

Aus der Arbeitsgruppe Arbeits- und Umweltepidemiologie
& Net-Teaching
Leitung: Prof. Dr. K. Radon MSc
des Instituts und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. D. Nowak
Der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Asthma in sich ändernden Umwelten –
Umweltbedingungen und Atopie im Schwellenland Brasilien**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Laura Chaparro Schmiel

aus
München

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Erster Gutachter: Prof. Dr. Katja Radon MSc
Zweiter Gutachter: PD Dr. Elmar Saathoff
Dritter Gutachter: Prof. Dr. Karl-Heinz Herbinger

Mitbetreuung durch den
Promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Tim Müller

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.11.2021

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Atopische Sensibilisierung	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Pathophysiologie	1
1.1.3	Diagnostik	3
1.1.4	Klinisches Bild und Therapie	5
1.1.5	Risikofaktoren	6
1.1.6	Prävention	9
1.2	Atopische Erkrankungen	12
1.2.1	Epidemiologie	13
1.2.2	Pathophysiologie	15
1.2.3	Klinik	16
1.2.4	Therapie	17
1.2.5	Risikofaktoren	18
1.2.6	Prävention	23
1.3	Atopische Sensibilisierung und atopische Erkrankungen in Lateinamerika	27
1.3.1	Atopische Sensibilisierung in Lateinamerika	28
1.3.2	Atopische Erkrankungen in Lateinamerika	28
1.4	Brasilien	33
1.4.1	Brasilien – Ein Schwellenland	33
1.4.2	Atopische Sensibilisierung und atopische Erkrankungen in Brasilien	34
2	Zielsetzung	37
3	Material und Methoden	38
3.1	Vermeer II: Asthma in sich ändernden Umwelten	38
3.2	Rekrutierungsorte	39
3.3	Kontaktaufnahme	40
3.4	Fälle und Kontrollen	41
3.5	Untersuchungsablauf	43
3.5.1	Der Fragebogen	43
3.5.2	Medizinische Untersuchung	45
3.6	Statistische Auswertungen	49
4	Ergebnisse	50

4.1	Deskriptive Daten	50
4.1.1	Soziodemographische Daten.....	50
4.1.2	Anthropometrische Daten	52
4.1.3	Lebenszeitprävalenz von Infektionskrankheiten	52
4.1.4	Familienanamnese atopischer Erkrankungen.....	53
4.1.5	Aktuelle Umweltexpositionen	54
4.2	Ergebnisse der multiplen logistischen Regression	55
5	Diskussion	56
5.1	Diskussion der Methoden	57
5.1.1	Studiendesign	57
5.1.2	Untersuchungskollektiv und Rekrutierungsort	58
5.1.3	Teilnehmerbereitschaft	58
5.1.4	Fragebogen und medizinische Untersuchung	59
5.2	Diskussion der Ergebnisse	62
5.2.1	Soziodemographische und anthropometrische Faktoren	62
5.2.2	Infektionskrankheiten.....	67
5.2.3	Atopische Erkrankungen der Eltern	71
5.2.4	Aktuelle Umweltfaktoren	72
5.2.5	Ausblick.....	78
6	Zusammenfassung	80
7	Literaturverzeichnis	81
8	Anhang	99
9	Danksagung	111
10	Affidavit	113

Abkürzungsverzeichnis

BCG	Bacillus Calmette-Guérin
Blo t	Blomia tropicalis
BMI	Body Mass Index
CAPI	Computer Assisted Personal Interview
Der f	Dermatophagoides farina
Der p	Dermatophagoides pteronyssinus
EBV	Epstein-Barr-Virus
HAV	Hepatitis-A-Virus
hRV	humanes Rhinovirus
HSV	Herpes-Simplex-Virus
IL	Interleukin
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
MW	Mittelwert
N	Größe der Grundgesamtheit
n	Anzahl der Merkmalsausprägung
OR	Odds Ratio
OR _{adj}	adjustierte Odds Ratio
OR _{roh}	rohe Odds Ratio
PGD ₂	Prostaglandin D ₂
RSV	Respiratory Syncytial Virus
SUS	Sistema único de saúde (staatliches Einheitliches Gesundheitssystem)
T _H	T-Helferzelle
T _{reg}	regulatorische T-Zelle
VERMEE	Valdivia Encontrando Munich – Estudio Epidemiológico
VZV	Varizella-Zoster-Virus

1 Einleitung

1.1 Atopische Sensibilisierung

Die Prädisposition zur übersteigerten IgE-Bildung bei Kontakt mit Umweltallergenen bezeichnet man als atopische Sensibilisierung [1, 2]. Atopisch beziehungsweise Atopie leitet sich aus dem griechischen Wort „*atopos*“ ab und bedeutet „unangebracht“, „verfehlt“ [3]. Allergene sind primär harmlose Antigene, die der Körper irrtümlich als pathogen einstuft. Am häufigsten tritt der Mensch mit ihnen über die Atemwege und dem Gastrointestinaltrakt in Kontakt (z. B. Pollenstaub, Hausstaubmilben, Nahrungsmittel) [1].

1.1.1 Epidemiologie

In den letzten Jahrzehnten stieg die Atopie-Prävalenz weltweit [4]. Bis zu 40 % der Weltbevölkerung ist gegenüber Umweltallergenen atopisch sensibilisiert [5]. Dabei variieren die Prävalenz-Daten weltweit, selbst innerhalb der Länder und der allergischen Erkrankungen [6]. Zahlreiche Studien zeigten, dass Atopie in industrialisierten Ländern weitaus häufiger vorkommt als in Entwicklungsländern [7-10].

