergischer Erkrankungen der Volksrepublik (Zhao et al., 2001).

1989 wurde von Strachan et al. erstmalig die „Hygiene-Hypothese“ postuliert. Die Forschungsgruppe konnte eine signifikante inverse Assoziation zwischen der Anzahl von Geschwistern und der Entwicklung einer atopischen Erkrankung feststellen (Strachan et al., 1989). Diese These wurde durch zahlreiche weitere Studien gestützt (Jarvis et al., 2006; von Mutius et al., 1994). Der Zusammenhang wurde dadurch erklärt, dass dadurch, dass viele Geschwister eher mit häufigerer Infektexposition assoziiert sind, die immunologische Th1-Antwort durch mikrobielle oder virale Stimulation angestoßen wird und eine Ausrichtung in Richtung Th2-Reaktion, die bei Allergien typisch ist, ausgeglichen oder sogar verhindert werden kann (D.-Y. Wang, 2005).

1.1.2 ASTHMA BRONCHIALE

Das Asthma bronchiale ist eine reversible obstruktive Atemwegserkrankung der unteren Atemwege mit der Trias Bronchospasmus, Schleimhautödem und Hypersekretion. Meist liegt eine eosinophile oder aber auch seltener eine neutrophile Entzündung vor.

In den letzten Jahrzehnten zeigte sich ein weltweiter Anstieg der Prävalenz des kindlichen Asthmas bronchiale (Burney, Chinn, & Rona, 1990; Burr et al., 1989; Maziak et al., 2003). Es gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter. Die Prävalenz bei Kindern in den Vereinigten Staaten ist von 8,7% im Jahr 2001 auf 9,6% im Jahr 2009 angestiegen (Litonjua et al., 2012). Weltweit leiden ungefähr 300 Millionen Menschen an einem Asthma bronchiale (Masoli et al., 2004). Die sozioökonomischen Folgen der steigenden Prävalenz belasten die Gesundheitssysteme und die Volkswirtschaft, aber natürlich auch die Lebensqualität Erwachsener, Kinder und Jugendlicher (Masoli et al., 2004).

Eine allergische Prädisposition liegt bei etwa 70% der asthmatischen Kinder und Jugendlichen vor, muss aber nicht vorhanden sein (Buhl & Berdel, 2006). Bei erwachsenen Asthmatikern ist der Anteil der Allergiker etwas geringer (Buhl & Berdel, 2006). Ebenso ist die im frühen Kindesalter auftretende obstruktive Bronchitis nicht stark prädiktiv für die Entwicklung eines Asthmas bronchiale im späteren Kindes- bzw. Jugendalters. Etwa 15% der „wheezing“ Kinder entwickeln ein Asthma bronchiale (Guilbert & Krawiec, 2003).

60% der Menschen, die während ihrer Kindheit unter asthmatische Beschwerden litten, werden von diesen auch in ihrem Erwachsenenleben begleitet, wobei sie dann oft milder ausgeprägt sind (Strachan et al., 1996; Wang et al., 2019). Prädiktoren für eine Remission sind eine mildere Krankheitssymptomatik, das männliche Geschlecht und die Abwesenheit von Polysensibilisierungen (Sears et al., 2015). Die größten Risikofaktoren, ein kindliches Asthma bronchiale zu entwickeln, sind eine positive insbesondere mütterliche Familienanamnese hinsichtlich Asthma bronchiale (Guilbert & Krawiec, 2003), mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft und Passivrauchen im Kindesalter (Lau et al., 2002; Stein et al., 1999; Strachan et al., 1996). Jungen haben in der ersten Lebensdekade ein höheres Risiko als Mädchen ein Asthma bronchiale zu entwickeln (Dodge & Burrows, 1980). Allerdings ist das Neuauftreten von Asthma bronchiale in und nach der Pubertät beim weiblichen Geschlecht häufiger (Keller et al., 2018). Eine persistierende atopische Dermatitis, insbesondere bei

Vorhandensein einer frühen Sensibilisierung in den ersten drei Lebensjahren (Illi S et al., 2004) erhöht auch das Risiko ein Asthma bronchiale zu entwickeln (Guilbert & Krawiec, 2003). Eine allergische Sensibilisierung auf verschiedene inhalative Allergene wie Hausstaubmilben (Wahn et al., 1997; Lau et al., 2000), Schimmelpilz (Halonen et al., 1997) sowie Nahrungsallergene wie Milch, Eier und Erdnuss im ersten Lebensjahr steigert auch die Wahrscheinlichkeit ein Asthma bronchiale im späteren Kindesalter zu bekommen (Kulig et al., 2007; Nelson et al., 1999). Hingegen scheinen wiederkehrende virale Infekte im Kleinkindalter ebenso wie das Stillen in den ersten vier bis sechs Monaten protektiv zu wirken (Gdalevich et al., 2001; Illi S et al., 2001).

1.1.3 ALLERGISCHE RHINOKONJUNKTIVITIS

Ungefähr 10-25% der Weltbevölkerung sind betroffen und entwickeln im Laufe ihres Lebens eine allergische Rhinokonjunktivitis. Damit ist die allergische Rhinokonjunktivitis die häufigste atopische Erkrankung (Canonica et al., 2007). In Deutschland tritt laut der KIGGS-Studie (Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland) bei circa 11% der Kinder bis zum 18. Lebensjahr eine allergische Rhinokonjunktivitis auf. Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen (Ott, 2014; Schmitz, Atzpodien, & Schlaud, 2012). Der Erkrankungsbeginn der allergischen Rhinokonjunktivitis liegt meist in der frühen Kindheit und wirkt fort bis ins Erwachsenenalter.

Es handelt sich um eine Überempfindlichkeitsreaktion der nasalen, konjunktivalen und pharyngealen Schleimhaut. Nach Allergenexposition kommt es zu einer durch IgE ausgelösten Entzündungsreaktion, die auch von einer Eosinophilie geprägt sein kann. Die Hauptsymptome sind Juckreiz in den Augen mit Begleitkonjunktivitis und im nasopharyngealen Bereich Niesen, nasale Obstruktion und vermehrte Schleimbildung (Bousquet et al., 2012). Während der Fließschnupfen typisch für die Pollenallergie ist, ist die nasale Obstruktion häufig bei der Hausstaubmilbenallergie zu beobachten. Hier stehen die Schleimhautschwellung und chronische Entzündung im Vordergrund, die über Monate und häufig Jahre perennial bestehen und zu typischer livider Verfärbung der Mukosa und deutlicher Behinderung der Nasenatmung führen (Klimek & Eggers, 1997). Nicht selten kommt es auch zu einer Beteiligung der unteren Atemwege (Togias, 2003; Slavin, 2008).

Auch auf das soziale Leben hat die allergische Rhinokonjunktivitis einen großen Einfluss. Sie beeinflusst den Schlaf und in Folge ebenso die Belastbarkeit in Schule und Beruf des Patienten (Canonica et al., 2007). Erwähnenswert sind zudem die Komorbiditäten – neben Asthma bronchiale und dem atopischen Ekzem- sollten hier die Pharyngitis, die Sinusitis, die rezidivierenden Paukenergüsse, die eingeschränkte Leistungsfähigkeit und eine mögliche Gedeihstörung im jungen Kindesalter genannt werden (Bachert et al., 2006).

Die sozioökonomischen Folgen, die durch die allergische Rhinokonjunktivitis und ihre Komorbiditäten ausgelöst werden, sind immens. Im Jahr 2000 lagen die Gesamtkosten der allergischen Rhinokonjunktivitis in Deutschland bei 240 Mio. Euro (Bachert et al., 2006).

2001 wurde von der Arbeitsgruppe der WHO „ARIA“ eine neue Klassifikation der allergischen Rhinokonjunktivitis vorgeschlagen. Die zuvor bekannte Einteilung nach „saisonal“ und „perennial“ wurde in „intermittierend“ und „persistent“ geändert (Tabelle 1) (Bousquet et al., 2012)

Grund für diese Änderung sind die mittlerweile über viele Monate hinweg zu findenden „saisonalen“ Allergene wie etwa Pollen und die über das Jahr hinweg variierenden „perennialen“ Allergene wie Milben (Canonica et al., 2007), sodass es hinsichtlich der Exposition zu Überlappungen kommt. Zudem wurde die Schwere der Symptomatik als Klassifikationsmerkmal in den Vordergrund gestellt. Durch die Einteilung des Schweregrades erhofft man eine zielgerichtetere Therapie erreichen zu können (Canonica et al., 2007).

Tabelle 1: ARIA Klassifikation der allergischen Rhinokonjunktivitis (Bousquet et al., 2012)

Intermittierend: <4 Tage / Woche Oder <4 Wochen	Persistierend: >4 Tage / Woche Oder >4 Wochen
Mild: Normaler Schlaf und keine wesentlichen Beeinträchtigungen des Alltags	Mäßig / Schwer: Gestörter Schlaf oder Alltag / Sport oder Schulfehltage oder andere Einschränkungen

Neben einer ausführlichen Anamnese, in der die klassischen Symptome der allergischen Rhinokonjunktivitis abgefragt werden sollten, sowie einer klinischen Untersuchung des Patienten, steht eine allergologische Diagnostik im Vordergrund der Patientenvorstellung. Ein Prick-Hauttest und/oder eine serologische Untersuchung der allergenspezifischen IgE-Antikörper stellen ein wichtiges diagnostisches Mittel dar.

Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer allergischen Rhinokonjunktivitis sind folgende: Hausstaubmilbensenibilisierung (Canonica et al., 2007), allergische Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene im Kleinkindalter, das männliche Geschlecht und die elterliche Atopie (Alm et al., 2011; D.Y. Wang, 2005). In einigen Studien ist das Halten von Haustieren, insbesondere Katzen, mit einem erhöhten Risiko eine allergische Rhinokonjunktivitis zu entwickeln, assoziiert (Bener et al., 2004). Schwedische Daten und ein Cochrane Review zeigen, dass die frühe Tierhaltung, insbesondere auch Hundehaltung im ersten Lebensjahr, protektiv hinsichtlich der Entwicklung der allergischen Rhinitis und Asthma bronchiale wirken (Chen et al., 2010; Hesselmar et al., 1999). Andere Studien finden keinen starken Effekt dieser Expositionsvariablen (Schoos et al., 2016; Lodrup et al., 2012). Interessanterweise beeinflusst aber Tierhaltung das Darmmikrobiom (Tun et al., 2017).

Meta-Analysen, in denen prospektiv erhobene Rohdaten aus europäischen populationsbasierten Geburtskohortenstudien zusammengeführt wurden, deuten auf einen

schädlichen Effekt des mütterlichen Rauchens während der Schwangerschaft hinsichtlich der Entwicklung von Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis im Kindesalter hin (Thacher et al., 2018).

1.1.4 ATOPISCHE DERMATITIS

Die atopische Dermatitis bzw. das atopische Ekzem, auch Neurodermitis genannt, ist eine chronische Erkrankung und gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter. Die Prävalenz der atopischen Dermatitis ist in den letzten Jahren ebenfalls deutlich angestiegen. Etwa 15-30 % der Kinder sind betroffen (Bieber, 2008). In der KiGGS-Studie (Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland) wurde für in Deutschland lebende Kinder und Jugendliche eine Lebenszeitprävalenz der atopischen Dermatitis von circa 13% ermittelt (Ott, 2014; Schmitz et al., 2012). Vorherrschend ist die Erkrankung vor allem in urbanen Gebieten und bei Familien mit höherem sozialen Status (Leung und Bieber, 2003; Bousquet et al., 2012). Die höchste Inzidenz ist in den ersten sechs Lebensmonaten zu beobachten (Lau et al., 2012). Bis zum fünften Lebensjahr sind 85% der Patienten, die je ein atopisches Ekzem entwickeln werden, erkrankt (Akdis et al., 2006). Bei bis zu 70% der Kinder kommt es bis zur Adoleszenz zur kompletten Remission der atopischen Dermatitis (Bieber, 2008). Kinder mit einer allergischen Dermatitis und früher Sensibilisierung im Kleinkindalter haben ein erhöhtes Risiko, an einem Asthma bronchiale oder einer allergischen Rhinokonjunktivitis im Schulalter zu erkranken (Illi et al., 2004).

Klinisch entwickelt sich meist im Säuglingsalter ein Ekzem initial an den Wangen. Eine Ausbreitung insbesondere an den Extremitäten, aber auch an Hals und Stamm folgt häufig. In der Akutphase handelt es sich um unscharf begrenzte, leicht erhabene, papulöse teils ödematöse, erythematöse Plaques bei starker Trockenheit und Schuppung der Haut. Aufgrund des starken Juckreizes kommt es durch das ständige Kratzen zu nässenden, später verkrusteten Erosionen, die wiederum eine Eintrittspforte für Bakterien darstellen. Bei fortschreitender Exazerbation können größere nässende Erosionen entstehen. In der subakuten Phase, nach Abklingen akuter Erosionen, imponieren fein- bis mittellamellär schuppige Erytheme. Im Kindesalter kommt es zur Ausbreitung auf die Extremitäten und den Nacken. Bei der Lichenifizierung, die im Verlauf durch die chronische Entzündung eintreten kann, verdickt sich die Epidermis und es kommt zur Vergrößerung des

Hautfaltenreliefs. Diese manifestiert sich meist in den Beugeregionen der Extremitätengelenke und spiegelt oft eine Untertherapie der Inflammation wider (Tsakok et al., 2019).

Der ausgeprägte Juckreiz führt zur Beeinträchtigung der Lebensqualität, da dieser, insbesondere nachts auftritt, und damit Schlaflosigkeit mit konsekutiver Müdigkeit auslöst. In Untersuchungen wurde herausgefunden, dass die Lebensqualität von Patienten mit atopischer Dermatitis oft stärker beeinträchtigt ist als bei anderen chronischen Erkrankungen (Ott, 2014; Tsakok et al., 2019).

Pathophysiologisch ist bei der atopischen Dermatitis die epidermale Hautbarrierefunktion gestört und führt durch Wasserverlust zur extremen Trockenheit sowie einer starken mikrobiellen Kolonisation (Ott, 2014). Es bildet sich ein intrazelluläres Ödem mit Infiltration von dendritischen Zellen, Makrophagen und Lymphozyten. Die durch die Allergene ausgelöste und überschießende Th2-Zell-Antwort führt zur Ausschüttung von Mediatoren, diese verursachen den ausgeprägten Juckreiz. Auch steigt die Dichte der Hautnerven, was die Überempfindlichkeit und den quälenden Juckreiz fördert (Tsakok et al., 2019). Durch das ständige Kratzen kommt es rezidivierend zur Verletzung der Haut mit einer resultierenden chronischen Entzündungsreaktion. Das Eindringen von Bakterien, hier besonders erwähnenswert ist die Infektion mit *Staphylococcus aureus*, wird so möglich und führt oft zu einer Superinfektion (Leung & Bieber, 2003) und einer Überstimulation von Entzündungszellen (Tsakok et al., 2019). Die Störung der Hautbarrierefunktion kann circa bei 20% der Ekzempatienten auf eine Filaggrinmutation zurückgeführt werden (Tsakok et al., 2019). Hier besteht eine fehlende Vernetzung der Keratinozyten und die Haut wird durchlässiger für Feuchtigkeit in die eine nach außen gerichtete und Allergene in die andere nach innen gerichtete Richtung.

In der klinischen Routine haben sich zur Diagnosesicherung die Kriterien nach Hanifin und Rajka bewährt. Hier sollten jeweils drei Haupt- und drei Nebenkriterien erfüllt sein (Hanifin & Rajka, 1980).

Tabelle 2: Majorkriterien nach Hanifi und Rajka zur Diagnosesicherung der atopischen Dermatitis (Hanifin & Rajka, 1980)

Mindestens 3 Kriterien müssen positiv bewertet werden.

MAJORKRITERIEN
Juckreiz
Chronische Dermatitis
Positive Eigen- und Familienanamnese für atopische Erkrankungen
Typische Morphologie (Gesichts- und Streckseitenbefall bei Säuglingen und Kleinkindern, Beugenlichenifikation bei Kindern und Erwachsenen)

Tabelle 3: Minorkriterien nach Hanifi und Rajka zur Diagnosesicherung der atopischen Dermatitis (Hanifin & Rajka, 1980).

Mindestens 3 Kriterien müssen positiv bewertet werden.

MINORKRITERIEN
Xerosis cutis
Ichthyose, palmare Hyperlinearität, Keratosis pilaris
Hauttest-Reaktion vom Soforttyp (Typ 1)
Erhöhter Serum-IgE-Spiegel
Frühes Manifestationsalter
Neigung zu kutanen Infektionen
Neigung zu unspezifischen Hand- oder Fußsekzemen
Mamillenekzem
Cheilitis
Rezidivierende Konjunktivitis
Dennie-Morgan-Unterlidfalte
Keratoconus
Anteriore, subkapsuläre Katarakt
Periorbitale Verschattung
Gesichtsblässe oder -erythem
Pityriasis alba

Vordere Halsfalte
Juckreiz beim Schwitzen
Woll- und Fettlösungsmittel-Intoleranz
Perifollikuläre Akzentuierung
Nahrungsmittelunverträglichkeit
Durch Umwelt- oder emotionale Faktoren beeinflusster Krankheitsverlauf
Weißer Dermographismus

Zur Beurteilung der atopischen Dermatitis wird häufig der SCORAD-Score (scoring atopic dermatitis) gemessen, der von der European Task Force on Atopic Dermatitis vor 30 Jahren entwickelt wurde (Ott, 2014). Gebräuchlich sind aber auch andere Scores wie der EASI Score (eczema area and severity index) (Leshem et al., 2015). Bei den genannten Scores wird der Anteil der betroffenen Hautareale ermittelt, die Schwere der Entzündung eingestuft (objektive Kriterien) und auch nach subjektiven Symptomen wie Juckreiz und Beeinträchtigung des Schlafverhaltens gefragt.

Einige Umweltfaktoren, wie Innenraumallergene, Staubexposition und passives Rauchen haben einen Einfluss auf die Entwicklung einer atopischen Dermatitis (Peters et al., 2010). Eine positive Familienanamnese spielt ebenfalls eine große Rolle bei der Entstehung (Akdis et al., 2006). 25% aller an Neurodermitis erkrankten Kinder entwickeln eine manifeste Nahrungsmittelallergie. Es überwiegt die Annahme, dass der Sensibilisierungsprozess, insbesondere im frühen Alter, durch die gestörte Hautbarriere gefördert wird (Tsakok et al., 2019; Weidinger et al., 2018) und es so schon zeitig zu einer Nahrungsmittelsensibilisierung und Allergie kommen kann. Hier gibt es eine Assoziation zwischen Schweregrad des Ekzems und Anzahl der Sensibilisierungen bei jungen Kindern (Weidinger et al., 2018; Mastronelli et al., 2017). Die Verbesserung der Hautbarriere ist daher primäres Target der Lokaltherapie. Protektiv hinsichtlich der Entwicklung einer atopischen Dermatitis scheinen sich unter anderem

ältere Geschwister und der Besuch einer Kindertagesstätte im frühen Kindesalter auszuwirken (Peters et al., 2010), aber auch Probiotikagabe in der Spätschwangerschaft bzw. in den ersten 6 Lebensmonaten und Hydrolysaternahrung in den ersten 6 Lebensmonaten, wenn nicht ausreichend gestillt werden kann (Lin et al., 2019; Kalliomäki et al., 2001; Dotterud et al., 2010; von Berg et al., 2003). Bei Säuglingen mit Filaggrinmutation fördert die Katzenhaltung im ersten Lebensjahr die frühe Manifestation des atopischen Ekzems (Bisgaard et al., 2008).

1.2 VITAMIN-D3

1.2.1 PHYSIOLOGIE DES VITAMIN-D3S

Die Physiologie der Vitamin-D3-Synthese wurde erstmals in den 1970er Jahren ganzheitlich verstanden (Bousquet et al., 2012; Rosen et al., 2012). Alternativ zur Vitamin-D3-Aufnahme über den Darm, wird durch eine photolytische Spaltung aus dem Cholesterinabbauprodukt 7-Dehydrocholesterol im Stratum spinosum und Stratum basale der Epidermis über die Einwirkung von UV-B-Strahlung (UV-B 290-320 nm) Prä-Vitamin-D3 gebildet. Einfluss auf diese Reaktion hat die Dauer der Sonnenexposition und die Wellenlänge der UVB-Strahlung (Holick, 2007). Ebenso spielt die Hautpigmentierung eine entscheidende Rolle. Je heller der Hauttyp, desto weniger UVB-Strahlung ist für eine ausreichende Vitamin-D3-Eigensynthese notwendig (Chen et al., 2007).

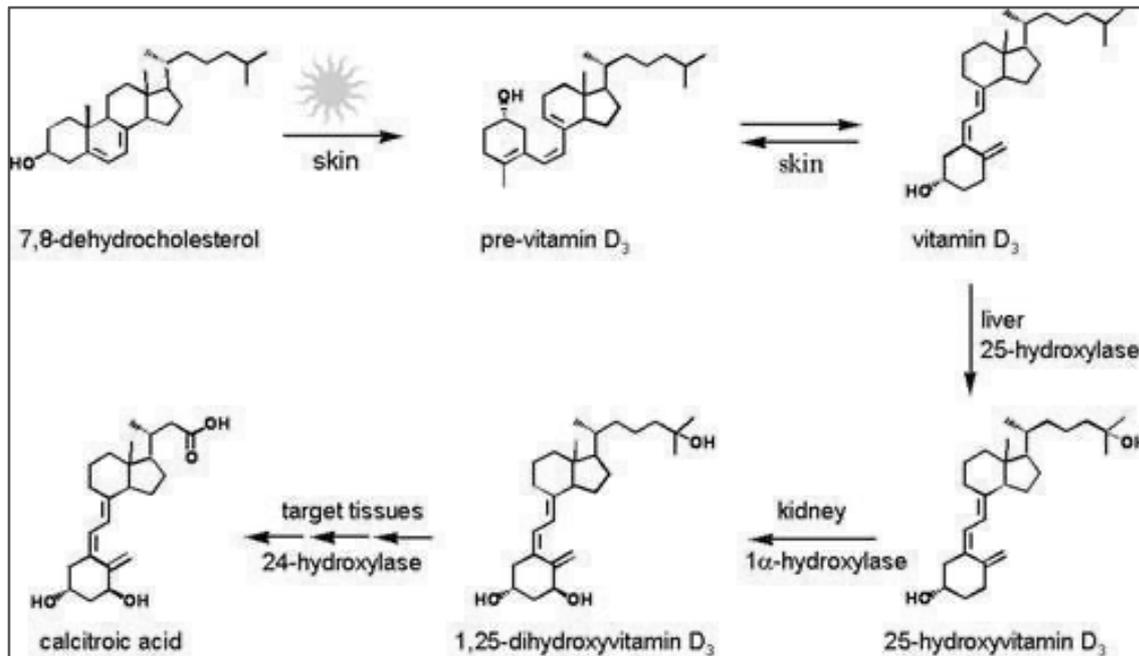


Abbildung 3: Vitamin-D3-Synthese, Aktivierung und Katabolismus. Vitamin-D3 wird durch photolytische Spaltung und Isomerisierung von 7-Dehydrocholesterol in der Haut produziert. Vitamin-D3 wird durch das Serum-Vitamin-D3-bindende Protein in die Leber transportiert, wo es schließlich zu 25-Hydroxyvitamin-D3 konvertiert wird, dem Hauptmetaboliten des Vitamin-D3s. Der finale Aktivierungsschritt, die 1 α -Hydroxylierung, passiert hauptsächlich in der Niere, es entsteht 1,25-Dihydroxyvitamin-D3, die hormonelle Form des Vitamins. Die 24-Hydroxylase inaktiviert durch Oxidation (Dusso, Brown & Slatopolsky, 2005).