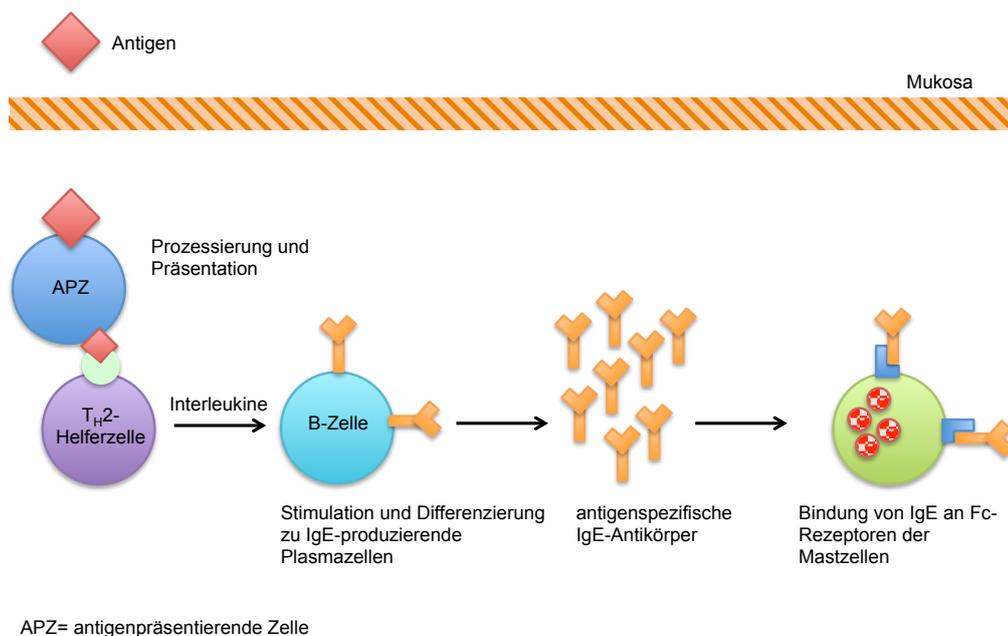
1.1.2 Pathophysiologie

Die atopische Sensibilisierung ist Teil der Pathophysiologie einer Allergie vom Soforttyp, auch bekannt als Hypersensitivitätsreaktion Typ I [11].

Erster Schritt - Atopische Sensibilisierung: Der Körper tritt, meist über die Schleimhäute, mit einem Antigen in Kontakt. Trifft dieser zum ersten Mal auf eine Immunzelle, eine sogenannte antigenpräsentierende Zelle, bindet diese das Antigen, präsentiert es den antigenspezifischen T_H2-Helferzellen und aktiviert die selbigen. Durch ihre Aktivierung setzen die T_H2-Helferzellen Interleukine (IL-4 und IL-10) frei. Diese stimulieren wiederum B-Zellen, sich zu IgE-produzierenden Plasmazellen zu differenzieren. Die, aus den Plasmazellen freigewordenen und für das Antigen spezifischen, IgE-Antikörper binden dann an die F_c-Rezeptoren

von Mastzellen und basophilen Granulozyten auf deren Oberfläche. Dieser Prozess wird unter dem Begriff „Sensibilisierung“ zusammengefasst und dauert mindestens 7-10 Tage. Der Erstkontakt verläuft symptomlos, bleibt daher unbemerkt. Dieser Prozess wird in Abbildung 1 schematisch dargestellt [11].

Abbildung 1 Erster Schritt der Hypersensitivitätsreaktion Typ I: Atopische Sensibilisierung [11]



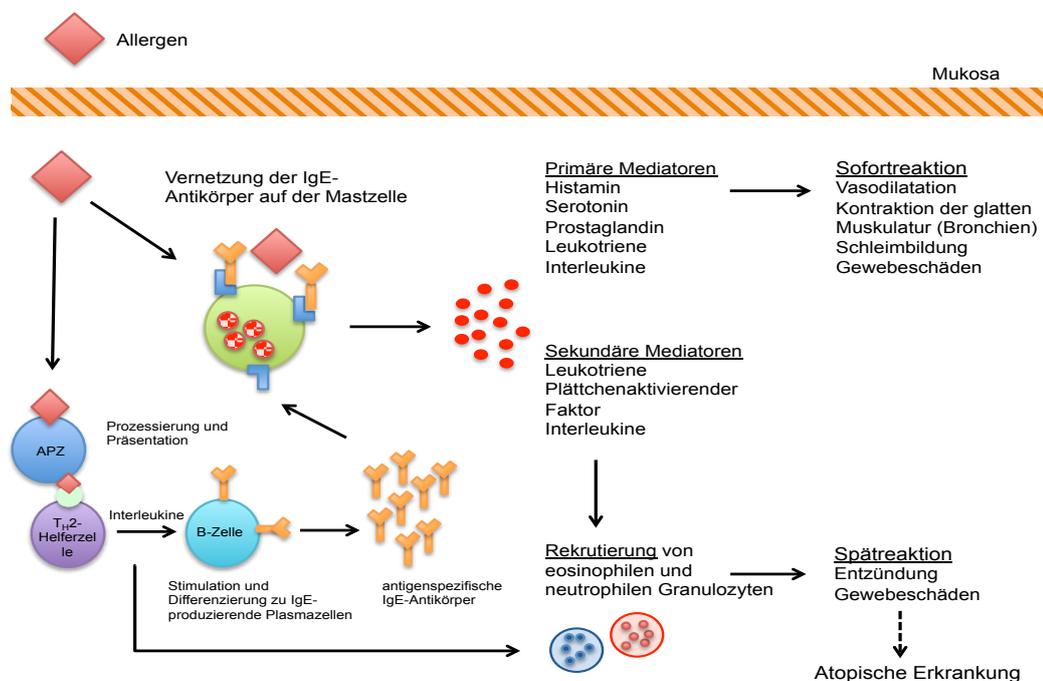
Zweiter Schritt – Reexposition: Bei einem zweiten Kontakt des Immunsystems mit diesem spezifischen Antigen, ab diesem Zeitpunkt als Allergen bezeichnet, kommt es zur Hypersensitivitätsreaktion vom Typ I mit einer Sofort- und Spätreaktion (Abbildung 2) [2].

Die **Sofortreaktion**, auch humorale Frühphase bezeichnet, tritt unmittelbar bis wenige Minuten nach Kontakt mit dem Allergen ein. Dabei bindet das Allergen direkt an die IgE-Antikörper, die durch die F_c-Rezeptoren bereits an den Mastzellen und basophilen Granulozyten gebunden sind. Die Allergen-Antikörper-Bindung verursacht eine Quervernetzung der F_c-Rezeptoren der Mastzellen und Basophilen, wodurch diese aktiviert werden und ihre Mediatoren freisetzen. Dabei werden primäre und sekundäre Mediatoren unterschieden. Als erstes werden die primären Mediatoren freigesetzt, hierzu zählen Histamin, Serotonin, Leukotriene, Interleukine und Prostaglandine D₂ (PGD₂). Es kommt zur Dilatation der Gefäße, Kontraktion der glatten Muskulatur an den Bronchien, Steigerung der Gefäßpermeabilität (Grund für die Rötung, Quaddelbildung und Juckreiz beim

Hautpricktest, Kapitel 1.1.3), Schleimbildung an den Schleimhäuten und Gewebeschäden. Interleukine (IL-3, IL-4) rekrutieren eosinophile und neutrophile Granulozyten. Diese lösen die Entzündungskaskade aus und leiten so, drei bis acht Stunden später, die Spätreaktion ein [11].

In der **Spätreaktion**, auch als zelluläre Spätphase bezeichnet, sind vor allem entzündliche Zellen, wie Mastzellen, Granulozyten, T-Zellen, Makrophagen und dendritische Zellen beteiligt. Diese halten die lokale Entzündungsreaktion aufrecht, die zu Gewebeschäden und –umstrukturierung führen kann. Die Spätreaktion verläuft in der Regel milder als die Sofortreaktion ab, jedoch kann sie bleibende strukturelle Veränderungen bewirken [11-14].

Abbildung 2 Zweiter Schritt der Hypersensitivitätsreaktion Typ I: Reexposition [11]



1.1.3 Diagnostik

Um eine atopische Sensibilisierung festzustellen wird entweder ein Hauttest durchgeführt oder die allergenspezifische IgE-Konzentration im Serum bestimmt [10]. Die klinische Relevanz eines positiven Ergebnisses für den Patienten hängt immer mit ab von Anamnese, Symptomen und körperlicher Untersuchung.

Hautpricktest: Hauttest, bei dem verschiedene Allergene auf der Hautoberfläche in kleinsten Konzentrationen eingeritzt werden. Erfolgt eine Soforttyp-Reaktion mit Rötung, Quaddeln und Juckreiz gilt der Untersuchte als, für das entsprechende Allergen, sensibilisiert (Kapitel 3.5.2) [15, 16].

Intrakutantest: Ähnlich wie beim Hautpricktest appliziert man Allergene auf der Haut. Hier werden sie mittels einer Spritze intrakutan injiziert. Das Ablesen des Testergebnisses erfolgt wie beim Hautpricktest. Der Intrakutantest ist sensitiver als der Hautpricktest [17], jedoch treten mehr systemische Nebenwirkungen auf [18, 19] und er setzt eine präzisere Technik voraus. Daher wird er erst bei einem unklarem Hautpricktest oder bei speziellen Fragestellungen verwendet [16].

Radioimmunsorbent-Test (RIST): Es werden Antikörper gegen IgE an Dextrane gekoppelt und zusammen mit Patientenserum inkubiert. Nach dem Hinzufügen einer bestimmten radioaktiven IgE-Menge als Kompetitor misst man die Radioaktivität der Probe. Je mehr IgE des Patienten vorhanden ist, desto radioärmer fällt das Resultat aus. Das Ergebnis wird mit einer Standardverdünnung verglichen, um die im Patientenserum enthaltene IgE-Menge zu bestimmen [11].

Radioallergosorbent-Test (RAST): Patientenserum wird mit spezifischen und an feste Phasen gekoppelte Allergene inkubiert. Nach mehreren Waschschritten werden radioaktiv-markierte anti-IgE-Antikörper hinzugefügt und die dadurch gebundenen IgE-Antikörper quantifiziert [11, 20].