Eine Spontanisomerisierung ohne enzymatische Beteiligung führt zur Weiterentwicklung von Prä-Vitamin-D3 zu Cholecalciferol (Vitamin-D3). Über das „Vitamin-D-bindende Protein“ wird Cholecalciferol zur Leber transportiert und dort mittels 25-Hydroxylasen (CYP27A1, CYP2R1) zu 25-Hydroxyvitamin-D3 hydroxyliert. Diese Form des Vitamin-D3s wird im Blutplasma gemessen. Erst im proximalen Nierentubuli erfolgt die zweite Hydroxylierung zu dem biologisch aktiven Calcitriol (1,25-Dihydroxyvitamin-D3), die durch Calcium und Phosphat über das Parathormon reguliert wird. Das biologisch aktive 1,25-Dihydroxyvitamin-D3 erhöht die Absorption von renalem Calcium und von intestinalem Calcium und Phosphat. Inaktiviert wird das Vitamin-D3 durch das Enzym 24-Hydroxylase, dessen Expression ebenfalls durch 1,25-Dihydroxyvitamin-D3 induziert wird. Neben den Nierentubuli können auch B-Zellen, T-Zellen, Makrophagen, Monozyten, dendritische Zellen und epidermale Keratinozyten Calcitriol produzieren (Rosen et al., 2012).

Es gibt keinen Konsens über den optimalen Vitamin-D3-Wert im Blut beim Menschen. Von den meisten Experten wird bei einem Vitamin-D3-Serumspiegel unter 20 ng/ml von einem

Vitamin-D3-Mangel gesprochen (Holick, 2007). Ein schwerer Mangel wird bei einem Wert unter 10 ng/ml festgelegt. Der optimale Vitamin-D3-Serumspiegel liegt bei 30 ng/ml (Bischoff-Ferrari et al., 2006; Dawson-Hughes et al., 2005). Die „American Society of Endocrinology“ dagegen definiert ein 25(OH)-D3-Level zwischen 21 bis 29 ng/ml als unzureichend (Holick, 2007). Die ESPGHAN Committee on Nutrition hingegen hat einen Wert von >20 ng/ml als ausreichend und einen Wert von < 10 ng/ml als schweren Mangel festgelegt. Zwei deutsche Studien haben gezeigt, dass im Kindesalter jenseits der Säuglingsperiode die empfohlene Aufnahme von 200 IE/Tag Vitamin-D3 zum größten Teil nicht erreicht wird (Kersting, 2008). Grund dafür ist eine unzureichende Exposition zur UVB-Strahlung und mangelhafte Aufnahme durch die Ernährung. Gute Vitamin-D3-Lieferanten sind Fisch, Ei und angereicherte Margarine. Toxische Effekte wie Hyperkalzämie, Hyperkalzurie und Hyperphosphatämie hingegen werden bei einer Vitamin-D3-Serumkonzentration von 150 ng/ml beobachtet (Holick, 2007).

Zur Bestimmung des Vitamin-D3-Status wird die Serumkonzentration von 25-Hydroxyvitamin-D3 gemessen. Die Messung von 1,25(OH)-D3 ist aufgrund der extrem kurzen Halbwertszeit nicht sinnvoll. Zudem kann die Konzentration durch das Parathormon beeinflusst werden. Liegt ein sekundärer Hyperparathyreodismus vor, könnte der 1,25(OH)-D3-Spiegel trotz einer Vitamin-D3-Defizienz erhöht sein (Holick, 2007). 2010 wurde eine Studie veröffentlicht, die entscheidende Unterschiede in den kommerziell erwerblichen 25(OH)-D3-Tests aufzeigte (Snellman et al., 2010).

1.2.2 WIRKUNG DES VITAMIN-D3S

Für lange Zeit galt der Knochenstoffwechsel als einzig spezifischer Wirkort des Vitamin-D3s. Kommt es zu einem Vitamin-D3-Mangel, folgen Hypocalcämie und -phosphatämie. Dies führt zur Demineralisation des Knochens und weiterführend zu Rachitis und Osteomalazie (Ross et al., 2011). Um dem vorzubeugen, wird seit den 1930er Jahren chemisch synthetisiertes Vitamin-D3 verabreicht. Noch heute wird in Deutschland eine Vitamin-D3-Supplementation in einem Ausmaß von 500 IE von Geburt an bis zum Erreichen des zweiten erlebten Frühsommers empfohlen (Wabitsch, Koletzko & Moß, 2011).

In den letzten Jahren ist es zu einem grundsätzlichen Umdenken bezüglich des Verständnisses der Rolle des Vitamin-D3s gekommen. Durch die Entdeckung von Vitamin-D-Rezeptoren in

vielen Immunzellen trat die Möglichkeit einer „nicht-klassischen Funktion“ des Vitamin-D3s mehr und mehr in den Vordergrund (Rosen et al., 2012). Dieser Ansatz wurde durch die Entdeckung der finalen Aktivierung von 25(OH)-D3 zu 1,25(OH)-D3 in Epithelzellen sowie in Monozyten unterstützt (Dusso et al., 2005).

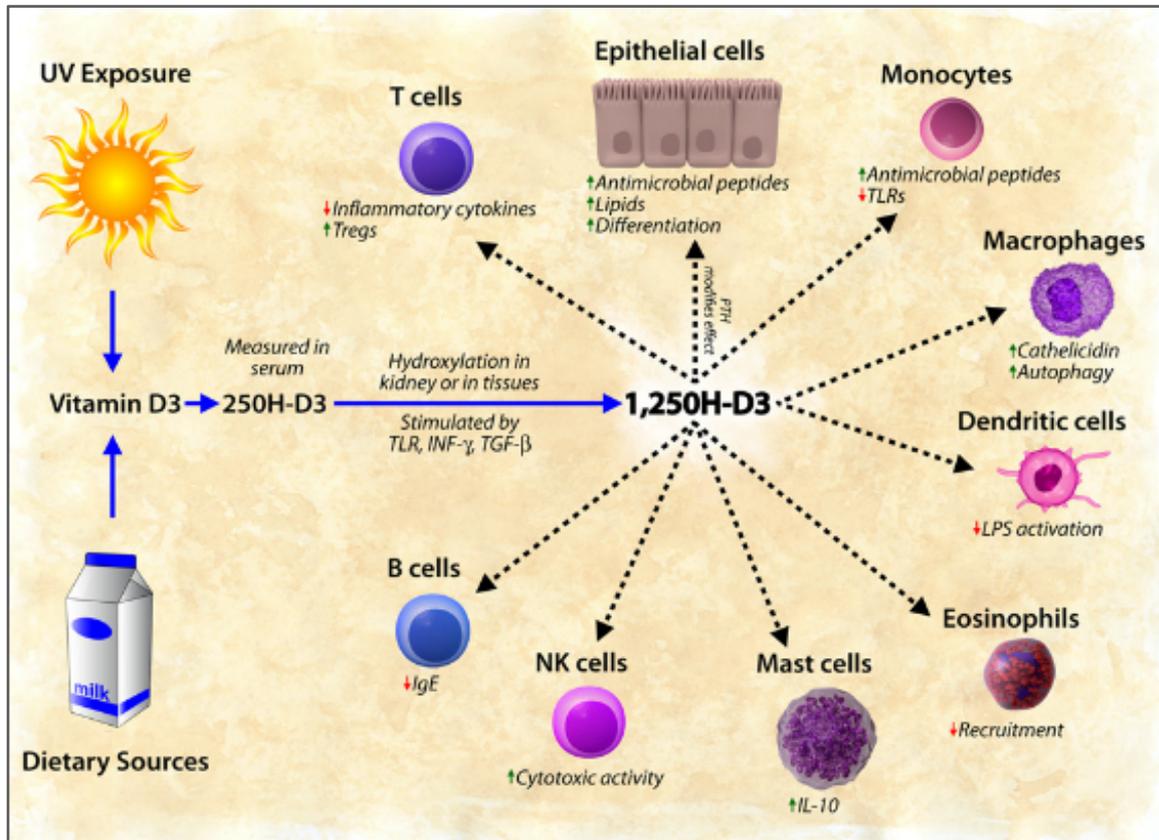


Abbildung 4: Überblick der Interaktion des Vitamin-D3s und den Zellen des Immunsystems. Die Vitamin-D3 Gesamteinnahme setzt sich aus der Einnahme aus Nahrungsmitteln und der UV-Exposition zusammen. Hierfür ist, nach 25-Hydroxylierung des Vitamin-D3s in der Leber, der Serum 25(OH)-D3 Wert ein guter Indikator. Obwohl die Hydroxylierung von 25(OH)-D3 zu 1,25(OH)-D3 hauptsächlich in den Nieren stattfindet, kann dies auch in den peripheren Zellen beobachtet werden. Dies ermöglicht eine präzise Kontrolle der Vitamin-D3-Aktivierung in Immunzellen. Es wird vermutet, dass 1,25(OH)-D3 die Funktion vieler Immunzellen beeinflusst. Es steigert inhärente Abwehrmechanismen und inhibiert Entzündungsreaktionen (Muehleisen & Gallo, 2013).

Anhand zahlreicher epidemiologischer Daten, konnte eine Assoziation zwischen einem Vitamin-D3-Mangel und einer erhöhten Prävalenz von immunologischen Störungen beschrieben werden (Cantorna, 2008; Danescu et al., 2009). Hier sind als chronisch entzündliche Erkrankungen Diabetes mellitus Typ I und II (Danescu et al., 2009; Hyppönen et al., 2006; Zella & DeLuca, 2003), Multiple Sklerose (Cantorna, 2008; Munger et al., 2004) und

systemischer Lupus erythematosus zu nennen (Holick, 2007; Litonjua, 2012). Bei Patienten mit systemischen Lupus erythematosus wurden signifikant niedrigere Vitamin-D3-Spiegel im Vergleich zu einer gesunden Vergleichsgruppe festgestellt (Chen et al., 2007; Mora, Iwata & von Andrian, 2008).

Mittlerweile konnten viele immunmodulatorische Funktionen des Vitamin-D3s definiert werden. Die menschliche Immunantwort auf pathogene Erreger erfolgt initial durch die angeborene Immunität. Diese wird durch Monozyten/Makrophagen und dendritische Zellen repräsentiert, welche in der Lage sind, die eingewanderten Erreger zu erkennen, zu inaktivieren und ggf. abzutöten. Eine weitere Funktion besteht in der Präsentation der Erreger gegenüber dem adaptiven Immunsystem, das den anderen Baustein der Immunantwort darstellt. Makrophagen und dendritische Zellen produzieren während ihrer Reifung erhöhte Level von 1α -Hydroxylase (CYP27B1), welches ihnen ermöglicht, aus zirkulierendem 25-Hydroxyvitamin-D3 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zu synthetisieren (Hewison, 2010). In Monozyten und Makrophagen werden über den Vitamin-D3-Rezeptor die antimikrobiellen Proteine Cathelicidin und β -Defensin aktiviert, die in der Lage sind, Bakterienmembrane zu zerstören (Schauber et al., 2007; White, 2008). Natürliche Killerzellen töten infektiöse Zellen ab, auch diese Funktion wird über Cathelicidin induziert. Die Downregulation bestimmter proinflammatorischer Zytokine (TNF- α , IL-6 und IL-12) in Monozyten wird über Calcitriol gesteuert (Zhang et al., 2012).

Kommt es zur Aktivierung des Vitamin-D3-Rezeptors durch Calcitriol, wird die Entstehung von dendritischen Zellen vom tolerogenen Phänotyp induziert. Diese dendritischen Zellen zeichnen sich dadurch aus, dass sie weniger kostimulatorische Moleküle wie CD40, CD86 und CD80 und proinflammatorisches Zytokin IL-12 ausschütten, sondern vermehrt entzündungshemmendes IL-10 produzieren (Bartels et al., 2010).

Vitamin-D3 nimmt ebenfalls Einfluss auf das adaptive Immunsystem – es hemmt die T-Zell-Proliferation (Rigby, Stacy & Fanger, 1984) sowie die Synthese der proinflammatorischen Zytokine IFN- γ , IL-2 (Alroy, Towers & Freedman, 1995) und IL-17 (Joshi et al., 2001). Die Bildung von regulatorischen T-Zellen hingegen wird stimuliert (Gorman et al., 2010). Die T-Zell Proliferation durch die verminderte Th-1 Zytokin Sekretion wird ebenfalls herunterreguliert (Lemire et al., 1995). Die Effekte auf Th-2 Zellen sind dagegen eher unklar. Während eine Studie eine Induktion von IL-4 und IL-13 fand (Cantorna et al., 2008; Matheu

et al., 2003), widerlegt eine andere Studie dieses Ergebnis (Jorde et al., 2010). In regulatorischen T-Zellen scheint Vitamin-D3 die Produktion von IL-10 zu stimulieren, jedoch jene von IL-2 zu verringern. Insgesamt wird so eine antiinflammatorische Wirkung erzielt (Khoo et al., 2011; Muehleisen & Gallo, 2013).

In B-Zellen kommt es durch Vitamin-D3 zur Hemmung der Proliferation und zur Verminderung der Plasmazelldifferenzierung (Chen et al., 2007). Es wird ebenfalls die IgE-Rekombination und -Sekretion gehemmt (Hartmann et al., 2011). Zudem kommt es zu einer Verstärkung der IL-10 Sekretion (Heine et al., 2008). Ebenfalls wurde durch den Einfluss von Vitamin-D3 eine verminderte Infiltration von Eosinophilen in das respiratorische System erkennbar (Gorman et al., 2010).

Das synthetisierte 1,25(OH)-D3 ist der Ligand für den Transkriptionsfaktor und den intrazellulären Vitamin-D-Rezeptor (VDR). Dieser ist in vielen Geweben exprimiert (Walters, 1992) und wurde 1969 entdeckt (Haussler & Norman, 1969). 1987 gelang die Sequenzierung des Vitamin-D-Rezeptors (Baker et al., 1988).

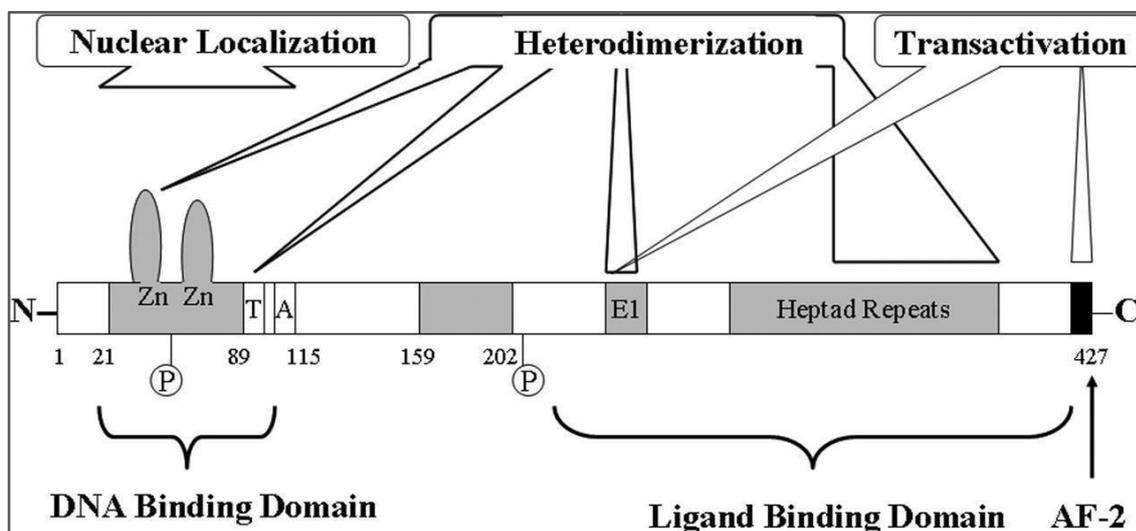


Abbildung 5: Schematische Repräsentation der funktionellen Domänen des Vitamin-D-Rezeptors (VDR). Die Domänen ermöglichen Liganden- und DNA-Bindung, Kernlokalisierung, Heterodimerisierung mit dem Retinoid X Rezeptor (RXR), Transaktivierung und Phosphorylierung von AF-2 (=activation function-2) (Dusso et al., 2005).

Der Steroidrezeptor besteht aus 427 Aminosäuren und ist in eine N-terminale DNA-Bindungsdomäne und eine C-terminale Ligandenbindungsdomäne, die für die hochaffine

Bindung von Calcitriol verantwortlich ist, unterteilt. Bindet Vitamin-D3 an den VDR, wird die Transkription bestimmter Zielgene aktiviert oder gehemmt. Neben diesen transkriptionellen Effekten des Calcitriols, hat es auch Auswirkungen auf den Phospholipidmetabolismus, den zytosolischen Kalziumspiegel, den cGMP Spiegel und auf die MAP-Kinasen (Dusso et al., 2005).

1.2.3 VITAMIN-D3 UND ATOPIE – STAND DER FORSCHUNG

Aufgrund eines flächendeckenden Vitamin-D3-Mangels scheint es leicht, diesen mit weit verbreiteten immunologischen Erkrankungen in Zusammenhang zu bringen. Es wurden viele experimentelle Studien durchgeführt, die sich ausführlich mit der wichtigen Rolle des Vitamin-D3s im Immunsystem und den Auswirkungen des Vitamin-D3s auf die Entwicklung von Allergien beschäftigen (Muehleisen & Gallo, 2013). Zusätzlich wurden zahlreiche klinische Studien durchgeführt, die jedoch sehr kontroverse Ergebnisse zeigen.

In Costa Rica wurde von Behm et al. eine Studie durchgeführt, die berichtete, dass Kinder mit Asthma bronchiale niedrigere Vitamin-D3-Spiegel im Vergleich zu gesunden Kindern aufwiesen (Brehm et al., 2009). Diese Resultate wurden von einer Folgestudie in Puerto Rico unterstützt, sind aber nur Querschnittserhebungen. Hier wurde beobachtet, dass Kinder mit einer asthmatischen Erkrankung und insuffizienten Vitamin-D3-Werten, häufiger eine Notaufnahme besuchten und auch häufiger stationär wegen einer Asthma-Exazerbation aufgenommen werden mussten (Brehm et al., 2012). Auch Gupta et al. sahen eine inverse Beziehung zwischen der Vitamin-D3-Konzentration und der Anzahl an asthmatischen Exazerbationen und dem Verbrauch von inhalativen Steroiden (Gupta et al., 2011; Bush, 2011). Beeinträchtigte Lungenfunktionen und eine höhere Atemwegshyperreagibilität bei Vitamin-D3 insuffizienten Kindern mit einer asthmatischen Erkrankung wurden von Sutherland et al. gefunden (Sutherland et al., 2010). Ob diese Beobachtungen Hinweise für einen Kausalzusammenhang oder aber Epiphänomene sind, weil vielleicht kranke an Asthma bronchiale leidende Kinder sich weniger draußen aufhalten, um körperliche Belastungen zu meiden, bleibt unklar.

2011 wurde eine Studie von Hollams et al. veröffentlicht, in der Kinder im Alter von 6 und 14 Jahren untersucht wurden. Hier konnte gezeigt werden, dass Probanden im Alter von 14 Jahren mit defizienten Vitamin-D3-Status eine höhere Prävalenz für eine atopische Erkrankung aufwiesen. Besonders männliche Probanden schienen betroffen. Dieser

Zusammenhang konnte bei den 6-jährigen nicht gefunden werden, aber die Kinder, die im Alter von 6 Jahren defiziente Vitamin-D3-Werte zeigten, hatten ein erhöhtes Risiko für eine atopische Erkrankung im Alter von 14 Jahren (Hollams et al., 2011). Ähnliche Ergebnisse wurden 2016 erneut von Hollams et al. in einer Studie veröffentlicht, die Kinder von Geburt an bis zum Erreichen des 10. Lebensjahres begleitet hat. Bis zum zehnten Lebensjahr konnte keine positive Beziehung zwischen dem Vitamin-D3-Status und dem Auftreten einer atopischen Erkrankung gefunden werden. Erst bei der letzten Untersuchung im Alter von 10 Jahren boten die Kinder mit einer Vitamin-D3-Defizienz häufiger das Bild einer asthmatischen Erkrankung (Hollams et al., 2017).

Ähnliche Ergebnisse wurden von Camargo et al. ermittelt. Hier wurde eine inverse Korrelation zwischen dem Vitamin-D3-Spiegel im Nabelschnurblut und dem Auftreten einer obstruktiven Bronchitis im Kleinkindalter festgestellt, jedoch konnte keine positive Assoziation zwischen niedrigen Vitamin-D3-Spiegeln im Blut und Asthma bronchiale im Alter von fünf Jahren nachgewiesen werden (Camargo et al., 2011)

Diese Ergebnisse wurden von der französischen Studiengruppe um Baiz et al. bestätigt, die vermehrtes „wheezing“ und häufiger die Diagnose atopische Dermatitis bei Kindern fanden, in deren Nabelschnurblut sich niedrige Vitamin-D3-Werten zeigten. Aber auch hier ließ sich kein Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin-D3-Spiegeln und dem Auftreten eines Asthmas bronchiale oder einer allergischen Rhinokonjunktivitis herstellen (Baiz et al., 2014). Auch die Studien von Morales et al. 2012 und Pike et al. 2012 kamen zu diesem Ergebnis (Morales et al., 2012; Pike et al., 2012).

Devereux et al. sprachen den Kindern, deren Müttern laut Ernährungsfragebogen eine hohe Vitamin-D3-Zufuhr während der Schwangerschaft angaben, eher ein geringeres Risiko zu, eine obstruktive Bronchitis im Alter von fünf Jahren zu entwickeln. Hierfür wurden in Auszügen der ISAAC- Fragebogen verwendet und eine Spirometrie mit Bronchospasmyse und ein Prick-Hauttest durchgeführt. Ebenfalls konnte kein Zusammenhang zwischen Vitamin-D3-Werten und der Entwicklung eines Asthmas bronchiale oder einer Neurodermitis festgestellt werden (Devereux et al., 2007).

In einem 2016 veröffentlichten Review von Kim et al. wurden Studien über den Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D3-Status und dem Auftreten einer allergischen

Rhinokonjunktivitis diskutiert. In den Studien, in denen Kinder untersucht wurden, war ein unzureichender Vitamin-D3-Status mit einer erhöhten Prävalenz einer allergischen Rhinokonjunktivitis assoziiert. Wenn man sich jedoch die Vitamin-D3-Werte während der Schwangerschaft oder im Nabelschnurblut anschaute, konnte dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden. Genauso verhielt es sich für die Studien, die sich nur mit Erwachsenen befassten. Hier konnte ebenfalls keine Assoziation zwischen einer allergischen Rhinokonjunktivitis und einer Vitamin-D3-Insuffizienz gefunden werden (Y. H. Kim et al., 2016).