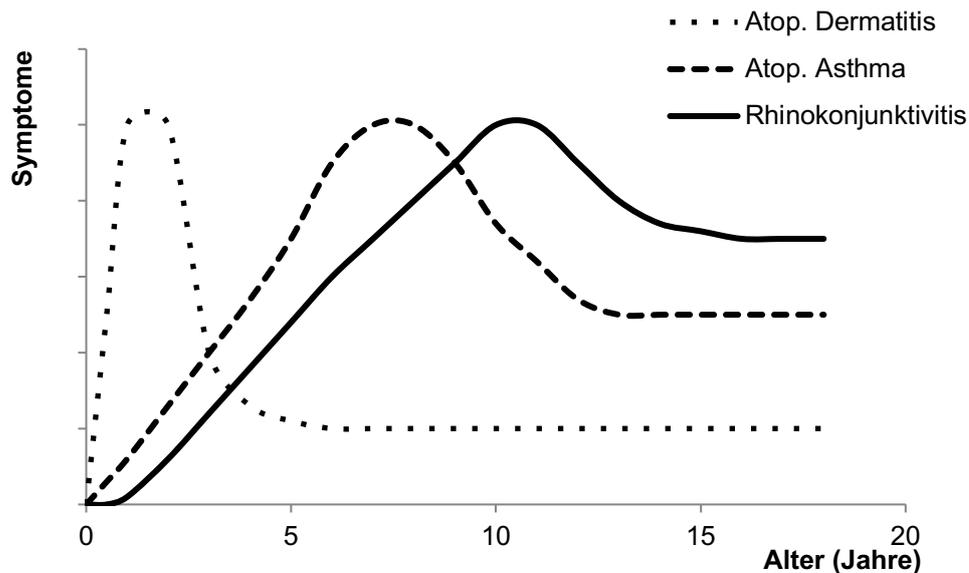
Der Hautpricktest weist gegenüber der spezifischen IgE-Serumkonzentrationsbestimmung mehrere Vorteile auf: Er liefert innerhalb von wenigen Minuten (15-20 Minuten) ein Ergebnis (ein positives Ergebnis kann die Compliance des Untersuchten positiv beeinflussen), ist kostengünstig und es können auch seltene Allergene, wie beispielweise Medikamente, Obst und Gemüse, getestet werden. Für diese seltenen Allergene gibt es häufig keine spezifischen IgE-Antikörper, wodurch eine Serum-IgE-Konzentrationsbestimmung nicht möglich ist [16]. Ein Vorteil der IgE-Konzentrationsbestimmung ist die objektive instrumentelle Durchführung des Tests. Nichtsdestotrotz weist der Hautpricktest den höheren positiv prädiktiven Wert auf und wird daher als

Standard für die Diagnostik einer IgE-vermittelten Allergie verwendet [16, 21, 22].

1.1.4 Klinisches Bild und Therapie

Allergische Beschwerden können bereits sehr früh im Säuglingsalter auftreten oder auch erst nach Jahren. In anderen Fällen treten sie gar nicht auf. Manifestiert sich jedoch eine atopische Erkrankung, sind meist Kinder und Jugendliche davon betroffen [1]. Es zeigen sich altersabhängig unterschiedliche Häufigkeitsgipfel der einzelnen atopischen Erkrankungen. Atopiker leiden häufig in der frühen Kindheit an atopischer Dermatitis. Typischerweise entwickeln die Betroffenen zusätzlich eine Nahrungsmittelallergie und sind im Verlauf auf Innenraumallergene wie Hausstaubmilben und Haustiere sensibilisiert. Mit zunehmendem Alter steigt dann die Sensibilisierungsrate für Außenraumallergene (z. B. Pollen und Gräser) [1]. Immer wiederkehrende Krankheitsepisoden (z. B. durch Virusinfekte) in der frühen Kindheit mit pfeifenden Atemgeräuschen entwickeln sich bei etwa 40 % zu atopischem Asthma oder allergischer Rhinokonjunktivitis [7]. Dabei überwiegt atopisches Asthma vor allem im Schulkindalter und allergische Rhinokonjunktivitis in der Jugend. Jungen sind vor allem in der Kindheit von atopischen Erkrankungen betroffen, Mädchen im Jugendalter [23]. Diese charakteristische Entwicklung von atopischer Dermatitis in der frühen Kindheit zu atopischem Asthma oder allergischer Rhinokonjunktivitis im Schulkindalter beziehungsweise in der Jugend, wird als „Allergic March“ bezeichnet (Abbildung 3) [1, 7, 24, 25]. Dieser verläuft bei jedem Betroffenen individuell. Die Abfolge der atopischen Erkrankungen kann variabel sein und nicht immer manifestiert sich jede einzelne [1].

Abbildung 3 Der „Allergic March“ [26]



Eine Therapie im eigentlichen Sinne existiert bisher nicht. Kommt es zur Manifestation von Symptomen, folgt die Therapie den Leitlinien der entsprechenden Erkrankung (Kapitel 1.2.4). Dabei dient die Therapie der Symptomkontrolle, verspricht aber keine Heilung. Die atopische Sensibilisierung kann bislang nicht durch Prävention vermieden werden. Sie bildet vielmehr einen Risikofaktor für die Entstehung und die Persistenz atopischer Erkrankungen [27].

1.1.5 Risikofaktoren

Die bislang identifizierten Risikofaktoren für Atopie können in zwei Gruppen unterteilt werden: Genetik und Umweltbedingungen. Diese bedingen zusammen bis zu 50 % das Risiko an einer atopischen Erkrankung zu erkranken [7, 11].

Genetik: Die atopische Sensibilisierung zeigt eine starke hereditäre Komponente. Ein Kind, dessen Eltern oder ein Elternteil und ein Geschwisterkind Atopiker sind, hat eine Wahrscheinlichkeit von 40 % selbst Atopiker zu werden [7]. Es wurden bereits zahlreiche sogenannte „Atopie-Gene“ identifiziert, die für unterschiedliche atopische Erkrankungen codieren. Diese Gene sind nicht ethnienübergreifend, unterscheiden sich vielmehr voneinander und sind ein Grund dafür, dass die Atopie-Prävalenzen in verschiedenen Ländern unterschiedlich ausfallen. Auf dem Chromosom 5q 31-33 liegen beispielsweise vier Gene, die ein erhöhtes Risiko bedingen, an atopischem Asthma zu erkranken. Diese Gene codieren für Zytokine,

die über T_H2-Zellstimulation die IgE-Antikörperproduktion fördern und weitere proinflammatorische Prozesse begünstigen [11]. Auf diese und ähnliche Weise bewirken sie, dass das Immunsystem auf ein Allergen hypersensitiv reagiert und begünstigen damit die atopische Sensibilisierung und im Verlauf die Entwicklung einer atopischen Erkrankung.

Umweltbedingungen: Ein maßgebender Faktor für die atopische Sensibilisierung ist die Umwelt eines Menschen, vor allem in den ersten Lebensjahren. Zu diesem Zeitpunkt entwickelt sich das humorale Immunsystem und lernt, welche Antigene pathogen und welche apathogen sind [2]. Darüber hinaus scheinen Umweltfaktoren auch im Erwachsenenalter Einfluss zu haben. Migranten entwickelten beispielsweise eine Atopie, nachdem sie in ihrem neuen Lebensraum mit neuen Umweltfaktoren in Kontakt getreten waren [7].

Mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft und frühkindliche Tabakrauchexposition stellen starke Risikofaktoren für die Entwicklung einer atopischen Sensibilisierung dar [28, 29].

Weitere Risikofaktoren sind die verminderte Infektionsrate mit Erregern, die über den Gastrointestinaltrakt aufgenommen werden und verbesserte Umweltbedingungen, die die Hygiene betreffen [30]. Die zuletzt aufgezählten Faktoren stützen die „Hygiene-Hypothese“, 1989 durch David P. Strachan begründet [31]. Er beobachtete eine Korrelation zwischen dem vermehrten Auftreten von atopischen Erkrankungen und der verminderten Infektionsrate, die, laut Strachan, durch höheren sozialen Status, bessere hygienische Bedingungen und kleinere Familiengrößen bedingt wurde. Lange Zeit war sie die einzige etablierte Hypothese für den stetigen Prävalenzanstieg von Allergien. Mittlerweile wurde sie durch andere Hypothesen erweitert, wie durch die „Biodiversitäts“- und die „Old friends“-Hypothese¹. Laut der „Biodiversitäts-Hypothese“ wird die hohe Atopie-Prävalenz durch eine verminderte Biodiversität in der Umwelt verursacht [33]. Demnach hängt die Toleranzentwicklung des Immunsystems stark von einem diversen und komplexen Mikrobiom des Gastrointestinaltraktes ab [34]. Durch

¹ 2003 von Rook et al. beschrieben: Das native Immunsystem braucht den Kontakt zu beispielsweise Helminthen und Bakterien, wie Mykobakterien, Listerien, Salmonellen etc., um eine regulierte Immunantwort präsentieren zu können [32]. Rook, G., R. Martinelli, and L. Brunet, *Innate immune responses to mycobacteria and the downregulation of atopic responses*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2003. **3**(5): p. 337-42, 32. *ibid*.

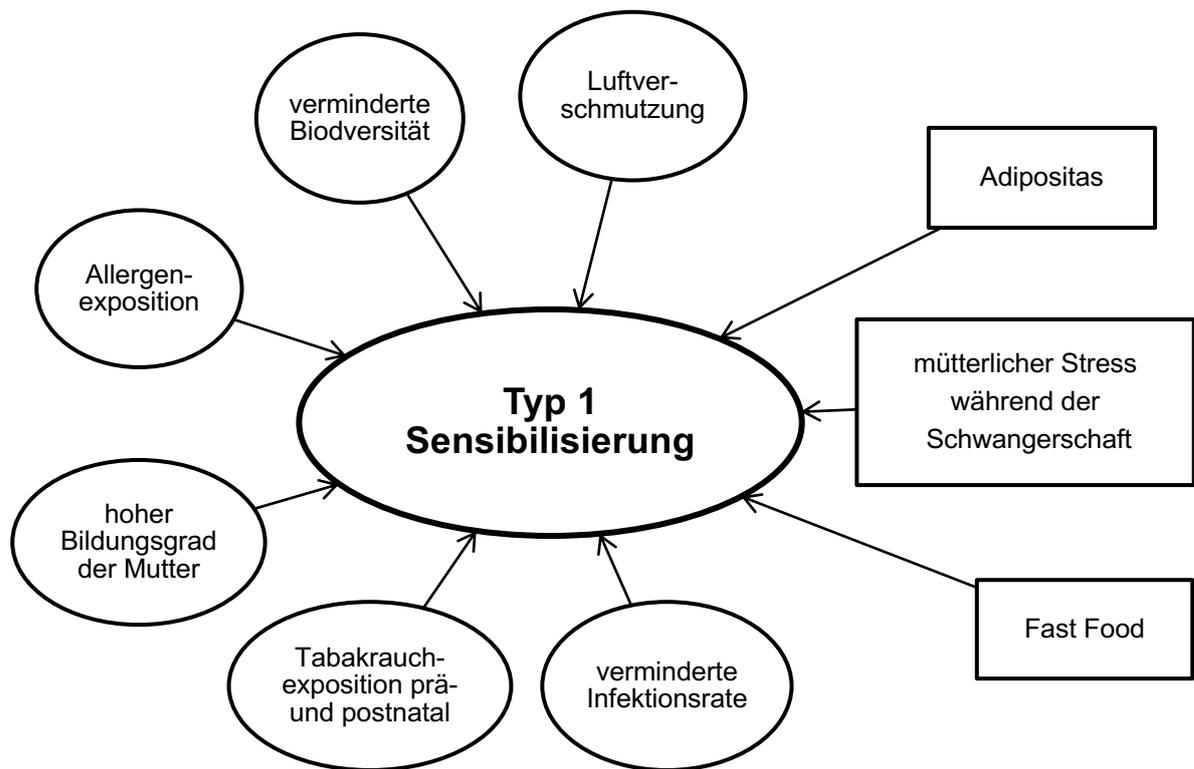
umweltbedingte Faktoren, wie Industrialisierung, Umweltverschmutzung, gesteigerter Chemikalieneinsatz, sowie durch persönliche Faktoren wie Ernährungs- und Lebensgewohnheiten und Antibiotikagebrauch ist die Biodiversität und dadurch die Diversität des Gastrointestinalmikrobioms stark vermindert worden. Daraus resultiert ein hypersensitives Immunsystem [33]. Durch oxidativen Stress induziert die Luftverschmutzung überdies auch direkt ein hypersensitives Immunsystem [35].