Wird die atopische Dermatitis gesondert betrachtet, wurde von der Studiengruppe Peroni et al. ein positiver Effekt der Supplementation von Vitamin-D3 auf die Behandlung einer atopischen Dermatitis herausgefunden (Peroni et al., 2011). Hata et al. verneinten diesen Effekt (Hata et al., 2013). In einer Studie von Miyake et al. wurde herausgefunden, dass höhere Vitamin-D3-Zufuhr während der Schwangerschaft zu verringertem Auftreten einer atopischen Dermatitis bei Kleinkindern führte (Miyake et al., 2010).

Chiu et al. konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Risiko einer atopischen Dermatitis und einer Vitamin-D3-Insuffizienz finden (Chiu et al., 2013). Von Back et al. wurde sogar eine zusätzliche Vitamin-D3-Supplementation mit einem höheren Risiko für ein Ekzem mit 6 Jahren postuliert (Back et al., 2009). So soll auch ein erhöhter Vitamin-D3-Wert über 30 ng/ml, die Prävalenz von einer atopischen Dermatitis im Kleinkindalter erhöhen (Gale et al., 2007). Heimbeck et al. fanden ein vermindertes Risiko für ein atopisches Ekzem, wenn niedrige Vitamin-D3-Werte vorlagen (Heimbeck, Wjst & Apfelbacher, 2013).

Hinsichtlich des Risikos von Nahrungsmittelallergien wurden ebenfalls gegensätzliche Ergebnisse deutlich. Während Allen et al. den Kindern mit insuffizienten Vitamin-D3-Werten ein höheres Risiko für Nahrungsmittelallergien zu sprachen (Allen et al., 2013), fanden Weisse et al. 2013, dass zu hohe Vitamin-D3-Supplementation in der Schwangerschaft eher zu dem Auftreten einer Nahrungsmittelallergie führte (Weisse et al., 2012). Dies wurde in einer epidemiologischen Studie von Liu et al. bestätigt (Liu et al., 2011).

2 ZIEL

Das primäre Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen Vitamin-D3-Werten im Serum bei Kindern einer Hochrisiko-Geburtskohorte und dem Auftreten der atopischen Krankheiten Asthma bronchiale, allergische Rhinokonjunktivitis und atopische Dermatitis zu analysieren.

Dafür wurden die Daten einer monozentrischen, placebo-kontrollierten, doppelblinden Kohortenstudie (*PAPS* Studie) in Berlin herangezogen. In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse der *PAPS* Follow-up-Erhebung mit einem Probandenanteil von 402 Studienteilnehmern im Alter von 6-13 Jahren, die im Zeitraum von 2013 bis 2014 erhoben wurden, dargestellt.

Zu den sekundären Zielsetzungen gehörte, das Auftreten atopischer Erkrankungen im Schulalter in Abhängigkeit von der Intervention im ersten Lebensjahr, die die placebokontrollierte Anwendung von Pro-Symbioflor® betraf, darzustellen und eine Assoziation mit den Vitamin-D3-Spiegeln in den verschiedenen Behandlungsgruppen zu untersuchen. Angemerkt werden muss, dass im ersten Teil der *PAPS* Studie der primäre Endpunkt der Intervention negativ war, es konnte also kein Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe hinsichtlich der Entstehung einer atopischen Dermatitis im ersten Lebensjahr beobachtet werden (Lau et al., 2012). Zudem wurde in dieser Arbeit nach einer Differenz der Vitamin-D3-Werten zwischen den Geschlechtern und in Abhängigkeit von der Jahreszeit geschaut.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 STUDIENDESIGN

Die in dieser Arbeit dargestellte Studie über den Zusammenhang des Vitamin-D3-Spiegels und dem Auftreten von atopischen Atemwegserkrankungen ist Teil der *PAPS* Studie. *PAPS* steht für „Prophylaxe atopischer und allergischer Manifestationen und Aktivierung bzw. Modulation körpereigener Abwehrkräfte durch Pro-Symbioflor® bei Säuglingen mit atopisch vorbelasteten Eltern“.

Es handelt sich um eine monozentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde prospektive Kohortenstudie, deren primärer Endpunkt im ersten Studienteil die Entwicklung der atopischen Dermatitis im ersten Lebensjahr war. Die Studie wurde unter **ISRCTN60475069** registriert.

Sekundäre Endpunkte sind die Entwicklung von Asthma bronchiale, allergischer Rhinokonjunktivitis und jenseits des ersten Lebensjahr auftretende atopische Dermatitis im Studienzeitraum. In der *PAPS*-Kohorte wird versucht Risikofaktoren und protektive Faktoren für diese Erkrankungen zu identifizieren. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt. Sponsoren sind der Hersteller des Prüfpräparates, die SymbioPharm GmbH und die Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung (BLE, 2815 ERA05E).

Im Zeitraum von Mai 2002 bis September 2007 wurden 606 gesunde Säuglinge in die *PAPS* Studie an der Charité Klinik für pädiatrische Pneumologie und Immunologie eingeschlossen. Eine atopische Erkrankung musste mindestens bei einem Elternteil aller Studienteilnehmer vorliegen. Unter Atopie wurde die atopische Dermatitis, Asthma bronchiale und die allergische Rhinokonjunktivitis zusammengefasst. Eine schriftliche Einwilligungserklärung der Eltern bzw. gesetzlichen Vertreter musste vorliegen und die Säuglinge mussten bei Einschluss gesunde Reifgeborene sein und durften keine Antibiotika perinatal erhalten haben. Außer der täglichen Gabe von Vitamin-D3 und/oder Fluor sollten keine Medikamente eingenommen werden.

Die Säuglinge erhielten ein Bakterienlysat aus hitze-inaktiviertem gram-negativem *E.coli* Symbio und grampositivem *E.faecalis* Symbio (Pro-Symbioflor®) oder Placebo von der 5.

Lebenswoche bis zum einschließlich 7. Lebensmonat. Dieses Bakterienlysate wird bei funktionellen Störungen des Magen-Darm-Traktes und bei Reizdarmsyndrom bei Erwachsenen als Immunstimulanz verschrieben. Die Studie diente der erweiterten Zulassung zur primären Prävention der atopischen Dermatitis in einer Risikopopulation.

Nach der Behandlungsphase erfolgten bis zum dritten Lebensjahr regelmäßige Vorstellungen, um den potentiellen Effekt der Behandlung mit Pro-Symbioflor® in Hinblick auf die Entwicklung atopischer Erkrankungen, insbesondere der atopischen Dermatitis, zu detektieren. Es wurden keine Unterschiede hinsichtlich der Entwicklung einer atopischen Dermatitis der Verum Gruppe im Vergleich zur Placebo Gruppe gefunden. Nur in der Gruppe der Kinder, deren Vater an einer atopischen Rhinitis litt, wurde ein statistisch protektiver Effekt der Verabreichung des Bakterienlysates herausgefunden, allerdings handelt es sich um eine posthoc Analyse, für die die Studie ursprünglich nicht konzipiert und gepowert war. Eine umfassende Darstellung des ersten Teils der *PAPS* Studie und ihrer Ergebnisse wurde von Lau et al. veröffentlicht (Lau et al., 2012).

Im Rahmen des hier diskutierten Follow-ups der *PAPS* Studie wurden von 2014 bis 2015 alle Studienteilnehmer erneut eingeladen. 402 der anfänglichen 606 Studienteilnehmer, die mittlerweile ein Alter von 6-13 Jahren erreicht hatten, konnten rekrutiert werden und in Bezug auf die Diagnose Asthma bronchiale, allergische Rhinokonjunktivitis und atopische Dermatitis untersucht werden. Wieder wurde die Einwilligung der Eltern eingeholt. Es erfolgte eine Vorstellung im allergologischen Studien-Zentrum der Charité. Falls der Proband Medikamente zur Therapie eines Asthmas bronchiale oder einer allergischen Rhinokonjunktivitis einnahm, wurden die Eltern gebeten, dieses am Tag der Vorstellung nicht zu verabreichen, um einen Hauttest und eine Lungenfunktionsuntersuchung durchführen zu können. Grundlegende Parameter wie Geburtsdatum, Geschlecht und Atopiestatus der Eltern waren bereits zum Beginn der *PAPS* Studie erhoben worden. Ein Ethikvotum der Charité Ethikkommission liegt vor.

3.2 STUDIENPARAMETER

3.2.1 ABLAUF UND UNTERSUCHUNG DER STUDIENVISITE

Zur Beurteilung, ob eine atopische Erkrankung vorliegt, wurde neben einer anamnestischen Erhebung bezüglich allergischer Symptome und Medikamenteneinnahme von den Eltern ein Fragebogen ausgefüllt. Zusätzlich zu Fragen zur Atopie wurden hier Fragen bezüglich anderer Erkrankungen wie z.B. Infektionen, atopischer Erkrankungen in der Familie, zur häuslichen Umgebung, zur Ernährung und zu Lebensgewohnheiten gestellt.

Der Fragebogen ist in Einklang mit der Methodik der Internationalen Study on Asthma und Atopy in Childhood (ISAAC) (Asher et al., 1995) und der MAS Studie (Multizentrische Allergiestudie) (Lau et al., 2002) erstellt worden. Die Eingabe erfolgte mit einer eigens für diesen Zweck erstellten Microsoft ACCESS-Datenbank.

Nachstehend ein Auszug aus dem für unsere Auswertung wichtigen Teil des Fragebogens zur Diagnosedefinition.

Tabelle 4: Elternfragebogen

Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten nachts einen trockenen Husten, ohne dass es eine Erkältung mit Fieber oder Schnupfen hatte?
Hat Ihr Kind in den letzten 12 Monaten oft gleich nach dem Aufwachen gehustet?
Hatte Ihr Kind irgendwann einmal bei Atem pfeifende oder keuchende Geräusche im Brustkorb?
Hatte ihr Kind irgendwann einmal Anfälle von Kurzatmigkeit oder Atemnot? Ist Ihr Kind davon aufgewacht?
Hatte Ihr Kind irgendwann einmal Asthma?
Wurde bei Ihrem Kind irgendwann einmal ein Asthma von einem Arzt festgestellt? Wurde es deshalb ärztlich behandelt?
Hatte Ihr Kind irgendwann einmal Niesanfälle oder eine laufende, verstopfte oder juckende Nase, obwohl es nicht erkältet war?
Hatte ihr Kind in den letzten zwölf Monaten gleichzeitig mit diesen Nasenbeschwerden juckende oder tränende Augen?
Hatte Ihr Kind irgendwann einmal Heuschnupfen oder allergische Rhinitis? Wurde es von einem Arzt festgestellt?
Hatte Ihr Kind irgendwann einmal einen juckenden Hautausschlag, der stärker oder schwächer über mindestens 6 Monate auftrat?
Trat dieser juckende Hautausschlag bei Ihrem Kind irgendwann einmal an einer der folgenden Körperstellen auf: Ellenbeugen oder Kniekehlen, Hand- oder Fußgelenke, im Gesicht oder Hals?

Hatte Ihr Kind irgendwann einmal Neurodermitis?

Wurde Ihr Kind in den letzten 12 Monaten wegen Neurodermitis behandelt?

Die Probanden wurden hinsichtlich ihres Gesundheitszustandes einer klinischen Untersuchung unterzogen. Zusätzlich wurden die Körpergröße und das Körpergewicht bestimmt. Falls anamnestisch oder in der klinischen Untersuchung ein Asthma bronchiale eruiert werden konnte, wurde der Asthma Control Test (ACT) durchgeführt (Banasiak, 2018; Nathan et al., 2004)

Im Weiteren wurde eine Lungenfunktionsuntersuchung mittels Spirometrie durchgeführt. Die so erlangten Daten wurden anhand des Computerprogramms Jaeger-Spiro in einer Fluss-Volumen-Kurve dargestellt. Zudem wurde ein Bronchospasmodysetest mit Salbutamol Inhalationsspray (zwei Hübe=200 microgramm) gemacht.

Außerdem wurde ein Allergie-Prick- Test durchgeführt. Die Positivkontrolle erfolgte mit Histaminhydrochlorid, eine Negativkontrolle mit NaCl 0,9%. Folgende Allergene der Firma ALK (ALK- Abelló Arzneimittel GmbH, Griegstraße 75, Haus 25, D- 22763 Hamburg) wurden getestet:

Tabelle 5: getestete Allergene mittels Allergie-Prick Test (ALK)

Gräserpollen	Birkenpollen	Beifußpollen	Hausstaubmilben
Katzenhaare	Hundehaare	Erdnuss	Alternaria

Eine Stuhlprobe wurde von den Studienteilnehmern mitgebracht. Diese wurde dann bei -80° C eingefroren und zeitnah nach Maastricht zu John Penders (Nutrim Nutrition and Toxicology Research Institut Maastricht, Niederlande) verschickt. Dort wurde mit molekularbiologischen Methoden das Mikrobiom des Stuhls bestimmt und die Zusammensetzung der Zeitpunkte 3 und 7 Monate sowie Schulalter wurde hinsichtlich Frequenz bestimmter Erreger und

Diversität miteinander verglichen (Penders et al., 2013; Galazzo et al., 2020). Für die hier besprochenen Ergebnisse haben die Stuhlprobendaten keine Relevanz.

3.2.2 AUSWERTUNG DER BLUTUNTERSUCHUNGEN

Im letzten Schritt der Studiervisite wurde den Probanden Blut abgenommen. Hier wurde ein Allergietest (Messung spezifisches IgE mit dem CAP-System Thermofisher) und genetische Untersuchungen durchgeführt sowie der Vitamin-D3-Status im Serum mittels eines Chemilumineszenz-Immunoassays ermittelt (Labor Berlin). Ergebnisse der genetischen Untersuchungen werden in dieser Arbeit nicht erwähnt.

3.2.2.1 CHEMILUMINESZENZ IMMUNOASSAY

Mittels Chemilumineszenz Immunoassay wurde der 25-Hydroxy-Vitamin-D3, oder 25(OH)D3-Status ermittelt. Hierbei wurde das Vitamin-D-bindende Protein zuerst denaturiert und anschließend neutralisiert. Ein mit Acridin markierter, Anti-25(OH)-D3 Antikörper wurde zugesetzt und inkubiert. Anschließend wurden 25(OH)-bindende Magnetpartikel hinzugefügt und nochmals inkubiert, die Partikel wurden durch einen Magneten immobilisiert. Anhand einer Waschung wurden ungebundene Analyten entfernt, anschließend wurden Triggerreagenzien beigemischt. Für die Messung wurde der Reaktionsmix auf eine Messzelle aufgetragen und die chemilumineszente Emission anhand eines Photomultipliers gemessen. Ergebnisse wurden anhand einer Kalibrationskurve bestimmt und die Vitamin-D3-Status Definition nach der ESPGHAN verwendet.

Tabelle 6: Vitamin-D3-Status Definition nach ESPGHAN (Braegger et al., 2013)

25(OH)-D3 Konzentration [ng/ml]	Klassifizierung	
≥20	ausreichende Vitamin-D3-Konzentration	
19,9-10	Vitamin-D3-Mangel	Nicht ausreichend
9,9-0	Schwerwiegender Vitamin-D3-Mangel	

Die gemessene Lichtemission ist der Konzentration des 25(OH)-D3s umgekehrt proportional.

3.2.2.2 MESSUNG VON SPEZIFISCHEM IGE MIT DEM CAP-SYSTEM

Der CAP (Carrier Polymer System) detektiert allergenspezifische IgE (sIgE) Antikörper im Serum. Kleinste Mengen des Allergens werden an eine Festphase, einen Zelloseschwamm, gebunden und das Patientenserum hinzugefügt. Die allergenspezifischen Antikörper binden dann an das fixierte Allergen. Die gebundenen IgE Antikörper werden schließlich durch fluoreszenzmarkierte Anti-IgE Antikörper detektiert. Die Quantifizierung von sIgE erfolgt in Kilounits pro Milliliter (kU/ml) und wird in verschiedene Stärkegrade unterteilt (CAP- Klasse 0-6).

Tabelle 7: CAP Klassen (Weigl, 2017)

CAP- Klasse	spez. IgE (kU/ml)	
0	< 0,35	Negativ
1	0,35- 0,7	grenzwertig positiv
2	0,7-3,5	schwach positiv
3	3,5- 17,5	positiv
4	17,5- 50	Stark positiv
5	50- 100	Sehr stark positiv
6	> 100	Sehr stark positiv

3.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die Messwerte der Zielgrößen wurden anhand deskriptiver Statistiken beschrieben.

Dabei wurden für stetige Variablen Mittelwerte und Standardabweichung sowie Mediane, Minima und Maxima als Streuungsmaße berechnet.

Absolute und relative Häufigkeiten wurden für die Darstellung kategorialer Variablen genutzt.

Um Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung zwischen den Gruppen zu erstellen, wurde der Chi-Quadrat-Test eingesetzt. Ebenso wurde die Verteilung anhand der Mittelwerte mittels T-Test geprüft. Homogenität der Varianzen der einzelnen Gruppen wurde über den Levene-Test festgestellt.

Das Signifikanzniveau aller Analysen wurde auf 5% festgelegt. Die Auswertung erfolgte mittels des Programmpakets IBM SPSS 25 (Superior Performing Statistical Software).

Deskriptive Darstellungen erfolgten für die Altersverteilung der untersuchten Kinder, die Prävalenz der drei atopischen Erkrankungen Asthma bronchiale, allergische Rhinokonjunktivitis und atopische Dermatitis und die Verteilung der Vitamin-D3-Spiegel. Hierfür erfolgte auch die Subgruppeneinteilung nach Geschlecht und Behandlungsgruppe (Verum (Behandlung mit Pro-Symbioflor®) /Placebo im ersten Lebensjahr). Die Zuordnung zu den Gruppen Verum und Placebo erfolgte im Rahmen der in der ersten Phase der *PAPS* Studie durchgeführten Intervention (Lebensalter 5 Wochen bis 7 Monate) durch Randomisierung. Weitere Variablen für die statistische Untersuchung und Einteilung in Subgruppen waren Atopiestatus der Eltern (einfach versus doppelt positive Familienanamnese für Atopie).

Der Vitamin-D3-Spiegel wurde analog zur ESPGHAN-Definition in die Kategorien „ausreichend“ (≥ 20 ng/ml) und „nicht ausreichend“ (<20 ng/ml) (siehe Tabelle 6) eingeteilt und dessen Verteilung (Median, Minima und Maxima) ausgewertet. Zudem wurde der Zeitpunkt der Vitamin-D3-Messung, auch hinsichtlich der Erkrankung Asthma bronchiale, allergische Rhinokonjunktivitis und atopische Dermatitis, als Haupteinfluss-Variable berücksichtigt und dargestellt.

Anhand von Kreuztabellen wurde stratifiziert nach der Intervention in der *PAPS* Phase I (Verum/Placebo) und Geschlecht (Jungen/Mädchen) sowie der Erkrankungen Asthma bronchiale/ kein Asthma bronchiale, allergische Rhinokonjunktivitis/ keine allergische Rhinokonjunktivitis, atopische Dermatitis/ keine atopische Dermatitis und in Bezug zum Vitamin-D3-Spiegel (kategorisiert ≥ 20 ng/ml / <20 ng/ml) gesetzt.

Bei Betrachtung des Vitamin-D3-Spiegels wurden auch die jahreszeitlichen Spiegelschwankungen (Sommer/Winter) berücksichtigt. Hier erfolgte eine Gegenüberstellung

des Vitamin-D3-Status mit der Gruppe der Probanden, die nicht unter einer Atopie leiden und einer der Gruppen mit atopischer Erkrankung in Kreuztabellen. Die Überprüfung der Unterschiedsverteilung fand wieder anhand des Chi-Quadrat-Tests und T-Tests statt. Anschließend wurden die Studienteilnehmer, die unter einer oder mehreren atopischen Erkrankungen leiden, zusammengefasst und deren Vitamin-D3-Spiegel im Sommer und im Winter verglichen.

3.4 DIAGNOSEKRITERIEN

Es wurde eine atopische Dermatitis anhand der Kriterien nach Hanifi und Rajka diagnostiziert. Entweder berichteten die Eltern von einer ärztlichen Diagnosesicherung oder es traten die typischen Symptome einer atopischen Dermatitis (Beugeneckzem oder andere typische Lokalisation, Juckreiz, Trockenheit), die über sechs Wochen in den letzten zwölf Monaten bestanden, auf. Eine allergische Rhinitis wurde definiert, wenn die Eltern vermehrtes Niesen und eine juckende, laufende oder verstopfte Nase ohne einen begleitenden Schnupfen in den letzten zwölf Monaten bejahten. Bei den Studienteilnehmern lag ein Asthma bronchiale vor, wenn von einem Arzt, die Diagnose in den letzten zwölf Monaten gestellt wurde oder asthmatische Symptome wie Atemnot, „wheezing“ oder nächtliches Aufwachen durch „wheezing“ oder Atemnot auftraten (Rossberg, S. et al., 2020).

4 ERGEBNISSE

4.1 CHARAKTERISTIKA DER STUDIENPOPULATION

Der Teil 1 der *PAPS* Studie umfasste 606 Säuglinge, die im Alter von 5 Wochen rekrutiert wurden. 402 Studienteilnehmer (66,3 %) dieser Studienpopulation konnten für das *PAPS* Follow-up eingeschlossen werden. Insgesamt wurde der Vitamin-D3-Spiegel bei 283 Kindern gemessen. Das jetzt erreichte Alter der Probanden lag zwischen 6 und 13 Jahre (siehe Tabelle 8). Es konnten 192 weibliche Probanden und 210 männliche Probanden in das *PAPS* Follow-up eingeschlossen werden (Tabelle 8).

Tabelle 8: Alters- und Geschlechtsverteilung in der Studienpopulation

Alter	Anzahl	%
6	1	0,2
7	40	9,9
8	102	25,3
9	90	22,3
10	68	16,9
11	58	14,4
12	42	10,4
13	1	0,2
Gesamt	402	100
Weiblich	192	47,8
Männlich	210	52,2

49,6% der Studienpopulation erhielt Pro-Symbioflor®, 50,4% das Placebopräparat. 50% der Kinder zeigten eine genetische Vorbelastung durch beide Elternteile. Bei 24,9% der Probanden besteht eine maternale atopische Heredität, bei 24,6% der Probanden eine paternale atopische Heredität.

4.2 VERTEILUNG DER ATOPISCHEN ERKRANKUNGEN IN DER STUDIENPOPULATION

Es konnten 31 Kinder mit einem Asthma bronchiale (7,7%) ermittelt werden, 147 Kinder leiden an einer allergischen Rhinokonjunktivitis (36,6%) und 43 Kinder an einer atopischen Dermatitis (10,7%).