Hingegen korrelieren Infekte der unteren Luftwege, hauptsächlich durch Viren (z. B. Respiratory Syncytial Virus (RSV) und humanes Rhinovirus (hRV)) verursacht, mit einer erhöhten Atopie-Prävalenz [36, 37]. Die Rolle einer Infektion mit dem Mycobacterium tuberculosis wird dagegen kontrovers diskutiert [38-40].

Derzeit wird auch mütterlicher Stress während der Schwangerschaft als Risikofaktor hierfür diskutiert. Man geht davon aus, dass das fetale Genom durch seine Umwelt in utero epigenetisch moduliert werden und mütterlicher Stress daher ein Auslöser sein kann. Dadurch könnte eine genetische Prädisposition für atopische Sensibilisierung und spätere Allergien begünstigt werden [41].

Ob Übergewicht und Adipositas sich auf die atopische Sensibilisierung auswirken ist noch unklar. Zahlreiche Studien zeigten kontroverse Ergebnisse dazu. Studien mit positivem Ergebnis fanden vor allem eine Assoziation zwischen adipösen Mädchen und Atopie. Konträre Studien behaupten, es gäbe nur eine Verbindung zwischen Adipositas und nicht atopischem Asthma [42, 43]. Mai et al. zeigten, dass der Fast Food-Konsum möglicherweise den protektiven Effekt der Muttermilch hinsichtlich atopischer Sensibilisierung aufheben könnte [44]. Abbildung 4 gibt einen Überblick über umweltbedingte Risikofaktoren, die teils gesichert, teils noch in der Diskussion (eckig umfasst) sind.

Abbildung 4 Bekannte Risikofaktoren für die Typ 1 Sensibilisierung [7, 11, 28-30, 42, 44-46]
 Kreise: gesicherte Risikofaktoren
 Rechtecke: kontrovers diskutierte Risikofaktoren



1.1.6 Prävention

Primärprävention atopischer Erkrankungen ist bisher nicht möglich. Identifizierte Schutzfaktoren waren in Interventionsstudien bislang nicht erfolgreich [47]. Dennoch gibt es Empfehlungen, vor allem für Kinder aus Hochrisiko-Familien, bekannte Schutzfaktoren in die Lebensweise zu integrieren, um das Risiko Typ 1 sensibilisiert zu werden, so gering wie möglich zu halten [33, 48]. Einen Überblick über diese Schutzfaktoren gibt Abbildung 5.

Eine der Empfehlungen ist die Vermeidung von Tabakrauchexposition sowohl während der Schwangerschaft für die Mutter, als auch nach der Geburt für das Kind selbst [33]. Dies steht im Gegensatz zu US-amerikanischen Studien, die eine Assoziation zwischen Tabakrauchexposition während der Kindheit und einer verringerten Atopie-Prävalenz bei Kindern atopischer Mütter aufwiesen [29, 49-51].

Es gibt Hinweise, dass alleiniges Stillen bis mindestens zum vierten Lebensmonat des Kindes das Sensibilisierungsrisiko vermindert [7, 45]. Wenn das Stillen nicht möglich ist, sollte das Kind mit hydrolysiertes Formulanahrung ernährt werden.

Weiterhin erscheint eine frühe Zugabe von Präbiotika oder Probiotika protektiv zu sein [34, 48, 52].

In Europa zeigen das Aufwachsen und Leben auf dem Land, am besten auf einem landwirtschaftlich geführten Hof, sowie das Aufwachsen mit mehreren Geschwistern einen stark protektiven Einfluss [53, 54]. Holbreich et al. verglichen den Atopie-Status von Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 12 Jahren, die als Angehörige der amischen Glaubensgemeinschaft in den USA aufwuchsen, mit Kindern und Jugendlichen desselben Alters, die in der Schweiz zum einen auf dem Land und zum anderen in der Stadt aufwuchsen. Kinder und Jugendliche der Amisch waren dabei am seltensten Typ 1 sensibilisiert (7,2 %), im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen der ländlichen (25,2 %), beziehungsweise der städtischen (44,2 %) Schweiz [55]. Aufgrund der Schweizer Wurzeln der Amisch kann von einem ähnlichen genetischen Pool ausgegangen werden, wodurch der Prävalenzunterschied am ehesten durch unterschiedliche Umweltfaktoren erklärt werden kann. Die markantesten Unterschiede sind die landwirtschaftlich geprägte Lebensweise mit frühem Kontakt zu Bauernhoftieren und die größeren Familien der Amisch (5,9 Kinder pro Familie im Gegensatz zu 2,4 Kinder pro Familie bei den Schweizer Familien in der Stadt). Diese Studie stützt die Annahme, dass frühe landwirtschaftliche Exposition sowie große Familien einen protektiven Effekt bezüglich der Typ 1 Sensibilisierung haben.

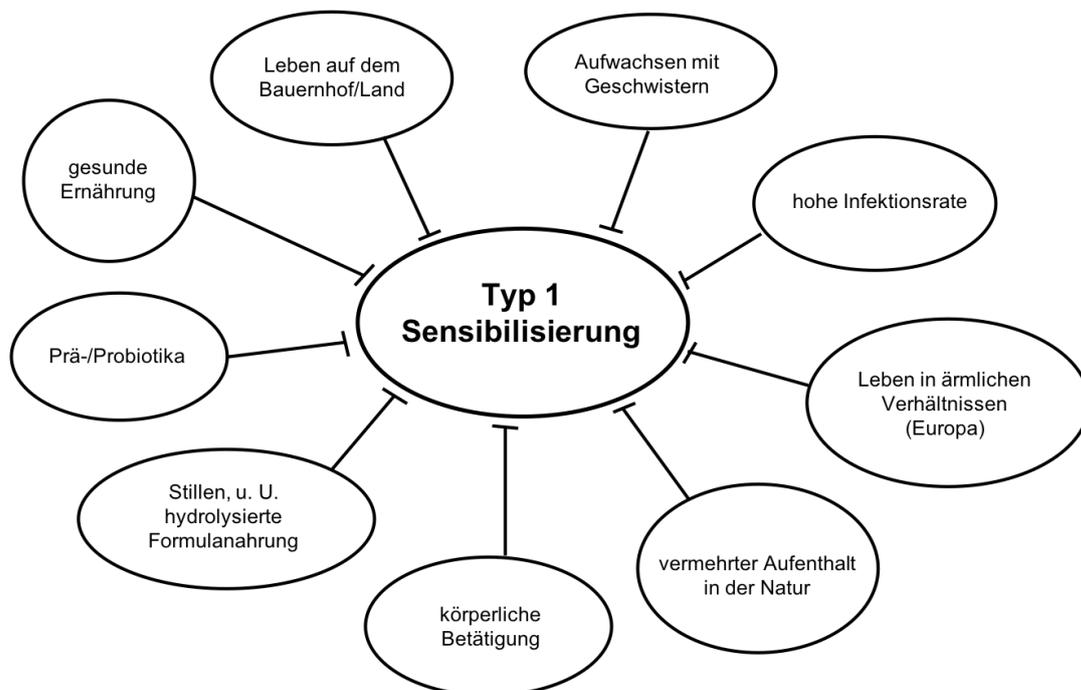
Untersuchungen in Europa zeigten, dass nicht nur die ländliche Lebensweise, sondern auch das Leben in armen Verhältnissen sich schützend hinsichtlich atopischer Sensibilisierung auswirkt [9].

Entsprechend dem Risikofaktor „verminderte Infektionsrate“ (Kapitel 1.1.5), scheint eine hohe Belastung an gastrointestinalen Infekten, wie auch chronische und schwere Darmparasiteninfekte, einen Schutz gegen atopische Sensibilisierung zu bieten [9, 30, 56]. Die Rolle von Hepatitis-A-Infektionen ist noch unklar. Sie könnte vom Industrialisierungsgrad des jeweiligen Landes abhängig sein. Matricardi et al. zeigten, dass Menschen mit positiver Hepatitis-A-Serologie in Ländern mittleren Einkommens seltener Typ 1 sensibilisiert sind, als serologisch negative Menschen. Diese Assoziation wurde in Ländern mit hohem und niedrigem Einkommen nicht gefunden [9]. Infektionen mit dem Hepatitis-A-Virus (HAV) wurden in dieser Studie als Marker für den Kontakt zu fäkal kontaminierten Lebensmitteln betrachtet. Der protektive Wert von hohen Infektionsraten und einer

kontaminierten Umwelt untermauert auch hier die „Hygiene-Hypothese“ (Kapitel 1.2.6).

Entsprechend der „Biodiversitäts-Hypothese“ (Kapitel 1.1.5) erhöhen vermehrter Aufenthalt in der Natur, körperliche Betätigung und gesunde Ernährung die Mikrobiomdiversität des Einzelnen und fördern damit ein tolerantes Immunsystem [33, 57-59]. Ebenfalls die „Biodiversitäts-Hypothese“ stützend, zeigten Ruokolainen et al., dass der frühkindliche Kontakt mit einer ländlichen Umgebung, in Form von Wald und landwirtschaftlichen Flächen, invers mit atopischer Sensibilisierung korreliert [60]. Weiter konnten Valkonen et al. eine niedrigere Atopie-Prävalenz bei Kontakt zu einer diversen Bakterienflora über den Staub, der sich in einer Schlafmatratze befindet, aufweisen [61].