4.2.1 VERTEILUNG DER ATOPISCHEN ERKRANKUNGEN NACH GESCHLECHT

Tabelle 9: Verteilung der atopischen Erkrankungen nach Geschlecht

	Asthma bronchiale	allergische Rhinokonjunktivitis	atopische Dermatitis	Total
Jungen	22 (10,5%)	91 (43,3%)	25 (11,9%)	210
Mädchen	9 (4,7%)	56 (29,2%)	18 (9,4%)	194

Bei der Verteilung der atopischen Erkrankungen zeigten sich sowohl beim Asthma bronchiale (Chi Quadrat Test $p = 0,030$) als auch bei der allergischen Rhinokonjunktivitis (Chi Quadrat Test $p = 0,003$) eine Signifikanz (siehe Tabelle 9). **Die männlichen Probanden hatten ein höheres Risiko, ein Asthma bronchiale und eine allergische Rhinokonjunktivitis zu entwickeln.** Dagegen stellten sich bei der Geschlechterverteilung bezüglich der atopischen Dermatitis keine signifikanten Unterschiede dar (Chi Quadrat Test $p = 0,412$) (Tabelle 9).

4.2.2 PRÄVALENZ ATOPISCHER ERKRANKUNGEN NACH INTERVENTIONSGRUPPE

Um eine Differenz hinsichtlich der Prävalenz atopischer Erkrankungen nach Interventionsgruppen zu ermitteln, wurden Asthma bronchiale und allergische Rhinokonjunktivitis getrennt für die Gruppen Verum (Behandlung mit Pro-Symbioflor® in der ersten Phase der PAPS Studie) und Placebo nach den Krankheitsbildern dargestellt.

4.2.2.1 DIAGNOSE ASTHMA BRONCHIALE NACH GRUPPE VERUM / PLACEBO

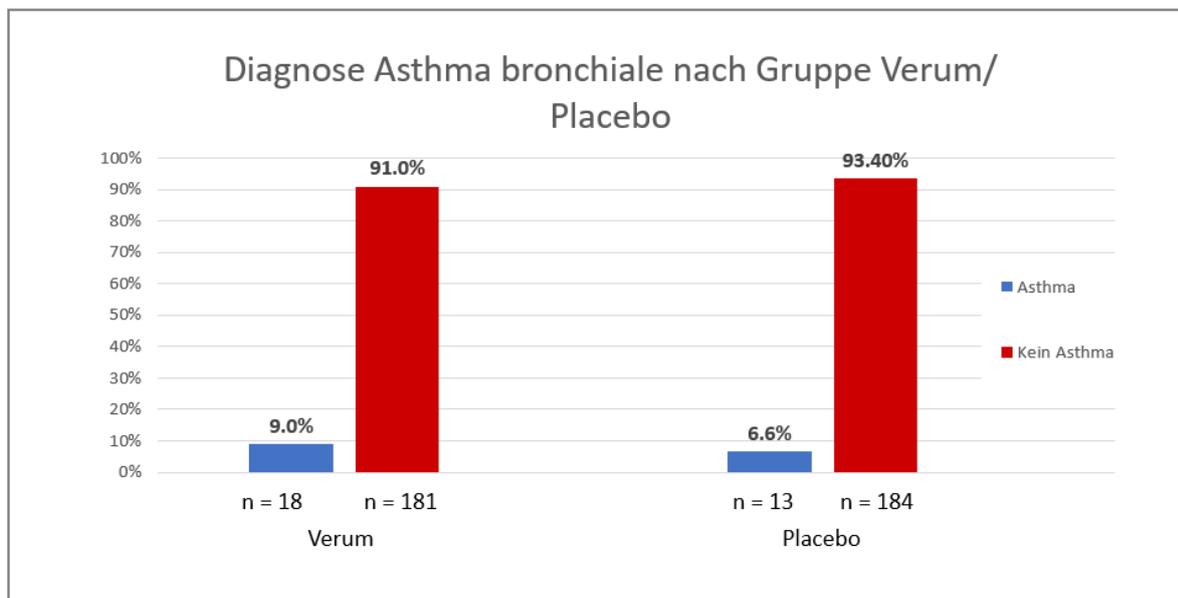


Abbildung 6: Asthma bronchiale Diagnose im Schulalter nach frühkindlicher Interventionsgruppe Verum (Behandlung mit Pro-Symbioflor®)/ Placebo aus der ersten Phase der PAPS Studie.

Verum (n=18) und Placebo Gruppe (n=13) zeigten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Diagnose Asthma bronchiale (Chi-Quadrat Test $p=0,365$) (Abbildung 6).

4.2.2.2 DIAGNOSE ALLERGISCHE RHINOKONJUNKTIVITIS NACH GRUPPE VERUM/ PLACEBO

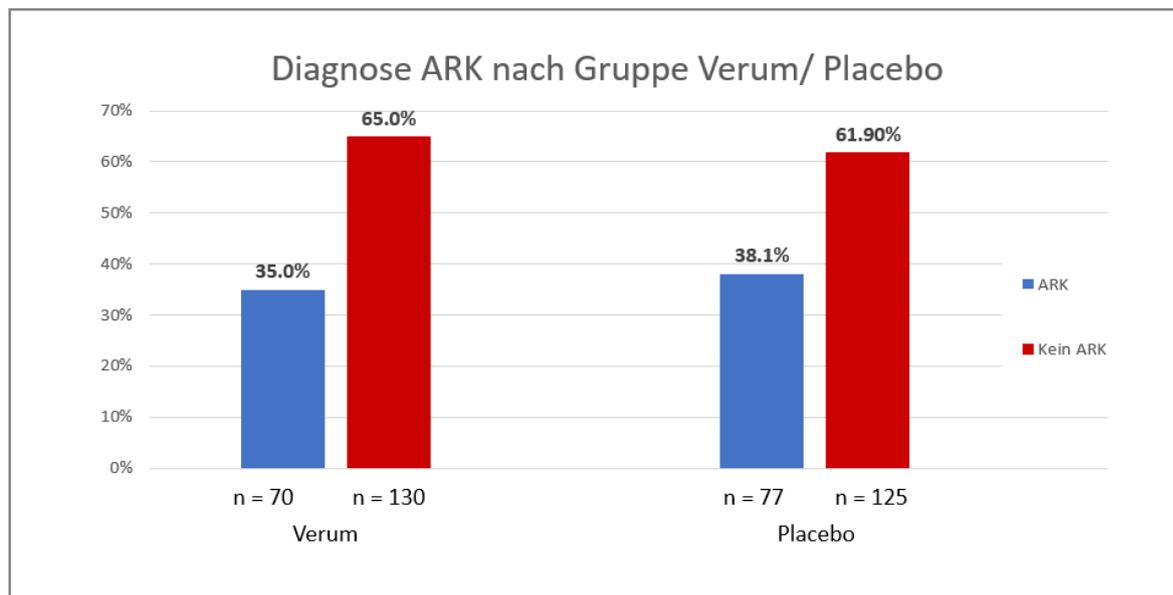


Abbildung 7: allergische Rhinokonjunktivitis Diagnose im Schulalter nach frühkindlicher Interventionsgruppe Verum (Behandlung mit Pro-Symbioflor®/ Placebo aus der ersten Phase der PAPS Studie.) Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Interventionsgruppen in Bezug auf die allergische Rhinokonjunktivitis. (Chi-Quadrat $p=0,516$).

Etwas mehr als ein Drittel der Studienteilnehmer hatte im Schulalter eine allergische Rhinokonjunktivitis entwickelt. Dabei gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen der Kinder, die in den ersten 2 Lebensjahren in unterschiedliche Studienarme randomisiert wurden (Abbildung 7).

4.3 VITAMIN-D3-SPIEGEL

Der Vitamin-D3-Spiegel wurde von 283 Kindern im Rahmen der PAPS Follow-up Studie ermittelt.

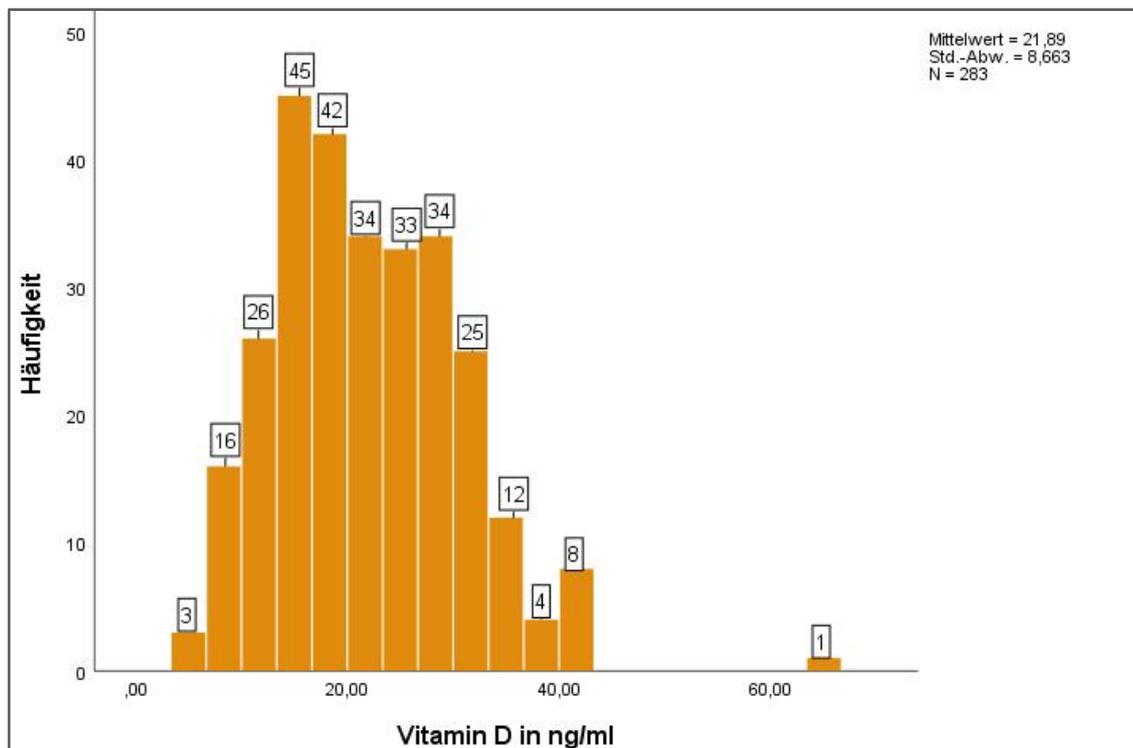


Abbildung 8: Verteilung der Vitamin-D3-Konzentrationen im Serum von 283 Probanden.

Der Mittelwert betrug 21,89 ng/ml, der Median lag bei 21,28 ng/ml und die Standardabweichung bei 8,66. Für den minimalsten Wert wurde 4 ng/ml berechnet, das Maximum lag bei 66,2 ng/ml. Die 25. Perzentile wurde bei 15,24 ng/ml gemessen, die 75. Perzentile bei 27,8%. Insgesamt zeigten 132 (46,6%) Kinder eine Vitamin-D3-Konzentration unterhalb von 20 ng/ml und damit einen unzureichenden Wert (Abbildung 8).

4.3.1 JAHRESZEITENSPEZIFISCHER VITAMIN-D3-SPIEGEL

Der Mittelwert des Vitamin-D3-Spiegels während der Sommerzeit (April-September) lag bei 23,92 ng/ml und wies eine Standardabweichung von 8,80 auf (n=158). In der Winterzeit, von Oktober bis März, wurde ein Vitamin-D3-Spiegel von 19,31 ng/ml mit einer Standardabweichung von 7,79 ermittelt (n=125). Auch wenn der Unterschied eindeutig ist und die Winterwerte im Defizienzbereich liegen, so stellt er keine biologische Relevanz dar, da beide Mittelwerte niedrig sind.

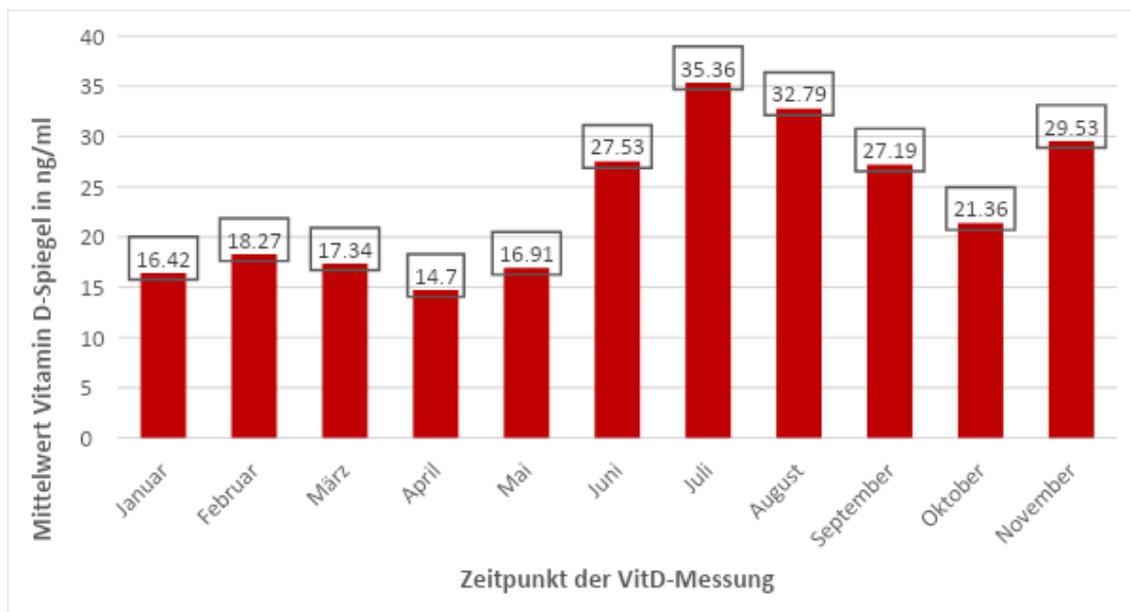


Abbildung 9: Monatsabhängigkeit des Vitamin-D3-Spiegel Mittelwerts. Der Mittelwert des Vitamin-D3-Spiegels in der Sommerzeit lag bei 23,9 ng/ml mit einer Standardabweichung von 8,80 (n=158). Der Mittelwert der Winterzeit hingegen betrug 19,31 ng/ml und zeigte eine Standardabweichung von 7,79 (n=125). Nach einem Abfall des Vitamin-D3-Spiegels im September und Oktober zeigte sich im November wieder ein Anstieg des Vitamin-D3-Spiegels.

Zu Beginn des Jahres zeigte eine Mehrzahl der Probanden einen unzureichenden Vitamin-D3-Spiegel (< 20 ng/ml). Erst zur Jahresmitte im Juni überwog die Probandenanzahl mit ausreichendem Vitamin-D3-Spiegel (≥ 20 ng/ml) im Serum. Auffallend sind für den Monat November hohe Vitamin-D3-Werte (Abbildung 9).

4.3.2 GESCHLECHTSSPEZIFISCHER VITAMIN-D3-SPIEGEL

Um einen geschlechterspezifischen Unterschied des Vitamin-D3-Spiegels zu untersuchen, wurde bei 150 Jungen (71,4%) und 133 Mädchen (69,3 %) der Vitamin-D3-Spiegel im Blut bestimmt. Der Mittelwert der männlichen Probanden betrug 22,34 ng/ml und zeigte eine Standardabweichung von 8,45. Bei den Mädchen ließ sich ein leicht niedrigerer Mittelwert von 21,38 ng/ml mit einer Standardabweichung von 8,90 errechnen. Der Unterschied zwischen Jungen und Mädchen hinsichtlich des Vitamin-D3-Spiegels ergab keine statistische Signifikanz (Levene Test p 0,442, T-Test 0,354) (Abbildung 10).

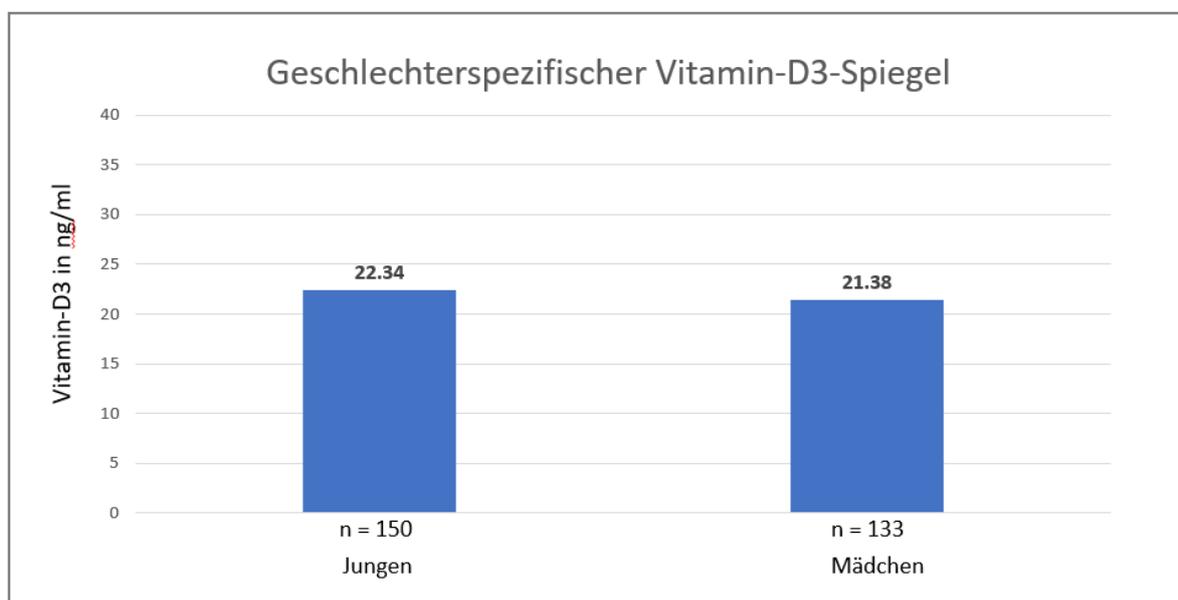


Abbildung 10: Vitamin-D3-Spiegel bei Jungen und Mädchen. Der geschlechtsspezifische Unterschied des Vitamin-D3-Spiegels erwies sich mit 22,34 ng/ml (Jungen) und 21,38 ng/ml (Mädchen) als nicht signifikant.

Zudem wurde bei den Geschlechtern die Vitamin-D3-Spiegel bivariat in ausreichend (≥ 20 ng/ml) und nicht ausreichend (< 20 ng/ml) eingeteilt und diese miteinander verglichen. Hier zeigte sich ebenfalls keine Signifikanz (Chi-Quadrat Test p= 0,82, RR: 1,06, 95% CI 0,66- 1,69).

4.3.3 VITAMIN-D3-SPIEGEL – VERUM (BEHANDLUNG MIT PRO-SYMBIOFLOR® IM SÄUGLINGSALTER) VERSUS PLACEBO-GRUPPE

In der Verum-Gruppe wurde bei 140 Kindern der Vitamin-D3-Spiegel gemessen, in der Placebo Gruppe wurde bei 143 Probanden der Vitamin-D3-Spiegel berechnet. Der Mittelwert betrug bei der Verum Gruppe bei 21,15 ng/ml mit einer Standardabweichung von 7,52 und lag bei der Placebo Gruppe bei 22,61 ng/ml mit einer Standardabweichung von 9,62.

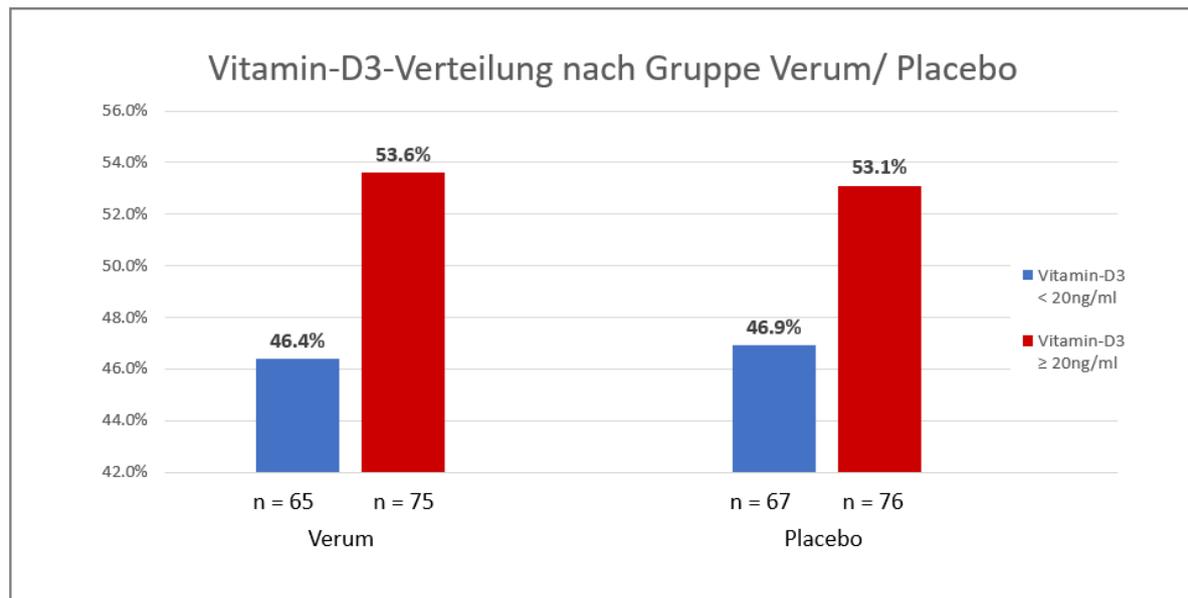


Abbildung 11: Vitamin-D3-Spiegel Verum und Placebo Gruppe.

Insgesamt wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Vitamin-D3-Spiegels beim Vergleich der Verum- und der Placebo-Gruppe gefunden (Chi-Quadrat Test $p = 0,943$) (Abbildung 11).

4.3.4 VITAMIN-D3-SPIEGEL BEI ATOPISCHEN ERKRANKUNGEN

4.3.4.1 VITAMIN-D3-SPIEGEL BEI PROBANDEN MIT ASTHMA BRONCHIALE

Bei 23 Probanden mit Asthma bronchiale konnte der Vitamin-D3-Spiegel bestimmt werden. Der Mittelwert lag bei 22 ng/ml mit einer Standardabweichung von 7,68. Die Probanden ohne Asthma bronchiale (n= 257) zeigten dagegen einen Mittelwert von 21,90 ng/ml mit einer Standardabweichung von 8,75. Es zeigten sich keine Signifikanzen (Levene Test $p= 0,385$, T-Test $p=0,960$) (Abbildung 12).

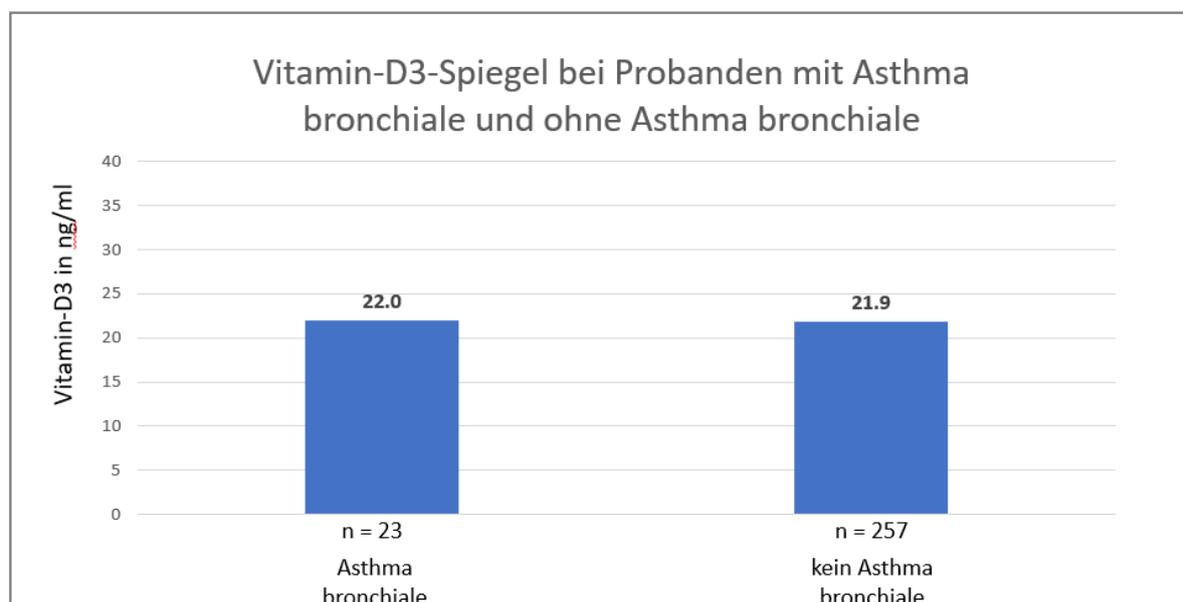


Abbildung 12: Vitamin-D3-Spiegel bei Probanden mit Asthma bronchiale und Probanden ohne Asthma bronchiale.

Vergleicht man die Vitamin-D3-Spiegel der Asthmatiker im Winter und im Sommer, können keine signifikanten Unterschiede gefunden werden (Sommer: Chi-Quadrat Test $p= 0,974$, Winter: Chi-Quadrat Test $p= 0,494$). Im Sommer hatten 8 der 12 Probanden, die an einem Asthma bronchiale leiden, einen ausreichenden Vitamin-D3-Spiegel (≥ 20 ng/ml). Im Winter konnte nur bei 5 von 11 Probanden mit einem Asthma bronchiale ein ausreichender Vitamin-D3-Wert (≥ 20 ng/ml) verzeichnet werden.

Bei den Gesunden zeigte sich ein relativ hoher Abfall des Mittelwertes des Vitamin-D3-Spiegels im Vergleich vom Sommer zum Winter.

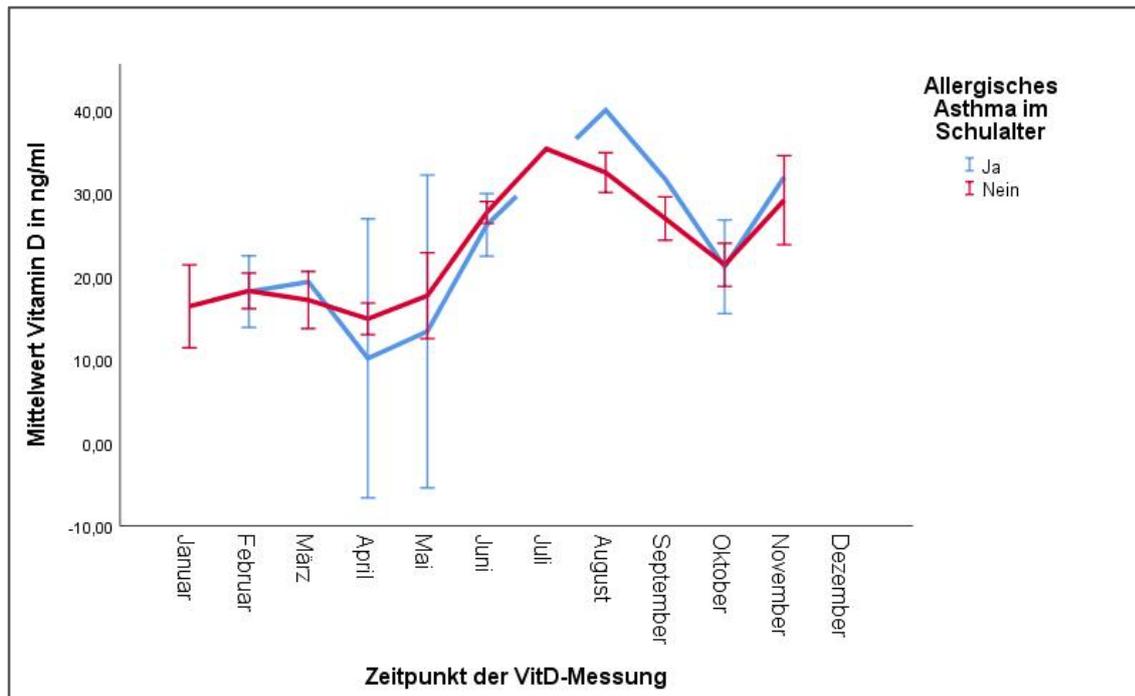


Abbildung 13: Vitamin-D3-Werte bei Probanden mit und ohne Asthma bronchiale im Jahresverlauf.

4.3.4.2 VITAMIN-D3-SPIEGEL BEI PROBANDEN MIT UND OHNE ALLERGISCHE RHINOKONJUNKTIVITIS

Der Vitamin-D3-Spiegel wurde bei 113 Probanden mit einer allergischen Rhinokonjunktivitis gemessen. Der Mittelwert des Vitamin-D3-Spiegels bei den Probanden mit allergischer Rhinokonjunktivitis lag bei 23,14 ng/ml (Standardabweichung 8,85). Der Mittelwert der Probanden ohne allergische Rhinokonjunktivitis konnte bei 21,05 ng/ml (Standardabweichung 8,46) errechnet werden. Hier zeigte sich ein geringfügiger Unterschied zwischen den Kindern mit einer allergischen Rhinokonjunktivitis und ohne eine allergische Rhinokonjunktivitis hinsichtlich des Vitamin-D3-Spiegels. (T- Test 0,047, Levene Test $p=0,311$) (Abbildung 14).

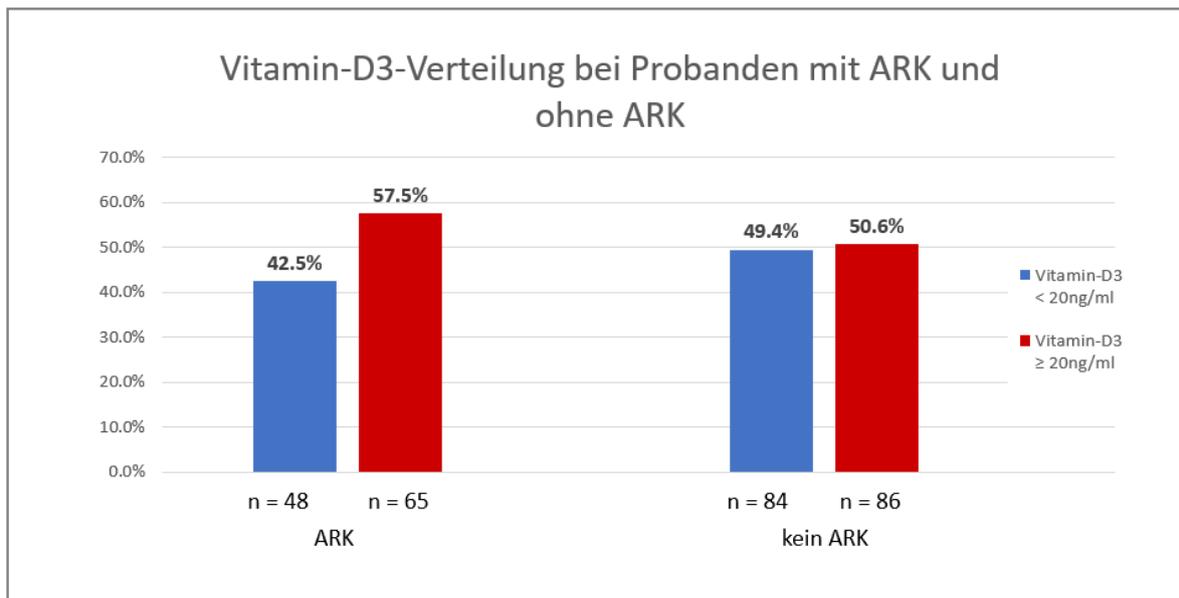


Abbildung 14: Vitamin-D3-Spiegel bei Probanden mit allergischer Rhinokonjunktivitis und ohne allergische Rhinokonjunktivitis.

Vergleicht man die Kinder in Gruppen (ausreichender Vitamin-D3-Spiegel (≥20 ng/ml)/ nicht ausreichender Vitamin-D3-Spiegel (<20 ng/ml) zeigte sich kein Unterschied (Chi-Quadrat Test $p=0,250$) (Abbildung 14).

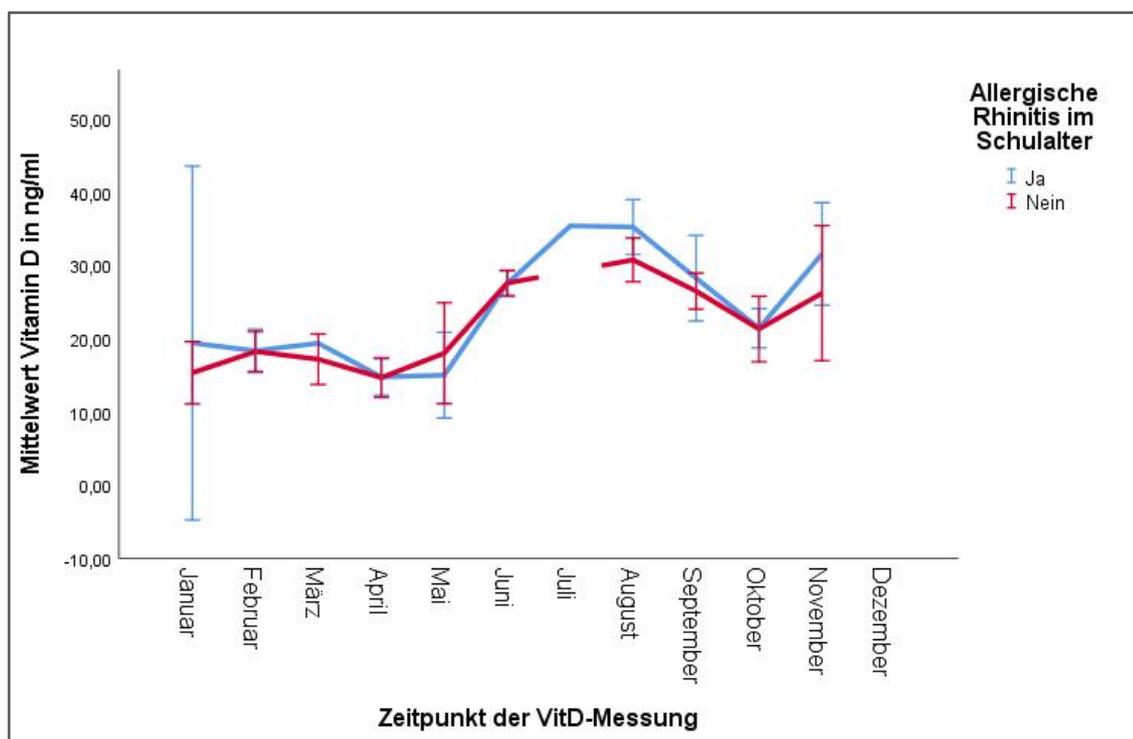


Abbildung 15: Vitamin-D3-Werte bei Probanden mit und ohne allergische Rhinokonjunktivitis im Jahresverlauf.

Im Winter und im Sommer lässt sich bei den Probanden mit einer allergischen Rhinokonjunktivitis kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Vitamin-D3-Spiegels im Vergleich zu den Probanden ohne allergische Rhinokonjunktivitis nachweisen.

Der Mittelwert bei den Erkrankten (n=48) betrug im Winter 20,84 ng/ml mit einer Standardabweichung von 7,8. Bei den Probanden ohne allergische Rhinokonjunktivitis (n= 77) wurde ein Mittelwert von 18,36 ng/ml mit einer Standardabweichung von 7,69 erreicht (Levene Test p 0,334, T-test p=0,084) (Abbildung 15).

Bei den Probanden ohne allergische Rhinokonjunktivitis (n=93) wurde im Sommer ein Mittelwert von 23,28 ng/ml mit einer Standardabweichung von 8,46 ermittelt, bei den Erkrankten (n=77) ein Mittelwert von 24,84 ng/ml. (Levene Test p= 0,516, T- Test p= 0,276) festgestellt (Abbildung 15).

4.3.4.3 VITAMIN-D3-SPIEGEL BEI PROBANDEN MIT ATOPISCHER DERMATITIS

Der Vitamin-D3-Spiegel zeigte bei den Probanden mit atopischer Dermatitis (n= 35) im Vergleich mit den Probanden, die keine atopische Dermatitis hatten, (n= 248) kaum Unterschiede. Der Mittelwert lag bei den erkrankten Probanden bei 22,76 ng/ml (Standardabweichung 7,64) und bei den Probanden ohne atopische Dermatitis bei 21,76 ng/ml mit einer Standardabweichung von 8,80. Hier war keine Signifikanz zu verzeichnen (Levene Test p= 0,319, T-test p= 0,524).

Hinsichtlich der atopischen Dermatitis und der Verteilung des Vitamin-D3-Spiegels im Sommer und im Winter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Der Mittelwert des Vitamin-D3-Spiegels bei den Probanden mit einer atopischen Dermatitis konnte im Sommer (n=19) bei 24,73 ng/ml mit einer Standardabweichung von 8,44 und im Winter (n= 16) bei 20,43 ng/ml mit einer Standardabweichung von 6,03 ermittelt werden. Bei den Probanden ohne atopische Dermatitis lag der Mittelwert des Vitamin-D3-Spiegels im Sommer (n= 139) bei 23,81 ng/ml mit einer Standardabweichung von 8,87 und im Winter (n= 109) bei 19,15 ng/ml mit einer Standardabweichung von 8,03 (Sommer: Levene Test p= 0,541, T-Test p= 0,672, Winter: Levene Test p= 0,863, T- Test p= 0,542).

4.3.4.4 VITAMIN-D3-SPIEGEL – PROBANDEN OHNE ALLERGISCHE RHINOKONJUNKTIVITIS ODER ASTHMA BRONCHIALE VERSUS PROBANDEN MIT ALLERGISCHER RHINOKONJUNKTIVITIS ODER ASTHMA BRONCHIALE

Insgesamt konnte bei 117 Probanden mit einer allergischen Rhinokonjunktivitis oder einem Asthma bronchiale der Vitamin-D3-Spiegel errechnet werden. Der Mittelwert der Probanden mit einer der beiden atopischen Erkrankungen lag bei 23,08 ng/ml mit einer Standardabweichung von 8,73. Dagegen betrug der Mittelwert bei den Probanden ohne Asthma bronchiale und ohne allergische Rhinokonjunktivitis (n= 166) bei 21,05 ng/ml mit einer Standardabweichung von 8,54. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten der beiden Gruppen gefunden (Levene Test $p= 0,497$, T- test $p=0,052$). Der Vergleich der beiden Gruppen „Vitamin-D3-Spiegel ausreichend“ und „Vitamin-D3-Spiegel nicht ausreichend“ zeigte ebenfalls keine Signifikanz (Chi-Quadrat Test $p= 0,178$).

4.3.4.5 VITAMIN-D3-SPIEGEL – GESUNDE PROBANDEN UND PROBANDEN MIT ASTHMA BRONCHIALE, ALLERGISCHER RHINOKONJUNKTIVITIS ODER ATOPISCHER DERMATITIS

Der Mittelwert des Vitamin-D3-Spiegels bei den Patienten mit einer atopischen Erkrankung (n= 131) betrug 22,87 ng/ml mit einer Standardabweichung von 8,59. Der Mittelwert des Vitamin-D3-Spiegels bei den Gesunden (n= 152) wurde mit 21,04 ng/ml mit einer Standardabweichung von 8,66 ermittelt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen gefunden werden, sowohl im Vergleich atopische Erkrankung ja/nein als auch im Vergleich atopische Erkrankung/ Vitamin-D3-Spiegel ausreichend/ nicht ausreichend (Levene Test $p= 0,649$, T- Test $p= 0,075$; Chi-Quadrat Test $p= 0,223$)

5 DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit basiert auf Auswertungen der longitudinalen *PAPS* Follow up Studie. Bei ihr handelt es sich um eine monozentrische Kohortenstudie, die initial zwar randomisiert, placebo-kontrolliert und doppelblind angelegt war, jedoch bezüglich der Intervention (Pro-Symbioflor®) im Säuglingsalter keinen Einfluss auf die Entstehung von Allergien im späteren Kindesalter zeigte und daher als prospektive Beobachtungsstudie fortgeführt wurde. Insgesamt konnten in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Vitamin-D3-Spiegels bei Kindern mit Asthma bronchiale, allergischer Rhinokonjunktivitis und atopischer Dermatitis und Nicht-Betroffenen gefunden werden. Betrachtet man die Geschlechterverteilung und vergleicht man die Gruppe, die im Säuglingsalter mit Pro-Symbioflor® behandelt wurden, mit der, die nur ein Placebo erhielt, stellten sich hier ebenfalls keine Unterschiede dar.

Mit dem wachsenden Interesse an Vitamin-D3 als Immunmodulator wurde in vielen Studien der letzten Jahre auch ein Zusammenhang zwischen einem Vitamin-D3-Mangel und dem Anstieg von atopischen Erkrankungen vermutet (Camargo et al., 2007; Kim et al., 2016). In den Studien fällt auf, dass die Definition „Vitamin-D3-Mangel“ variiert und auch die Variabilität der Vitamin-D3-Versorgung über das Jahr oft nicht berücksichtigt wurde. Dies könnte zu den kontroversen Ergebnissen beigetragen haben. Bemerkenswert ist aber, dass es hinsichtlich nicht übertragbarer Erkrankungen mit immunologischer Dysregulation bei Überwiegen von entweder T1-Immunantworten (Autoimmunität) als auch T2-Immunantworten (Allergie, Atopie) einen gewissen Gradienten in Abhängigkeit der Sonnenbestrahlung zu geben scheint (Alfredsson et al., 2020). Mit der Erkenntnis, dass Vitamin-D3 die Aktivierung von regulatoriven T- Zellen vermittelt, die Produktion von regulatorischen Zytokinen anstößt und B- Lymphozyten herunterreguliert, die für die Produktion von IgE verantwortlich sind, wurde dieser Verdacht erhärtet, dass Vitamin-D3 eine Rolle bei der Immunregulation spielt (Hartmann et al., 2011; Muehleisen & Gallo, 2013, Bozzetto et al., 2012). Die Forschung fokussierte sich in der Vergangenheit vorrangig auf die Assoziation von Vitamin-D3-Defizienz und der Entwicklung von Asthma bronchiale (Bountouvi, Douros, & Papadopoulou, 2017; Della Giustina et al., 2014; Esfandiar et al., 2016;

Kavitha et al., 2017; Riverin, Maguire, & Li, 2015). Ferner wurden auch Studien durchgeführt, die sich mit dem Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer allergischen Rhinokonjunktivitis oder einer atopischen Dermatitis und dem Vitamin-D3-Mangel beschäftigen (Beckhaus et al., 2015; Vestita et al., 2015).

An dem für diese Arbeit ausgewerteten *PAPS* Follow up nahmen insgesamt 403 Probanden teil, somit konnten 66,5% der Probanden des ersten Teiles für die Follow up Studie gewonnen werden. Der Großteil der Probanden hatte ein Alter von acht und neun Jahren erreicht. Die Verteilung der atopischen Erkrankungen zeigt ein Überwiegen der Kinder, die an einer allergischen Rhinokonjunktivitis leiden, was hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung auch den Ergebnissen anderer Studien entspricht, z.B. der KIGGS Studie (Schmitz, Atzpodien, & Schlaud, 2012). Jungen im Vergleich zu Mädchen haben im hier weitgehend präpubertären Schulalter (nur 10,6% waren 12 bzw. 13 Jahre alt) ein erhöhtes Risiko ein Asthma bronchiale oder eine allergisches Rhinokonjunktivitis zu entwickeln. Das entspricht auch den Beobachtungen anderer Studien, wie z.B. die multizentrische Allergiestudie (Keller et al., 2018; Keil et al., 2010).

Bei der *PAPS* Follow-up Studie handelt es sich um eine monozentrische Studie. Die meisten Probanden sind in Berlin aufgewachsen und leben in Berlin. Da der Vitamin-D3-Wert mit der Intensität der Sonneneinstrahlung und der Dauer der Sonnenexposition variiert (Holick, 2007), kann in dieser homogenen Gruppe die Einflussvariable Sonnenexposition bei fehlender Information zur Länge des Aufenthalts im Freien und Urlaubsverhalten nicht als Confounder berücksichtigt werden, was eine Schwäche ist. Brehm et al. untersuchte 2009 den Einfluss von Vitamin-D3 auf die Entstehung von kindlichem Asthma bronchiale bei Kindern aus Costa Rica. Die Homogenität der Studienpopulation sorgte hier für Kritik. Alle Probanden der *PAPS* Kohorte haben eine atopische Heredität, was wiederum die Übertragbarkeit der Resultate auf die Gesamtbevölkerung eventuell herabsetzt.

Eine Stärke der hier untersuchten Studienpopulation zeigt sich jedoch in dem mittlerweile erreichten Alter der Probanden und dem prospektiven Design der Studie. Im 7. bis 14. Lebensjahr hat sich die Entwicklung eines Asthmas bronchiale meist bereits manifestiert (Guilbert & Krawiec, 2003). Zudem wurden die Probanden von Geburt an begleitet. Dies war auch bei einer vergleichbaren Studie von Hollams et al. aus dem Jahr 2011 der Fall. Hier wurde

die fortwährende Untersuchung der Probanden von der Geburt bis zum Erreichen des zehnten Lebensjahres als Stärke der Studie beschrieben. (Hollams et al., 2011).

Bei der vorliegenden Studie wäre als Vergleichswert eine Vitamin-D3-Bestimmung während des ersten Teils der *PAPS* Studie interessant gewesen. Ob während der Schwangerschaft eine Vitamin-D3-Supplementation stattgefunden hat, wurde ebenfalls nicht erfragt. Dies wäre für eine Untersuchung des Einflusses des Vitamin-D3-Status während der Schwangerschaft essentiell gewesen.

Die Geschlechterverteilung zeigte eine homogene Verteilung. Schaute man sich die Geschlechterverteilung hinsichtlich der Diagnose Asthma bronchiale an, sah man, dass die männlichen Probanden ein signifikant höheres Risiko hatten, ein Asthma bronchiale zu entwickeln. Dieses Ergebnis wird durch andere Studien unterstützt (Dodge & Burrows, 1980; Guilbert & Krawiec, 2003). Als Gründe für diese geschlechtertypische Verteilung wurden Unterschiede in der Lungenmechanik, wie etwa engere Lungenwege, ein höherer Atemwegswiderstand und -tonus genannt (Landau et al., 1993; Redline & Gold, 1994). Verfolgt man die weitere Entwicklung von Asthmaerkrankungen, scheint dieser Aspekt in der Pubertät zu schwinden (Hoheim et al., 2019, Keller et al., 2018, Dodge & Burrows, 1980). Welchen Einfluss die Geschlechtshormone auf diese Entwicklung haben, ist jedoch noch unklar (Guilbert & Krawiec, 2003). Insgesamt ist die Fallzahl von Probanden mit einer Diagnose eines Asthmas bronchiale in der *PAPS* Follow Up-Studie relativ gering, folglich muss hier die Aussagekraft relativiert werden. Zudem wurden in dieser Studie fast ausschließlich Kinder mit leichtem bis mittelschweren Asthma bronchiale untersucht.

Um die Diagnosen „Asthma bronchiale“, „allergische Rhinokonjunktivitis“ und „atopische Dermatitis“ stellen zu können, wurde zuerst ein Fragebogen von den Eltern der Probanden ausgefüllt. Dieser Fragebogen ist an die Standardfragebögen der ISAAC Studie angelehnt. Hiermit konnten in der dritten Phase der ISAAC Studie bei fast 500.000 Probanden eindeutige Ergebnisse festgestellt werden (Asher et al., 2006). Bei der Studie von Caillaud et al. 2014 wurde ebenfalls dieser Fragebogen zur Diagnosefindung eines Asthmas bronchiale herangezogen (Caillaud et al., 2014). Eine Limitation ist hier jedoch die alleinige Befragung der Eltern. Es ist fraglich, ob manche Symptome von den Kindern überhaupt an ihre Eltern herangetragen werden. Außerdem erfolgte in diesem Teil der Studie nur eine Vorstellung in

der allergologischen Ambulanz. Damit wurde der Fragebogen auch nur zu einem Zeitpunkt ausgefüllt. Hier muss mit Stichproben Verzerrungen gerechnet werden.

In vielen Studien wurde nach protektiven Faktoren zur Prävention der Entwicklung einer atopischen Erkrankung geforscht. Es wurde der sogenannte „farm effect“ beschrieben, der eine lange und frühe Exposition gegenüber Bakterien, wie sie in landwirtschaftlichen Betrieben oder in Kuhmilch zu finden ist, als schützende Maßnahme herausgearbeitet hat (von Mutius et al., 2000). Auch im Tiermodell konnte dieser protektive Faktor nachgewiesen werden (Gerhold et al., 2018). In der ersten Phase der *PAPS* Studie wurde unter dieser Hypothese den Probanden atopischer Eltern ein Bakterienlysät (Pro-Symbioflor®) in den ersten Lebenswochen verabreicht, um das Risiko der Entwicklung einer atopischen Erkrankung zu vermindern. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Verum Gruppe, den Probanden, die Pro-Symbioflor® erhielten, und der Gruppe, die nur ein Placebo erhielten, gefunden werden. Auch konnte kein präventiver Effekt der Gabe des Bakterienlysats im Säuglingsalters auf die Entwicklung einer atopischen Erkrankung im Schulalter nachgewiesen werden. Die relative kurze Gabe und geringe Dosis des Bakterienlysats können als mögliche Ursache für dieses Ergebnis gewertet werden (Lau et al., 2012). Möglicherweise hätte eine pränatale Gabe einen protektiven Effekt gehabt (Enomoto et al., 2014).

5.1 DER EINFLUSS DES VITAMIN-D3S

Der Vorteil der *PAPS* Follow up Studie ist, dass wenigstens eine Vitamin-D3-Bestimmung im Serum erfolgte als objektiver Parameter zeitnah zur Erhebung des primären Endpunktes „atopische Erkrankung“. In vorangegangenen Studien wurde oftmals lediglich ein Fragebogen zur Beurteilung des Vitamin-D3-Status herangezogen und auf eine Blutabnahme zur Spiegelbestimmung verzichtet (Camargo et al., 2007; Miyake et al., 2010). In der Studie von Caillaud et al. im Jahr 2014 wurde nur das Vitamin-D3 im Nabelschnurblut gemessen, jedoch kein erneuter Wert im Kleinkindalter erhoben. Es erfolgte auch nur eine Befragung der Eltern bezüglich der Diagnose „atopische Erkrankung“.

In der vorliegenden Studie hat eine Erhebung der Vitamin-D3-Supplementation im Kleinkindalter und zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht stattgefunden und kann so zu einer Verzerrung der Studienergebnisse beitragen. Ferner beeinträchtigen die relativ geringe

Anzahl an Vitamin-D3-Messungen, sowie die einmalige Abnahme die Aussagekraft der Resultate.

Die Entstehung von atopischen Erkrankungen unterliegen multifaktoriellen Einflüssen, sowohl genetisch als auch hinsichtlich der Exposition gegenüber der Umwelt und Ernährung (Toskala E & Kennedy DW., 2015, Nutten, 2015). Der Einfluss des Geschlechtes wird in einer Studie von Mai et al. näher beleuchtet (Mai et al., 2014). Es wurde gezeigt, dass Männer mit einem niedrigen Vitamin-D3-Spiegel ein erhöhtes Risiko für eine allergische Rhinokonjunktivitis aufweisen. Bei Frauen waren die Daten genau gegenteilig. Hier wurde der Einfluss der Sexualhormone als mögliche Ursache beschrieben (Mai et al., 2014). Hierbei handelt es sich jedoch um eine Erwachsenenkohorte. Die Ergebnisse dieser Studie können daher mit der vorliegenden Studie nicht verglichen werden. Hollams et al. bestätigten jedoch in einer Studie im Jahr 2011 die oben genannten Erkenntnisse anhand 6 bis 14 Jahre alten Patienten (Hollams et al., 2011).

Sollte allerdings der Einfluss von Sexualhormonen eine Rolle spielen, dann fällt auf, dass sich die Vitamin-D3-Werte und die Allergie-Phänotypen im Alter von 6 und 14 Jahren nicht unterscheiden, obwohl sich zur Zeit der Adoleszenz die Spiegel der Geschlechtshormone stark verändern. In der vorliegenden Studie unterscheiden sich die Vitamin-D3-Mediane bei den männlichen und weiblichen Probanden zumindest präpubertär, nur 10,6 % der Probanden waren 12 Jahre oder 13 Jahre alt, kaum. Eine Erhebung der Sexualhormone als Einflussvariable wäre hier interessant gewesen.

Es ist unklar, ob der Vitamin-D3-Bedarf für die Entwicklung eines normalen Immunsystems und des Respirationstraktes mit dem Alter variieren (Hollams et al., 2017). Daher sind Studien mit einer Bestimmung des Vitamin-D3-Wertes zu nur einem Zeitpunkt schwer einzustufen. Unterschiedliche Studienergebnisse können mit genetischen Einflüssen und Umwelteinflüssen zusammenhängen. Zu dieser Erkenntnis kommen Brehm et al. 2010 in ihrer Studie, da sich hier die unterschiedlichen Vitamin-D3-Werte nicht auf die Allergiemarker wie IgE Level oder die Eosinophilen auswirkten. Dagegen sind in einer weiteren Studie ebenfalls von Brehm et al in Costa Rica bei niedrigen Vitamin-D3-Werten höhere Allergiemarker gefunden worden (Brehm et al., 2009).

Der Vitamin-D3-Spiegel wurde in der *PAPS* Follow up Studie bei 283 Kindern gemessen. Der minimalste Wert lag bei 4 ng/ml, der maximalste Wert bei 66,1 ng/ml. Insgesamt zeigten 132 Probanden einen Vitamin-D3-Wert unterhalb von 20 ng/ml und damit insuffizient.

Wie vermutet wurde, lag der sommerliche Mittelwert des Vitamin-D3s höher als derjenige, der während der Winterzeit evaluiert wurde.

Es gibt keinen Konsensus über den optimalen Vitamin-D3-Wert. Von den meisten Experten wird ein Wert von unter 20 ng/ml als Vitamin-D3-Defizienz eingestuft (Bischoff-Ferrari et al., 2006). Das Parathormon, als Gegenspieler oder Regulator des Vitamin-D3s, pendelt sich bei einem stabilen Wert ein, wenn das Vitamin-D3 im Körper einen Wert von 30 ng/ml erreicht hat (Chapuy, Preziosi, & Maamer, 1997; Dawson-Hughes et al., 2005).

Es kommt zu einer Steigerung der intestinalen Calcium Aufnahme um 20%, wenn bei Frauen der Vitamin-D3-Wert von 20 ng/ml auf 32 ng/ml angehoben wird (Heaney, 2003), wobei in diesen Studien nur Werte von Erwachsenen gemessen worden sind. Die ESPGHAN Committee on Nutrition hat sich auf einen Wert von ≥ 20 ng/ml als ausreichend und einen Wert von < 10 ng/ml als schweren Mangel festgelegt. In der vorliegenden Studie zeigten viele Probanden einen Wert unterhalb von 20 ng/ml und weisen damit einen nicht ausreichenden Spiegel auf. Obwohl die meisten Vitamin-D3-Bestimmungen in den Sommermonaten erfolgten. Auch in anderen Studien fällt die hohe Anzahl an insuffizienten Vitamin-D3-Spiegeln auf (Hollams et al., 2011). Selbst in der Studie von Behm et al. aus Costa Rica, das nahe am Äquator liegt und damit eine intensive Sonneneinstrahlung bietet, haben die Kinder häufig einen insuffizienten Vitamin-D3-Status (Brehm et al., 2009).

Durch die Einteilung der Probanden in eine Sommer- und eine Wintergruppe in der vorliegenden Studie, wurde versucht, die Aussagekraft der Ergebnisse zu verbessern bzw. jahreszeitliche Einflüsse zu erkennen, die aber nicht wirklich nachweisbar waren, zumal die Vitamin-D3-Spiegel wahrscheinlich durch den sehr warmen Oktober und November 2014 noch im November höher als erwartet waren. Doch hat eine Studiengruppe um Hilgenfeld et al. herausgefunden, dass sich zwar der Vitamin-D3-Wert über das Jahr hinweg verändert, dagegen aber die Calcium Urinausscheidung nicht variiert und damit die Fluktuationen des Vitamin-D3s im Serum vielleicht irrelevanter sind als bisher angenommen (Hilgenfeld et al., 2004).

5.2 VITAMIN-D3 UND ALLERGISCHE RHINOKONJUNKTIVITIS

Im Gegensatz zur Asthma bronchiale/ Vitamin-D3- und zur atopischen Dermatitis/ Vitamin-D3-Korrelation, ist der Vitamin-D3-Einfluss auf die Entwicklung einer allergischen Rhinokonjunktivitis kaum untersucht. Grund dafür könnte die erschwerte, meist nur mit subjektiv abgefragten Diagnosekriterien sein (Kim et al., 2016). Um eine Diagnosestellung zu spezifizieren, wurde in der vorliegenden Studie die Durchführung des Prick-Tests angewiesen.

Im Review von Kim et al. wurde keine signifikante Beziehung zwischen niedrigen Vitamin-D3-Spiegeln während der Schwangerschaft oder im Nabelschnurblut und erhöhter Prävalenz oder Inzidenz einer allergischen Rhinokonjunktivitis gefunden (Kim et al., 2016). Weiterhin wurden in diesem Review zusammengefasst, dass Kinder mit einer allergischen Rhinokonjunktivitis niedrigere Vitamin-D3-Werte zeigen (Kim et al., 2016). In unserer Studie konnte diese Korrelation nicht bestätigt werden. So wurde im Vergleich zu den Kindern mit allergischer Rhinokonjunktivitis bei den gesunden Kindern ein niedriger Vitamin-D3-Spiegel festgestellt.

Als Hauptgrund für den niedrigeren Vitamin-D3-Spiegel wird in dem Review von Kim et al. der adaptierte Lebensstil genannt. Kinder mit allergischer Rhinokonjunktivitis halten sich bevorzugt im Innenraum auf, um die Allergenexposition zu minimieren. Erwachsene hingegen sind aufgrund gesellschaftlicher und beruflicher Verpflichtungen trotz allergischer Symptomatik mehr im Freien unterwegs. Die differente alltägliche Sonnenexposition von Kindern und Erwachsenen wurde in dem Review von Kim et al. nicht durch reale Messungen oder Fragen bestätigt, sondern eher vermutet. Eine genauere Evaluierung würde eine diesbezügliche Ergebnisinterpretation konkretisieren. In der *PAPS* Studie wurde nach der Sonnenexposition gefragt, aber weder die aktuelle Vitamin-D3-Supplementierung noch die Vitamin-D3-Einnahme im Kleinkindalter beleuchtet.

Weiterhin wurde im Review von Kim et al. als mögliche Ursache für die inverse Relation von Vitamin-D3-Werten und dem Auftreten einer allergischen Rhinokonjunktivitis eine orale Behandlung mit Glukokortikoiden ins Spiel gebracht, da der Vitamin-D3-Spiegel bei Einnahme von Steroiden fällt (Kim et al., 2016). Dies wurde ebenfalls von Skversky et al. 2011 diskutiert. Warum es zu einer Absenkung des Vitamin-D3-Spiegels nach Gebrauch von Glukokortikoiden kommt, ist unklar. Möglicher Grund wäre eine durch Dexamethason ausgelöste erhöhte

renale Expression der Vitamin-D-24Hydroxylase mit folglich vermehrten Vitamin-D3-Abbau. Im experimentellen Teil der Studie wurde aufgezeigt, dass Dexamethason alleine nicht zu einer Unterdrückung einer T-Zell-Proliferation führt. Addiert man jedoch Vitamin-D3, kommt es zu einer Suppression der Zellproliferation (Skversky et al., 2011). Schlussfolgernd verstärkt eine Vitamin-D3-Supplementierung die antiinflammatorische Wirkung von Glukokortikoiden (Akeno et. al., 2000). Aber auch hier scheint der jeweilige Lebensstil wieder eine Rolle zu spielen. Kommen Glukokortikoide zum Einsatz, handelt es sich um eine relative hohe Krankheitsintensität, was wiederum zu einem Lebenswandel mit veränderter Sonnenexposition führen könnte. In einem multivariaten Modell wurden die beiden Faktoren nicht untersucht.

5.3 VITAMIN-D3 UND ATOPISCHE DERMATITIS

Vestita et al. untersuchte in einer Metaanalyse den Stand der Forschung bezüglich Vitamin-D3 und die Entwicklung einer atopischen Dermatitis im Kindesalter (Vestita et al., 2015).

Eine negative Assoziation zwischen Vitamin-D3 und dem Auftreten von Neurodermitis-Symptomen wurde in der Vergangenheit schon mehrmals bestätigt (El Taieb et al., 2013; Peroni et al., 2011; Wang et al., 2014). Zu einer gegenteiligen Conclusio kamen jedoch Bäck et al. und Heimbeck et al.. Sie zeigten bei Kindern mit defizienten Vitamin-D3-Werten ein signifikant niedrigeres Risiko an einer atopischen Dermatitis zu erkranken (Back et al., 2009; Heimbeck et al., 2013).

Die Probanden der *PAPS* Follow up Studie zeigten ebenfalls keine signifikante positive Korrelation zwischen dem Auftreten einer atopischen Dermatitis und Vitamin-D3-Werten. Als wichtiger Kritikpunkt bei den Studien, die Vitamin-D3 einen negativen Einfluss auf die Entwicklung einer atopischen Dermatitis einräumen, ist der saisonale Effekt. Im Winter sind die Symptome einer atopischen Dermatitis häufig deutlich ausgeprägter als im Sommer. Wie auch die vorliegenden Ergebnisse zeigten, fallen die Vitamin-D3-Werte im Winter ab.

Andere Studien wiederum zeigen, dass eine Vitamin-D3-Supplementation den Schweregrad einer atopischen Dermatitis reduzieren kann. Als Grund wird hier die Stärkung der Hautbarriere durch Vitamin-D3 genannt. Zusätzlich forciert Vitamin-D3 die Synthese von antimikrobiellen Proteinen wie etwa Cathelicidin und reduziert somit das Eindringen von Bakterien (Amestejani et al., 2012; Javanbakht et al., 2011). Da es in der vorliegenden Studie

kaum Probanden gab, die unter einer schweren Neurodermitis litten, kann dieser Punkt nicht ausreichend beleuchtet werden.

5.4 VITAMIN-D3 UND ASTHMA BRONCHIALE

Eine Studie aus dem Jahr 2012 konnte keine positive Assoziation zwischen Vitamin-D3-Werten und dem Auftreten von Asthma bronchiale bei Vier- bis Sechsjährigen feststellen (Morales et al., 2012). Pike et al. unterstützt dieses Ergebnis ebenfalls (Pike et al., 2012).

In einer amerikanischen Studie wurden 263 Kinder von der Geburt an bis zum Erreichen des zehnten Lebensjahres begleitet (Hollams et al., 2017). Nach zehn Jahren nahmen noch 147 Probanden an der Studie teil. Während des Beobachtungszeitraumes wurde zu acht Zeitpunkten das Serum-Vitamin-D3 bestimmt (Nabelschnur, 6 Monate, 1, 2, 3, 4, 5 und 10 Jahre). Insgesamt konnte keine positive Korrelation zwischen dem Vitamin-D3-Status und der Entwicklung eines Asthmas bronchiale oder einer atopischen Dermatitis gefunden werden. Lediglich bei Probanden im Alter von zehn Jahren konnte ein Zusammenhang zwischen einer Vitamin-D3-Defizienz und einer erhöhten Prävalenz eines Asthmas bronchiales festgestellt werden. Bei diesen Studienteilnehmern wurde auch schon zu früheren Zeitpunkten ein Vitamin-D3-Mangel festgestellt. Hier wird die verminderte Probandenanzahl als Einschränkung der Ergebnisse gesehen. Es wird vermutet, dass eine Vitamin-D3-Defizienz während der ersten Lebensjahre eine allergische Sensibilisierung fördert und so das Risiko für ein Asthma bronchiale im Alter von 10 Jahren erhöht (Hollams et al., 2017).

Die vorliegende Studie lässt diesbezüglich keine Schlussfolgerung zu, da hier lediglich eine einmalige Bestimmung des Vitamin-D3-Status im Serum erfolgte.

Eine deutsche Studie untersuchte 2815 Kinder aus zwei Geburtskohorten und bestätigte ebenfalls das Ergebnis, dass es keine Assoziation zwischen der Vitamin-D3-Konzentration und dem Risiko eines Asthmas bronchiale oder einer allergischen Rhinokonjunktivitis gibt. Es zeigte sich jedoch eine positive Korrelation zwischen dem Vitamin-D3-Status und der Sensibilisierung für bestimmte Aero- und Nahrungsmittelallergene (Wawro et al., 2014). Diese Zusammenhänge wurden in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht, zeigten aber keine Unterschiede zwischen Sensibilisierten und Nicht-Sensibilisierten (nicht publizierte Daten).

2011 wurde von Brehm et al. bei 1024 Kindern mit Asthma bronchiale der Vitamin-D3-Status bestimmt und während der folgenden vier Jahre deren Vorstellung in einer Notfallambulanz oder eine notwendige stationäre Aufnahme aufgrund einer Asthma-Exazerbation dokumentiert. Bei Kinder mit niedrigen Vitamin-D3-Werten kam es häufiger zu stationären oder ambulanten Behandlung. Hier wurde als wichtigstes Argument für diese Entwicklung, die durch Vitamin-D3 angeregte Produktion von antimikrobiellen Proteinen wie Cathelicidin angeführt. Mit dieser Studie erweiterten Brehm et al. ihre Probandenzahl aus vorhergehenden Studien und untersuchten Kinder aus unterschiedlichen Lebensräumen (Brehm et al., 2012).

Yao et al. konnten bei insgesamt 1315 asiatischen Kindern ebenfalls keinen Einfluss des Vitamin-D3-Spiegels auf die Entwicklung einer atopischen Erkrankung finden. Da hier der Median nur bei 20,4 ng/ml lag, gab es nur eine geringe Anzahl von ausreichenden Vitamin-D3-Spiegeln, die die Möglichkeit zuließen, eine Assoziation herauszuarbeiten. Weitere Limitation der Arbeit war die fehlenden Fragen nach Vitamin-D3-Supplementierung (Yao et al., 2014). Dies ist ein Aspekt, der auch in dieser Arbeit nicht berücksichtigt worden ist.

5.5 VITAMIN-D3 UND NAHRUNGSMITTELALLERGIEN

Kontroverse Ergebnisse erzielten auch Untersuchungen, die sich mit dem Einfluss des Vitamin-D3s auf die Entwicklung von Nahrungsmittelallergien beschäftigten (Allen et al., 2013; Liu et al., 2011; Norizoe et al., 2013; Weisse et al., 2012).

Weisse et. al. zeigte eine Korrelation von maternalem/Nabelschnur Vitamin-D3-Werten und dem Risiko innerhalb der ersten zwei Lebensjahren eine Lebensmittelallergie zu entwickeln. Diese Studie zeigte ebenso eine negative Korrelation von Vitamin-D3 und den regulatorischen T-Zellen im Nabelschnurblut. Schluss gefolgert wurde, dass ein Vitamin-D3-Defizit zu einer Veränderung der Immuntoleranz führen könnte (Weisse et al., 2012).

Liu et. al befasste sich mit der Hypothese, dass niedrige Vitamin-D3-Levels das Risiko einer Nahrungsmittel Sensibilisierung bei bestimmten Genotypen erhöht. Dies konnte auch bestätigt werden. Limitiert ist diese Studie jedoch durch mangelnde Heterogenität der Geburtskohorte (Liu et al., 2011).

Eine Evaluierung der Nahrungsmittelallergien in der *PAPS* Studie mit Hilfe von doppelblinder, placebo-kontrollierter Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC) erfolgte nicht, daher konnte die Assoziation mit Vitamin-D3-Serumspiegeln nicht analysiert werden.

5.6 POTENZIELLE LIMITATIONEN

Die *PAPS* Studie war ursprünglich nicht dafür geplant sich mit dem Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D3-Spiegel im Serum und dem Auftreten von atopischen Erkrankungen zu beschäftigen, deswegen wurde im ersten Teil der *PAPS* Studie kein Vitamin-D3-Status erhoben und auch nicht nach einer Vitamin-D3-Supplementation in der Schwangerschaft gefragt. Zudem fand bei der Follow- Up Untersuchung im Schulalter nur eine Bestimmung des Vitamin-D3s im Serum statt und es wurde auch nicht nach der Supplementation des Vitamin-D3s im Kleinkindalter oder während des Zeitraumes der Untersuchung gefragt.

Kritisch bewerten sollte man auch die Repräsentativität der Studiengruppe, da es sich um eine monozentrische Studie handelt. Die Mehrzahl der Studienteilnehmer ist in Berlin geboren und aufgewachsen. Außerdem sind die Probanden alle Kinder von atopischen Eltern und stellen damit eine homogene Gruppe mit einer starken Prädisposition für Allergien dar.

5.7 SCHLUSSFOLGERUNG

In der vorliegenden Arbeit konnte keine Assoziation zwischen Vitamin-D3-Serumspiegeln bei Schulkindern und der Prävalenz von Asthma bronchiale, allergischer Rhinokonjunktivitis und atopischer Dermatitis in einer Kohortenstudie mit atopisch prädisponierten Kindern nachgewiesen werden. Trotz der im Tiermodell und in Zellkulturen nachgewiesenen immunmodulatorischen Wirkung von Vitamin-D3, scheint bei allergischen Erkrankungen ein multifaktorielles Geschehen vorzuliegen, sodass ein Einzelfaktor entweder nur in der Interaktion mit anderen Expositionsvariablen Bedeutung haben könnte oder aber die biologische Wirkung nicht durch eine Einzelmessung im Serum abgebildet werden kann. Auch muss unter diesem Aspekt die Frage nach der Definition von Normalwerten des Vitamin-D3s im Serum hinterfragt werden.

Zukünftige Studien sollten sich auf die immunologischen Auswirkungen des Vitamin-D3s und dessen Einfluss auf die Entwicklung von atopischen Erkrankungen fokussieren.

Zudem wäre es interessant, wie sich repetitive Vitamin-D3-Messungen in der Krankheitsaktivität der allergischen Erkrankungen widerspiegeln. Hier wäre es wichtig zusätzliche Daten zur Ernährungsgewohnheiten, der Supplementation von Vitamin-D3 und der Dauer der täglichen UV- Bestrahlung aber auch zum Therapieniveau der untersuchten Probanden zu erheben.

Inwieweit sich durch die Veränderung der Sexualhormone während der Pubertät der Krankheitsgrad der atopischen Erkrankungen verändert oder diese in der Gruppe der Probanden der *PAPS* Studie neu auftreten, könnte in einem weiteren *PAPS* Follow up in Zukunft untersucht werden, sofern genügend Proband:innen gewillt wären, weiter teilzunehmen.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- Akdis, C. A., Akdis, M., Bieber, T., Bindslev-Jensen, C., Boguniewicz, M., Eigenmann, P., Zuberbier, T. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006;118(1):152–169. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.03.045>
- Akeno, N., Matsunuma, A., Maeda, T., Kawane, T. & Horiuchi, N. Regulation of vitamin D-1alpha-hydroxylase and -24-hydroxylase expression by dexamethasone in mouse kidney. *Journal of Endocrinology* 2000;164(3):339–348. <https://doi.org/10.1677/joe.0.16403>
- Alfredsson, L., Armstrong, B., Butterfield, D., Chowdhury, R., de Gruijl, F., Feelisch, M., Garland, C., Hart, P., Hoel, D., Jacobsen, R., Lindqvist, P., Llewellyn, D., Tiemeier, H., Weller, R., Young, A. Insufficient Sun Exposure Has Become a Real Public Health Problem. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(14): 5014. <https://doi.org/10.3390/ijerph17145014>
- Allen, K. J., Koplin, J. J., Ponsonby, A.-L., Gurrin, L. C., Wake, M., Vuillermin, P., Dharmage, S. C. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013;131(4):1109–1116.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.017>
- Alm, B., Goksör, E., Thengilsdottir, H., Pettersson, R., Möllborg, P., Norvenius, G., Wennergren, G. Early protective and risk factors for allergic rhinitis at age 4½ yr. *Pediatric Allergy and Immunology : Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2011;22(4):398–404. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01153.x>
- Alroy, I., Towers, T. L., & Freedman, L. P. Transcriptional repression of the interleukin-2 gene by vitamin D3: direct inhibition of NFATp/AP-1 complex formation by a nuclear hormone receptor. *Molecular and Cellular Biology* 1995;15(10):5789-5799. <http://mcb.asm.org/content/15/10/5789.abstract>

- Amestejani, M., Seyed Salehi, B., Vasigh, M., Sobhkhiz, A., Karami, M., Alinia, H., Behzadi, A. H. Vitamin D Supplementation in the Treatment of Atopic Dermatitis: A Clinical Trial Study. *Journal of Drug in Dermatology* 2012;11(3): 327-330
- Apfelbacher C.J., Diepgen T.L., Schmitt J. Determinants of eczema: population-based cross-sectional study in Germany. *Allergy* 2011;2:206-13. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02464.x.
- Asher, M. I., Montefort, S., Björkstén, B., Lai, C. K. W., Strachan, D. P., Weiland, S. K. & 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. *The Lancet* 2006;368(9537):733–743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0)
- Asher, M., Keil, U., Anderson, H., Beasley, R., Crane, J., Martinez, F., Stewart, A. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *European Respiratory Journal* 1995;8(3):483–491. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7789502?dopt=Abstract>
- Bachert, C., Borchard, U., Wedi, B., Klimek, L., Rasp, G., Riechelmann, H., Ring, J. Allergische Rhinokonjunktivitis Leitlinie der DGAI in Abstimmung mit der DDG. *Journal of the German Society of Dermatology :JDDG*(Vol.4) 2006, <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2006.04349.x>
- Back, O., Blomquist, H. K. S., Hernell, O., & Stenberg, B. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Dermato-Venereologica* 2009; 89(1):28–32. <https://doi.org/10.2340/00015555-0541>
- Baiz, N., Dargent-Molina, P., Wark, J. D., Souberbielle, J.-C. & Annesi-Maesano, I. Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014;133(1):147–153. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.017>

- Baker, A. R., McDonnell, D. P., Hughes, M., Crisp, T. M., Mangelsdorf, D. J., Haussler, M. R., Pike J.W., Shine J., O'Malley, B. W. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1988; 85(10):3294-3298. <http://www.pnas.org/content/85/10/3294.abstract>
- Banasiak N.C. Implementation of the Asthma Control Test in Primary Care to Improve Patient Outcomes. *J Pediatr Health Care* 2018;32(6):591-599. doi: 10.1016/j.pedhc.2018.05.004
- Bartels, L. E., Hvas, C. L., Agnholt, J., Dahlerup, J. F. & Agger, R. Human dendritic cell antigen presentation and chemotaxis are inhibited by intrinsic 25-hydroxy vitamin D activation. *International Immunopharmacology* 2010;10(8):922–928. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.05.003>
- Beckhaus, A. A., Garcia-Marcos, L., Forno, E., Pacheco-Gonzalez, R. M., Celedón, J. C. & Castro-Rodriguez, J. A. Maternal nutrition during pregnancy and risk of asthma, wheeze and atopic diseases during childhood: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2015;70(12):1588–1604. <https://doi.org/10.1111/all.12729>
- Bener, A., Mobayed, H., Sattar, H., Al-Mohammed, A., Ibrahimi, A., & Sabbah, A. Pet ownership: its effect on allergy and respiratory symptoms. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2004;36(8):306–310.
- Bieber, T. Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine* 2008;358(14):1483–1494. <https://doi.org/10.1056/NEJMra074081>
- Bischoff-Ferrari, H. A., Giovannucci, E., Willett, W. C., Dietrich, T. & Dawson-Hughes, B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2006;84(1):18–28. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/84.1.18>
- Bisgaard H., Simpson A., Palmer C.N., Bønnelykke K., McLean I., Mukhopadhyay S., Pipper C.B., Halkjaer L.B., Lipworth B., Hankinson J., Woodcock A., Custovic A. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLoS Med* 2008; 5(6):e131. doi: 10.1371/journal.pmed.0050131

- Bountouvi, E., Douros, K. & Papadopoulou, A. Can Getting Enough Vitamin D During Pregnancy Reduce The Risk Of Getting Asthma In Childhood? *Frontiers In Pediatrics* 2017;87. <https://doi.org/10.3389/Fped.2017.00087>
- Bousquet, J., Schünemann, H. J., Samolinski, B., Demoly, P., Baena-Cagnani, C. E., Bachert, C., Zuberbier, T. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012;130(5):1049–1062. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.053>
- Bozzetto S., Carraro S., Giordano G., Boner A., Baraldi E. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy* 2012;67(1):10-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02711.x.
- Braegger C., Campoy C., Colomb V., Decsi T., Domellof M., Fewtrell M., Hojsak I., Mihatsch W., Molgaard C., Shamir R., Turck D., van Goudoever J., ESPGHAN Committee on Nutrition. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):692-701. [https://doi.org:10.1097/MPG.0B013E31828F3C05](https://doi.org/10.1097/MPG.0B013E31828F3C05)
- Brehm, J. M., Acosta-Pérez, E., Klei, L., Roeder, K., Barmada, M., Boutaoui, N., Celedón, J. C. Vitamin D Insufficiency and Severe Asthma Exacerbations in Puerto Rican Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012;186(2):140–146. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0431OC>
- Brehm J.M., Schuemann B., Fuhlbrigge A. L., Hollis B.W., Strunk R.C., Zeiger R.S., Weiss S.T. and Litonjua, A.A. for the Childhood Asthma Management Program Research Group. Serum Vitamin D Levels and Severe Asthma Exacerbations in the Childhood Asthma Management Program Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):52–58.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.03.043>
- Brehm, J. M., Celedón, J. C., Soto-Quiros, M. E., Avila, L., Hunninghake, G. M., Forno, E., Litonjua, A. A. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2009;179(9):765–771. <https://doi.org/10.1164/rccm.200808-1361OC>

- Buhl, R. & Berdel, D. *Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma*. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 2006
- Burney, P. G., Chinn, S. & Rona, R. J. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. *BMJ* 1990;300(6735): 1306–1310. <https://doi.org/10.1136/bmj.300.6735.1306>
- Burr, M., Butland, B., King, S. & Vaughan-Williams, E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child*. 1989;64(10):1452–1456
- Caillaud, D., Horo, K., Baiz, N., Banerjee, S., Charpin, D., Lavaud, F., Annesi-Maesano, I. Exercise-induced bronchospasm related to different phenotypes of rhinitis without asthma in primary schoolchildren: the French Six Cities Study. *Clinical & Experimental Allergy* 2014;44(6):858–866. <https://doi.org/10.1111/cea.12310>
- Camargo, C. A., Ingham, T., Wickens, K., Thadhani, R., Silvers, K. M., Epton, M. J., Crane, J. Cord-Blood 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Respiratory Infection, Wheezing and Asthma. *Pediatrics* 2011;127(1):180-187. <http://pediatrics.aappublications.org/content/127/1/e180.abstract>
- Camargo, C. A., Rifas-Shiman, S. L., Litonjua, A. A., Rich-Edwards, J. W., Weiss, S. T., Gold, D. R., Gillman, M. W. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 years of age. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2007;85(3):788–795. <https://doi.org/85/3/788> [pii]
- Canonica, G. W., Bousquet, J., Mullol, J., Scadding, G. K. & Virchow, J. C. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy* 2007;62(s85):17–25. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01549.x>
- Cantorna, M. T. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Nutrition Reviews* 2008;66(suppl_2):S135–S138. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00097.x>
- Chapuy, M. C., Preziosi, P. & Maamer, M. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis International* 1997;7:439–443.
- Chen S., Sims G.P., Chen X.X., Gu Y.Y., Lipsky P.E. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J. Immunol.* 2007;179:1634–1647

- Chen CM, Tischer C, Schnappinger M, Heinrich J. The role of cats and dogs in asthma and allergy--a systematic review. *Int J Hyg Environ Health*. 2010;213(1):1-31. doi: 10.1016/j.ijheh.2009.12.003
- Chiu, Y. E., Havens, P. L., Siegel, D. H., Ali, O., Wang, T., Holland, K. E., Drolet, B. A. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2013;69(1):40–46. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.010>
- Danescu, L. G., Levy, S. & Levy, J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine* 2009;35(1): 11–17. <https://doi.org/10.1007/s12020-008-9115-5>
- Dawson-Hughes, B., Heaney, R. P., Holick, M. F., Lips, P., Meunier, P. J. & Vieth, R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis International* 2005;16(7):713–716. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-1867-7>
- Della Giustina, A., Landi, M., Bellini, F., Bosoni, M., Ferrante, G., Onorari, M., Tripodi, S. Vitamin D, allergies and asthma: focus on pediatric patients. *World Allergy Organization Journal* 2014;7(1):1–6. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-27>
- Devereux, G., Litonjua, A. A., Turner, S. W., Craig, L. C. A., McNeill, G., Martindale, S., Weiss, S. T. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2007;85(3):853–859. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/85.3.853>
- Dodge, R. R. & Burrows, B. The Prevalence and Incidence of Asthma and Asthma-like Symptoms in a General Population Sample. *American Review of Respiratory Disease* 1980;122(4):567–575. <https://doi.org/10.1164/arrd.1980.122.4.567>
- Dotterud C.K., Storrø O., Johnsen R., Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):616-23. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09889.x.
- Dusso, A. S., Brown, A. J. & Slatopolsky, E. Vitamin D. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2005;289(1):F8–F28. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00336.2004>

- El Taieb, M. A., Fayed, H. M., Aly, S. S. & Ibrahim, A. K. Assessment of serum 25-hydroxyvitamin d levels in children with atopic dermatitis: correlation with SCORAD index. *Dermatitis* 2013;24(6):296–301. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000010>
- Enomoto, T., Sowa, M., Nishimori, K., Shimazu, S., Yoshida, A., Yamada, K., Xiao, J. Effects of Bifidobacterial Supplementation to Pregnant Women and Infants in the Prevention of Allergy Development in Infants and on Fecal Microbiota. *Allergology International* 2014;63(4):575–585. <https://doi.org/10.2332/ALLERGOLINT.13-OA-0683>
- Esfandiar, N., Alaei, F., Fallah, S., Babaie, D. & Sedghi, N. Vitamin D deficiency and its impact on asthma severity in asthmatic children. *Italian Journal of Pediatrics* 2016;42(1):108. <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0300-5>
- Fujita H., Soyka M.B., Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy* 2012;2(1):2. doi: 10.1186/2045-7022-2-2
- Galazzo G., van Best N., Bervoets L., Dapaah I.O., Savelkoul P.H., Hornef M.W., Lau S., Hamelmann E., Penders J., GI-MDH consortium Development of the Microbiota and Associations With Birth Mode, Diet, and Atopic Disorders in a Longitudinal Analysis of Stool Samples, Collected From Infancy Through Early Childhood. *Gastroenterology* 2020;pii:S0016-5085(20)30113-X. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.024
- Gale, C. R., Robinson, S. M., Harvey, N. C., Javaid, M. K., Jiang, B., Martyn, C. N., Godfrey K.M., Cooper C., Princess Anne Hospital Study Group Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *European Journal Of Clinical Nutrition* 2007;62:68. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602680>
- Galli, S. J., Tsai, M. & Piliponsky, A. M. The development of allergic inflammation. *Nature* 2008;454(7203):445-54. <https://doi.org/10.1038/nature07204>
- Gdalevich, M., Mimouni, D. & Mimouni, M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: A systematic review with meta-analysis of prospective studies. *The Journal of Pediatrics* 2001;139(2):261–266. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.117006>

- Gerhold, K., Avagyan, A., Seib, C., Frei, R., Steinle, J., Ahrens, B., Hamelmann, E. Prenatal initiation of endotoxin airway exposure prevents subsequent allergen-induced sensitization and airway inflammation in mice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018;118(3):666–673. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.05.022>
- Gorman, S., Judge, M. A., Burchell, J. T., Turner, D. J., & Hart, P. H. 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhances the ability of transferred CD4+ CD25+ cells to modulate T helper type 2-driven asthmatic responses. *Immunology* 2010;130(2):181–192. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03222.x>
- Gough H., Grabenhenrich L., Reich A., Eckers N., Nitsche O., Schramm D., Beschorner J., Hoffmann U., Schuster A., Bauer C.P., Forster J., Zepp F., Lee Y.A., Bergmann R.L., Bergmann K.E., Wahn U., Lau S., Keil T., MAS study group. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(5):431-7. doi: 10.1111/pai.12410
- Guilbert, T. & Krawiec, M. Natural history of asthma. *Pediatric Clinics of North America* 2003;50(3):523–538. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(03\)00044-0](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(03)00044-0)
- Gupta, A., Bush, A., Richards, D., Hawrylowicz, C. & Saglani, S. Serum vitamin D levels and severe therapy resistant asthma in children. *Archives of Disease in Childhood* 2011; 96:A13. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2011.212563.24>
- Gustafsson, D., Sjöberg, O. & Foucard, T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2008;55(3):240–245. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00391.x>
- Halonen, M., Stern, D. A., Wright, A. L., Taussig, L. M. & Martinez, F. D. Alternaria as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997;155(4):1356–1361. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.4.9105079>
- Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl.* 1980;92:44–7

- Hartmann, B., Heine, G., Babina, M., Steinmeyer, A., Zügel, U., Radbruch, A. & Worm, M. Targeting the vitamin D receptor inhibits the B cell-dependent allergic immune response. *Allergy* 2011;66(4):540–548. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02513.x>
- Hata, T. R., Audish, D., Kotol, P., Coda, A., Kabigting, F., Miller, J., Gallo, R. L. A randomized controlled double-blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2013;28(6):781–789. <https://doi.org/10.1111/jdv.12176>
- Haussler, M. & Norman, A. Chromosomal receptor for a vitamin D metabolite. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1969;62(1):155–162.
- Hawrylowicz, C. M. & O’Garra, A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Nature Reviews Immunology* 2005;5:271. <https://doi.org/10.1038/nri1589>
- Heaney, R. P. Vitamin D Depletion and Effective Calcium Absorption. *Journal of Bone and Mineral Research* 2003;18(7):1342. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.7.1342>
- Heimbeck, I., Wjst, M. & Apfelbacher, C. J. Low vitamin D serum level is inversely associated with eczema in children and adolescents in Germany. *Allergy* 2013;68(7):906–910. <https://doi.org/10.1111/all.12167>
- Heine, G., Niesner, U., Chang, H.-D., Steinmeyer, A., Zügel, U., Zuberbier, T., Worm, M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 promotes IL-10 production in human B cells. *European Journal of Immunology* 2008;38(8):2210–2218. <https://doi.org/10.1002/eji.200838216>
- Hesselmar B., Aberg N., Aberg B., Eriksson B., Björkstén B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 1999;29(5):611-7.
- Hewison, M. Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2010;39(2):365–379. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.010>
- Hilgenfeld, M. S., Simon, S., Blowey, D., Richmond, W. & Alon, U. S. Lack of seasonal variations in urinary calcium/creatinine ratio in school-age children. *Pediatric Nephrology* 2004;19(10):1153–1155. <https://doi.org/10.1007/s00467-004-1568-z>

- Hohmann C., Keller T., Gehring U., Wijga A., Standl M., Kull I., Bergstrom A., Lehmann I., von Berg A., Heinrich J., Lau S., Wahn U., Maier D., Anto J., Bousquet J., Smit H., Keil T., Roll S. Sex-specific incidence of asthma, rhinitis and respiratory multimorbidity before and after puberty onset: individual participant meta-analysis of five birth cohorts collaborating in MeDALL. *BMJ Open Respir Res.* 2019;6(1):e000460. doi: 10.1136/bmjresp-2019-000460. eCollection 2019
- Holick, M. & Chen, T. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080–1086.
- Holick, M. F. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine* 2007;357(3):266–281. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>
- Hollams E.M. Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(3):228-34. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283534a32
- Hollams E.M., Teo S.M., Kusel M., Holt B.J., Holt K.E., Inouye M., De Klerk N.H., Zhang G., Sly P.D., Hart P.H., Holt PG. Vitamin D over the first decade and susceptibility to childhood allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):472-481.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.032.
- Huber 100 years of allergy: Clemens von Pirquet- his idea of allergy and its immanent concept of disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2006;118(19-20):573-9. <https://doi.org/10.1007/s00508-006-0701-3>
- Hyppönen, E., Sovio, U., Wjst, M., Patel, S., Pekkanen, J., Hartikainen, A. L. & Järvelin, M. R. Infant Vitamin D Supplementation and Allergic Conditions in Adulthood: Northern Finland Birth Cohort 1966. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006;1037(1): 84–95. <https://doi.org/10.1196/annals.1337.013>
- Illi S., von Mutius, E., Lau, S., Nickel, R., Grüber, C., Niggemann, B., MAS Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004;113(5):925–931. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.01.778>

- Illi S., von Mutius E., Lau S., Bergmann R., Niggemann B., Sommerfeld C., Wahn U, MAS Group. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001;322(7283):390-5 doi: 10.1136/bmj.322.7283.390.
- Jarvis, D., Chinn, S., Luczynska, C. & Burney, P. The association of family size with atopy and atopic disease. *Clinical & Experimental Allergy* 2006;27(3):240–245. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1997.tb00701.x>
- Javanbakht, M. H., Keshavarz, S. A., Djalali, M., Siassi, F., Eshraghian, M. R., Firooz, A., Mirshafiey, A. Randomized controlled trial using vitamins E and D supplementation in atopic dermatitis. *The Journal of Dermatological Treatment* 2011;22(3):144–150. <https://doi.org/10.3109/09546630903578566>
- Ji, Y., Liu, Y., & Yang, N. Pediatric rhinitis risk factors. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2016;12(4):2383–2386. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3684>
- Jorde, R., Sneve, M., Torjesen, P. A., Figenschau, Y., Gøransson, L. G. & Omdal, R. No effect of supplementation with cholecalciferol on cytokines and markers of inflammation in overweight and obese subjects. *Cytokine* 2010;50(2):175–180. <https://doi.org/10.1016/J.CYTO.2009.12.006>
- Joshi, S., Pantalena, L.C., Liu, X.K., Gaffen, S. L., Liu, H., Rohowsky-Kochan C., Ichiyama, K., Youssef, S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Ameliorates Th17 Autoimmunity via Transcriptional Modulation of Interleukin-17A. *Molecular and Cellular Biology* 2001; 31(12):3653–3669. doi: 10.1128/MCB.05020-1
- Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H., Kero P., Koskinen P., Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357(9262):1076–9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04259-8
- Kavitha, T. K., Gupta, N., Kabra, S. K. & Lodha, R. Association of Serum Vitamin D Levels with Level of Control of Childhood Asthma. *Indian Pediatrics* 2017;54(1):29–32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28141562>
- Keil, T., Bockelbrink, A., Reich, A., Hoffmann, U., Kamin, W., Forster, J., Schuster, A., Willich, S., Wahn, U., Lau S. The natural history of allergic rhinitis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(6):962-9. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01046.x

- Keller T., Hohmann C., Standl M., Wijga A.H., Gehring U., Melén E., Almqvist C., Lau S., Eller E., Wahn U., Christiansen E.S., von Berg A., Heinrich J., Lehmann I., Maier D., Postma D.S., Antó J.M., Bousquet J., Keil T., Roll S. The sexshift in single disease and multimorbid asthma and rhinitis during puberty a study by MedALL. *Allergy* 2018;73(3):602-614. doi: 10.1111/all.13312
- Ker, J. & Hartert, T. V. The atopic march: what's the evidence? *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2009;103(4):282–289. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60526-1](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60526-1)
- Kersting, M. Die Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr von Kindern. Ausgewählte Ergebnisse der DONALD Studie mit dem Fokus auf den Verzehr von Milchprodukten. *Ernährungsumschau* 2008;55(5).
- Khoo, A.L., Chai, L. Y. A., Koenen, H. J. P. M., Sweep, F. C. G. J., Joosten, I., Netea, M. G. & van der Ven, A. J. A. M. Regulation of cytokine responses by seasonality of vitamin D status in healthy individuals. *Clinical & Experimental Immunology* 2011;164(1):72–79. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04315.x>
- Kim, M., Kim, S.N., Lee, Y., Choe, Y. & Ahn, K. Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2016;8(12):789. <https://doi.org/10.3390/nu8120789>
- Kim, Y. H., Kim, K. W., Kim, M. J., Sol, I. S., Yoon, S. H., Ahn, H. S., Kim, K.-E. Vitamin D levels in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2016;27(6):580–590. <https://doi.org/10.1111/pai.12599>
- Klimek, L. & Eggers, G. Olfactory dysfunction in allergic rhinitis is related to nasal eosinophilic inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1997;100(2):158-164. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(97\)70218-5](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(97)70218-5)
- Kulig, M., Bergmann, R., Tacke, U., Wahn, U. & Guggenmoos-Holzmann, I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. *Pediatric Allergy and Immunology* 2007;9(2):61–67. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.1998.tb00305.x>

- Landau, L., Morgan, W., McCoy, K. & Taussig, L. Gender related differences in airway tone in children. *Pediatr Pulmonol* 1993;16(1):31–35
- Langen, U., Schmitz, R. & Steppuhn, H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2013;56(5):698–706. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1652-7>
- Lau, S., Gerhold, K., Zimmermann, K., Ockeloen, C., Rossberg, S., Wagner, P., 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.* 2012;129(4):1040–1047. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.005>
- Lau, S., Nickel, R., Niggemann, B., Grüber, C., Sommerfeld, C., Illi, S., Wahn, U. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatric Respiratory Reviews* 2002;3(3):265–272. [https://doi.org/10.1016/S1526-0542\(02\)00189-6](https://doi.org/10.1016/S1526-0542(02)00189-6)
- Lau S., Illi S., Sommerfeld C., Niggemann B., Bergmann R., von Mutius E., Wahn U. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000;356(9239):1392-7. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02842-7
- Lemire J.M. Immunomodulatory actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Steroid Biochem Mol Biol.*1995;53(1-6):599-602. doi: 10.1016/0960-0760(95)00106-a
- Leshem Y.A., Hajar T., Hanifin J.M., Simpson E.L. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1353-7. doi: 10.1111/bjd.13662. Epub
- Leung, D. Y. M. & Bieber, T. Atopic dermatitis. *The Lancet* 2003;361(9352):151–160. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12193-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12193-9)
- Lin Li, Zhen Han, Xiaoping Niu, Guozheng Zhang, Yuliang Jia, Shunguo Zhang, Chiyi He Probiotic Supplementation for Prevention of Atopic Dermatitis in Infants and Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Clin Dermatol* 2019;20(3):367-377. doi: 10.1007/s40257-018-0404-3.

- Litonjua, A. A. Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. *Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(2):179-85. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283507927.
- Liu, X., Wang, G., Hong, X., Wang, D., Tsai, H.J., Zhang, S., Wang, X. Gene–vitamin D interactions on food sensitization: a prospective birth cohort study. *Allergy* 2011; 66(11):1442–1448. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02681.x>
- Lødrup Carlsen K.C., Roll S., Carlsen K.H., Mowinckel P., Wijga A.H., Brunekreef B., Torrent M., Roberts G., Arshad S.H., Kull I., Krämer U., von Berg A., Eller E., Høst A., Kuehni C., Spycher B., Sunyer J., Chen C.M., Reich A., Asarnoj A., Puig C., Herbarth O., Mahachie John J.M., Van Steen K., Willich S.N., Wahn U., Lau S., Keil T., GALEN WP 1.5‘BirthCohorts’workinggroup
Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One*. 2012;7(8):e43214. doi: 10.1371/journal.pone.0043214. Epub
- Mai, X. M., Chen, Y., Camargo, C. J. & Langhammer, A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and self-reported allergic rhinitis in Norwegian adults – The HUNT Study. *Allergy* 2014; 69(4):488–493. <https://doi.org/10.1111/all.12365>
- Mallol J., Solé D., Asher I., Clayton T., Stein R., Soto-Quiroz M., Mallol J., Solé D., Asher I., Clayton T., Stein R., Soto-Quiroz Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol. Pediatr Pulmonol*. 2000;30(6):439-44.
- Mao, S. & Huang, S. Vitamin D supplementation and risk of respiratory tract infections: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2013;45(9):696–702. <https://doi.org/10.3109/00365548.2013.803293>
- Masoli, M., Fabian, D., Holt, S. & Beasley, R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy* 2004;59(5):469–478. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x>
- Mastrorilli C., Caffarelli C., Hoffmann-Sommergruber K. Food allergy and atopic dermatitis: Prediction, progression, and prevention. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(8):831-840. doi: 10.1111/pai.12831.

- Matheu V., Bäck O., Mondoc E., Issazadeh-Navikas S. Dual effects of vitamin D induced alteration of TH1/TH2 cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease. *J Allergic Clin Immunol* 2003; 112(3):585-92. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(03\)01855-4](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(03)01855-4)
- Maziak, W., Behrens, T., Brasky, T. M., Duhme, H., Rzehak, P., Weiland, S. K. & Keil, U. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Münster, Germany. *Allergy* 2003;58(7):572–579. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.00161.x>
- Miyake, Y., Sasaki, S., Tanaka, K., & Hirota, Y. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. *European Respiratory Journal* 2010; 35(6):1228-1234. <http://erj.ersjournals.com/content/35/6/1228.abstract>
- Mora, J. R., Iwata, M. & von Andrian, U. H. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nature Reviews Immunology* 2008;8:685-98. <https://doi.org/10.1038/nri2378>
- Morales, E., Romieu, I., Guerra, S., Ballester, F., Rebagliato, M., Vioque, J., Sunyer, J. Maternal vitamin D status in pregnancy and risk of lower respiratory tract infections, wheezing, and asthma in offspring. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 2012;23(1):64–71. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31823a44d3>
- Muehleisen, B. & Gallo, R.L. Vitamin D in allergic disease: Shedding light on a complex problem. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013;131(2):324–329. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1562>
- Munger, K. L., Zhang, S. M., O'Reilly, E., Hernán, M. A., Olek, M. J., Willett, W. C. & Ascherio, A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62(1):60-65. <http://n.neurology.org/content/62/1/60.abstract>
- Murrison L., Brandt E., Myers J., Hershey G., Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development. *J Clin Invest* 2019;129(4):1504-1515. doi: 10.1172/JCI124612

- Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M., Schatz M., Li J.T., Marcus P., Murray J.J., Pendergraft T.B. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):59-65. doi: 10.1016/j.jaci.2003.09.008
- Nelson, H. S., Szeffler, S. J., Jacobs, J., Huss, K., Shapiro, G. & Sternberg, A. L. The relationships among environmental allergen sensitization, allergen exposure, pulmonary function, and bronchial hyperresponsiveness in the Childhood Asthma Management Program. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1999;104(4):775–785. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70287-3](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70287-3)
- Norizoe, C., Akiyama, N., Segawa, T., Tachimoto, H., Mezawa, H., Ida, H. & Urashima, M. Increased food allergy and vitamin D: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics International* 2013;56(1):6–12. <https://doi.org/10.1111/ped.12207>
- Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66Suppl1:8-16. doi: 10.1159/000370220.
- Ott, H. *Kinderallergologie in Klinik und Praxis* 2014; Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Paul, G., Brehm, J. M., Alcorn, J. F., Holguín, F., Aujla, S. J. & Celedón, J. C. Vitamin D and Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012;185(2):124–132. <https://doi.org/10.1164/rccm.201108-1502CI>
- Penders J., Gerhold K., Stobberingh E., Thijs C., Zimmermann K., Lau S., Hamelmann E. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(3):601-607.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.043
- Peroni, D. G., Piacentini, G. L., Cametti, E., Chinellato, I. & Boner, A. L. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *The British Journal of Dermatology* 2011;164(5):1078–1082. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10147.x>
- Peters, A. S., Kellberger, J., Vogelberg, C., Dressel, H., Windstetter, D., Weinmayr, Radon, K. Prediction of the incidence, recurrence, and persistence of atopic dermatitis in adolescence: A prospective cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010;126(3):590–595.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.020>

- Pike, K. C., Inskip, H. M., Robinson, S., Lucas, J. S., Cooper, C., Harvey, N. C., Roberts, G. Maternal late-pregnancy serum 25-hydroxyvitamin D in relation to childhood wheeze and atopic outcomes. *Thorax* 2012;67(11):950–956. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201888>
- Redline, S. & Gold, D. Challenges in interpreting gender differences in asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994;150(5):1219–1221. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.5.7952543>
- Rigby, W. F., Stacy, T. & Fanger, M. W. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol). *The Journal of Clinical Investigation* 1984;74(4):1451–1455. <https://doi.org/10.1172/JCI111557>
- Riverin, B. D., Maguire, J. L. & Li, P. Vitamin D supplementation for childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2015;10(8):1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136841>
- Rosen, C. J., Adams, J. S., Bikle, D. D., Black, D. M., Demay, M. B., Manson, J. E., Kovacs, C. S. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2012;33(3):456–492. <http://dx.doi.org/10.1210/er.2012-1000>
- Ross, A. C., Manson, J. E., Abrams, S. A., Aloia, J. F., Brannon, P. M., Clinton, S. K., Shapses, S. A. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;96(1):53–58. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-2704>
- Roßberg, S. , Keller, T., Icke, K. , Siedmann, V., Lau, I., Keil, T., Lau, S. Orally applied bacterial lysate in infants at risk for atopy does not prevent atopic dermatitis, allergic rhinitis, asthma or allergic sensitization at school age: Follow-up of a randomized trial. *Allergy* 2020;75(8):2020–2025. <https://doi: 10.1111/all.14247>
- Sampson, H. A., Muñoz-Furlong, A., Bock, S. A., Schmitt, C., Bass, R., Chowdhury, B. A., Camargo Jr., C. A. Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: Summary report. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005;115(3):584–591. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.01.009>

- Schauber, J., Dorschner, R. A., Coda, A. B., Büchau, A. S., Liu, P. T., Kiken, D., Gallo, R. L. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *The Journal of Clinical Investigation* 2007;117(3):803–811. <https://doi.org/10.1172/JCI30142>
- Schmitz, R., Atzpodien, K., & Schlaud, M.. Prevalence and risk factors of atopic diseases in German children and adolescents. *Pediatric Allergy and Immunology* 2012;23(8):716–723. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2012.01342.x>
- Schoos A.M., Chawes B.L., Jelding-Dannemand E., Elfman L.B., Bisgaard H. Early indoor aeroallergen exposure is not associated with development of sensitization or allergic rhinitis in high-risk children. *Allergy* 2016;71(5):684-91. doi: 10.1111/all.12853
- Schulz, V., Rietbrock, N., Roots, I. & Loew, D. Phytopharmaka VII: Forschung und klinische Anwendung. *Springer-Verlag* 2014
- Sears M.R. Predicting asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;136(4):829-36;quiz 837. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.048.
- Sehra S., Yao Y., Howell M.D., Nguyen E.T., Kansas G.S., Leung D.Y.M., Travers J.B., Kaplan M.H. IL-4 regulates skin homeostasis and the predisposition towards allergic skin inflammation. *J Immunol* 2010;184:3186-3190. doi: 10.4049/jimmunol.0901860
- Skversky, A. L., Kumar, J., Abramowitz, M. K., Kaskel, F. J. & Melamed, M. L. Association of Glucocorticoid Use and Low 25-Hydroxyvitamin D Levels: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001–2006. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;96(12):3838–3845. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-1600>
- Slavin R.G. The upper and lower airways: the epidemiological and pathophysiological connection. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29(6):553-6. doi: 10.2500/aap.2008.29.3169
- Snellman, G., Melhus, H., Gedeberg, R., Byberg, L., Berglund, L., Wernroth, L. & Michaëlsson, K. Determining Vitamin D Status: A Comparison between Commercially Available Assays. *PLOS ONE* 2010;5(7):e11555. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011555>

- Stein, R., Holberg, C., Sherrill, D., Wright, A., Morgan, W.J., Taussig L. & Martinez, F.D. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tucson Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol* 1999;149(11):1030–1037. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009748.
- Strachan, D. P., Butland, B. K. & Anderson, H. R. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996; 312(7040):1195–1199. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7040.1195>
- Strachan, D. P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299(6710):1259–1260. doi: 10.1136/bmj.299.6710.1259
- Sutherland, E. R., Goleva, E., Jackson, L. P., Stevens, A. D. & Leung, D. Y. M. Vitamin D Levels, Lung Function, and Steroid Response in Adult Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2010;181(7):699–704. <https://doi.org/10.1164/rccm.200911-1710OC>
- Thacher J.D., Gehring U., Gruzieva O., Standl M., Pershagen G., Bauer C.P., Berdel D., Keller T., Koletzko S., Koppelman G.H., Kull I., Lau S., Lehmann I., Maier D., Schikowski T., Wahn U., Wijga A.H., Heinrich J., Bousquet J., Anto J.M., von Berg A., Melén E., Smit H.A., Keil T., Bergström A. Maternal Smoking during Pregnancy and Early Childhood and Development of Asthma and Rhinoconjunctivitis - a MeDALL Project. *Environ Health Perspect.* 2018;26(4):047005. doi: 10.1289/EHP2738
- Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(6):1171-83;quiz 1184. doi: 10.1067/mai.2003.1592.
- Toskala E., Kennedy D.W. Asthma risk factors. *Int Forum Allergy Rhinol.* Suppl 1 2015;S11-6. doi: 10.1002/alr.21557
- Tsakok T., Woolf R., Smith CH., Weidinger S., Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. *Br J Dermatol.* 2019;180(3):464-474. doi: 10.1111/bjd.16934

- Tun H.M., Konya T., Takaro T.K., Brook J.R., Chari R., Field C.J., Guttman D.S., Becker A.B., Mandhane P.J., Turvey S.E., Subbarao P., Sears M.R., Scott J.A., Kozyrskyj A.L., CHILD Study Investigators. Exposure to household furry pets influences the gut microbiota of infant at 3-4 months following various birth scenarios. *Microbiome*. 2017;5(1):40. doi: 10.1186/s40168-017-0254-x
- Turner S. Gene-Environment Interactions-What Can These Tell Us about the Relationship between Asthma and Allergy? *Front Pediatr*. 2017;5:118. doi: 10.3389/fped.2017.00118
- Vestita, M., Filoni, A., Congedo, M., Foti, C. & Bonamonte, D. Vitamin D and atopic dermatitis in childhood. *Journal of Immunology Research* 2015;2015:257879 <https://doi.org/10.1155/2015/25787>
- von Berg A., Koletzko S., Armin Grübl A., Filipiak-Pittroff B., Wichmann H.-E., Bauer C., Reinhardt D., Berdel D. German Infant Nutritional Intervention Study Group The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(3):533-40. doi: 10.1067//mai.2003.101
- von Mutius, E., Braun-Fahrländer, C., Schierl R., Riedler J., Ehlermann S., Maisch S., Waser M., Nowak D. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clinical & Experimental Allergy* 2000;30(9):1230–1234. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00959.x>
- von Mutius, E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105(1),9–19. doi: 10.1016/s0091-6749(00)90171-4
- von Mutius, E., Martinez, F., Fritzschnig, C., Nicolai, T., Reitmeir, P. & Thiemann, H. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 1994;308(6930):692–695.
- Wabitsch, M., Koletzko, B. & Moß, A. Vitamin-D-Versorgung im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2011;159(8):766–774. <https://doi.org/10.1007/s00112-011-2407-5>
- Wahn, U., Lau, S., Bergmann, R., Kulig, M., Forster, J., Bergmann, K., Guggenmoos-Holzmann, I. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(1):763–769. doi: 10.1016/s0091-6749(97)80009-7

- Walters, M. R. Newly Identified Actions of the Vitamin D Endocrine System. *Endocrine Reviews* 1992;13(4):719–764. <http://dx.doi.org/10.1210/edrv-13-4-719>
- Wang, D.-Y. Risk factors of allergic rhinitis: genetic or environmental? *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2005;1(2):115–123. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18360551>
- Wang, S. S., Hon, K. L., Kong, A. P., Pong, H. N., Wong, G. W. & Leung, T. F. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology : Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2014;25(1):30–35 <https://doi.org/10.1111/pai.12167>
- Wang A.L., Datta S., Weiss S.T., Tantisira K.G. Remission of persistent childhood asthma: Early predictors of adult outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(5):1752-1759.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.038
- Wawro, N., Heinrich, J., Thiering, E., Kratzsch, J., Schaaf, B., Hoffmann, B., Linseisen, J. Serum 25(OH)D concentrations and atopic diseases at age 10: results from the GINIplus and LISApplus birth cohort studies. *BMC Pediatrics* 2014;14:286 <https://doi.org/10.1186/s12887-014-0286-3>
- Weidinger S., Beck L.A., Bieber T., Kabashima K., Irvine A.D. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):1. doi: 10.1038/s41572-018-0001-z
- Weigl, G. Bundesministerium für Gesundheit und Frauen, https://www.gesundheit.gv.at/labor/laborwerte/allergie/labor-allergie-allergenspezifische-ige-antikoerperrast1#heading_Wie_wird_das_Ergebnis_der_Bestimmung_allergenspezifischer_IgE_Antikoerper_im_Blut_interpretiert_
- Weiland S.K., von Mutius E., Hirsch T., Duhme H., Fritzsche C., Werner B., Hüsing A., Stender M., Renz H., Leupold W., Keil U. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. *Eur Respir J.* 1999;14(4):862-70. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d23.x

- Weiland S.K., von Mutius, E., Hirsch T., Duhme H., Fritzscher C., Werner B., Hüsing A., Stender M., Renz H., Leupold W., Keil U.. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification *Eur Respir J*. 1999; 14(4):862-70. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14d23.x
- Weisse, K., Winkler, F., Hirche, G., Herberth, G., Hinz, D., Bauer, M. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy* 2012;68(2):220–228. <https://doi.org/10.1111/all.12081>
- White, J. H. Vitamin D Signaling, Infectious Diseases, and Regulation of Innate Immunity. *Infection and Immunity* 2008;76(9):3837-3843. <http://iai.asm.org/content/76/9/3837.abstract>
- Yao, T.C., Tu, Y.L., Chang, S.W., Tsai, H.J., Gu, P.W., Ning, H.C., Huang, J.L. PATCH Study group Suboptimal Vitamin D Status in a Population-Based Study of Asian Children: Prevalence and Relation to Allergic Diseases and Atopy. *PLOS ONE* 2014;9(6):e99105. doi: 10.1371/journal.pone.0099105. eCollection 2014
- Yazdanbakhsh, M., Kremsner, P. G. & van Ree, R. Allergy, Parasites, and the Hygiene Hypothesis. *Science* 2002;296(5567):490-494. <http://science.sciencemag.org/content/296/5567/490.abstract>
- Zella, J. B. & DeLuca, H. F. Vitamin D and autoimmune diabetes. *Journal of Cellular Biochemistry* 2003;88(2):216–222. <https://doi.org/10.1002/jcb.10347>
- Zhang, Y., Leung, D. Y. M., Richers, B. N., Liu, Y., Remigio, L. K., Riches, D. W. & Goleva, E. Vitamin D Inhibits Monocyte/Macrophage Proinflammatory Cytokine Production by Targeting MAPK Phosphatase-1. *The Journal of Immunology* 2012;188(5):2127-2135. <http://www.jimmunol.org/content/188/5/2127.abstract>
- Zhao, T. B., Wang, A. J., Chen, Y. Z., Xiao, M. L., Duo, L. K., Liu, G., Karlberg, J. Prevalence of childhood asthma, allergic rhinitis and eczema in Urumqi and Beijing. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2001;36(2):128–133. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2000.00457.x>

VIII. EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

„Ich, Valentina Siedmann geb. Belzer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Zusammenhang zwischen Serum Vitamin-D3-Spiegel und dem Auftreten von atopischen Erkrankungen, Ergebnisse der *PAPS* Follow-up Studie“, „Association between serum vitamin D3 levels and the development of atopic diseases, Results of the *PAPS* Follow-up study“, 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht.

Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Erstbetreuerin angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité- Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum:

Unterschrift:

IX. ANTEILSERKLÄRUNG AN ETWAIGEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN

Valentina Siedmann geb. Belzer hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:
Studienärztin bei der Rekrutierung der Probanden, Durchführung der klinischen
Untersuchung und der Blutentnahmen, Eingabe der Daten in die CRFs und in die Datenbank.

Publikation:

1. Rossberg, S. , Keller, T., Icke, K. , Siedmann, V., Lau, I., Keil, T., Lau, S. Orally applied bacterial lysate in infants at risk for atopy does not prevent atopic dermatitis, allergic rhinitis, asthma or allergic sensitization at school age: Follow-up of a randomized trial. *Allergy* 2020;75(8):2020-2025. <https://doi: 10.1111/all.14247>

X. LEBENSLAUF

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

XI. PUBLIKATIONSLISTE

Roßberg, S. , Keller, T., Icke, K. , Siedmann, V., Lau, I., Keil, T., Lau, S. Orally applied bacterial lysate in infants at risk for atopy does not prevent atopic dermatitis, allergic rhinitis, asthma or allergic sensitization at school age: Follow-up of a randomized trial. *Allergy* 2020;75(8):2020-2025. <https://doi: 10.1111/all.14247>

XII. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich in erster Linie bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Susanne Lau dafür bedanken, dass sie mich über die gesamte Promotionszeit jederzeit unterstützt und mir die Möglichkeit gegeben hat in ihrer Arbeitsgruppe mitzuwirken.

Zudem möchte ich Frau Petra Wagner, unserer Studienschwester, danken für die intensive und unterstützende Zusammenarbeit bei der Untersuchung der Probanden.

Herr Prof. Thomas Keil und Frau Katja Icke danke ich sehr für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und der Beantwortung zahlreicher Fragen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Mann Moritz Siedmann, ohne dessen stetigen Zuspruch, endlosen Humor, liebevolle Motivation und unbeschreibliche Geduld ich diese Promotion niemals zu einem Ende gebracht hätte.

Diese Gelegenheit möchte ich auch nutzen, um meiner Mutter, meiner besten Freundin Aylin Dobberstein und meiner Schwiegermutter Isabell Siedmann zu danken, die mich immer wieder auf dem langen Weg der Fertigstellung aufgemuntert und aufgebaut haben. Sie standen immer tatkräftig an meiner Seite.

Meinen Eltern danke ich für die Ermöglichung meines Studiums und der damit einhergehenden Promotion.

XIII. BESCHEINIGUNG DES STATISTIKER



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Sauerbruchweg 3 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Siedmann, Valentina
Emailadresse: valentina.siedmann@charite.de
Matrikelnummer: 211080
PromotionsbetreuerIn: Dr. med. Susanne Lau
**Promotionsinstitution: Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt
Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin**

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass *Valentina Siedmann* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 03.01.2023

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Notwendige Annahmen des T-Tests für Mittelwertvergleiche diskutiert und die Möglichkeit einer robusteren Analyse erörtert
- Darstellung der Ergebnisse

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 03.01.2023

Name des Beraters: Lukas Mödl

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