Abbildung 5 Bekannte Schutzfaktoren für die Typ 1 Sensibilisierung [9, 33, 34, 45, 48, 53, 55, 56]



1.2 Atopische Erkrankungen

Führt die atopische Sensibilisierung zu Beschwerden, spricht man von einer atopischen Erkrankung. Atopische Dermatitis, allergische Rhinitis oder Konjunktivitis (im Folgenden als Rhinokonjunktivitis zusammengefasst) sowie atopisches Asthma bronchiale zählen, wie zuvor erwähnt, zu den häufigsten atopischen Erkrankungen. Weitere sind Urtikaria und IgE-vermittelte Nahrungs- und Arzneimittelallergien [62].

Atopische Dermatitis: Die atopische Dermatitis wird definiert als eine chronisch rezidivierende, juckende und nicht ansteckende Hauterkrankung, die alle Altersgruppen betreffen kann [63]. Sie wird in unterschiedliche Schweregrade unterteilt. Die meisten Betroffenen leiden an einer milden Form der atopischen Dermatitis [64]. Eine effiziente Therapie ist wichtig, da sich sowohl der physische wie auch der psychische Leidensdruck symptomatischer Patienten mit der Zeit steigern kann [64, 65].

Allergische Rhinokonjunktivitis: Die allergische Rhinokonjunktivitis ist eine Hypersensitivitätsreaktion Typ I der Nasenschleimhaut und der Augen [66]. Sie wird, laut der „World Health Organisation“ (WHO), entweder nach der Symptombdauer in intermittierend/persistierend oder nach der Symptomschwere in gering/mäßig/schwer eingeteilt [67]. Oft beginnt die Erkrankung schon in der Kindheit und besteht bis ins Erwachsenenalter. Viele Betroffene sind dadurch in ihrem Sozialleben und Schul- bzw. Arbeitsalltag eingeschränkt [66]. Eine Komorbidität mit Asthma ist häufig. Für Menschen mit Rhinokonjunktivitis ist das Risiko an Asthma zu erkranken 3,2fach höher als für Gesunde [68].

Atopisches Asthma bronchiale: Asthma bronchiale ist definiert als eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege mit anfallsartig wiederkehrenden, reversiblen Atemwegsobstruktionen. Die Obstruktion wird durch entzündliche Schleimhautschwellung, Kontraktion der glatten Atemwegsmuskulatur und vermehrte Bildung von zähem Schleim (Dyskrinie) verursacht [69]. Betroffene Kinder und Jugendliche sind in ihrem Alltag aufgrund von verminderter körperlicher Leistungsfähigkeit und Schulfehlzeiten häufig eingeschränkt [70].

1.2.1 Epidemiologie

In industrialisierten Ländern sind bis zu 25 % der Bevölkerung von einer atopischen Erkrankung betroffen [71].

In Deutschland haben Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 0 und 17 Jahren derzeit eine Lebenszeitprävalenz von 26 %, an mindestens einer atopischen Erkrankung zu erkranken [72]. Weltweit unterscheiden sich die Prävalenzen stark. Die „International Study of Asthma and Allergies in Childhood“ (ISAAC) Studie erforschte seit den 90er Jahren in über 100 Ländern die 12-Monats-Prävalenz für atopische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen, um so erstmals die Prävalenzen weltweit standardisiert zu erfassen, damit vergleichbar zu machen und eventuelle Trends aufzudecken [73]. Generell scheint die Häufigkeit der respiratorischen Allergien eine Plateau-Phase erreicht zu haben, wobei die Häufigkeit für atopische Dermatitis tendenziell noch steigt [74].

Unter den atopischen Erkrankungen ist die **atopische Dermatitis** die häufigste im frühen Kindesalter. Sie entwickelt sich bei 45 % der Betroffenen in den ersten sechs Lebensmonaten, bei 60 % im ersten Lebensjahr und etwa 80-95 % der Betroffenen erkranken vor ihrem fünften Lebensjahr daran [1, 75]. Die ISAAC Studie zeigte in 56 Ländern eine Prävalenzvariabilität von 0,3-25,5 %, mit tendenziell steigenden Prävalenzen [6, 76].

Im späten Kindesalter leiden atopische Kinder zunehmend an **allergischer Rhinokonjunktivitis** [77]. Die Lebenszeitprävalenz für in Deutschland lebende Kinder und Jugendliche beträgt 13 %. 14- bis 17-Jährige sind am häufigsten betroffen [72]. Laut der ISAAC Studien leiden 1-15 % der 6-/7-Jährigen und 1-40 % der 13-/14-Jährigen weltweit an Rhinokonjunktivitis. Die niedrigsten Prävalenzen sind in Osteuropa und Süd- bzw. Zentralasien zu finden [73].

Die Lebenszeitprävalenz für **atopisches Asthma** betrug in der KiGGS-Studie 8 %. Jungen waren dabei häufiger betroffen als Mädchen. Die meisten erkrankten zwischen dem 11. und 13. Lebensjahr [72]. Die ISAAC Studie beschrieb 2010 eine 12-Monatsprävalenz für Asthma bei der Gruppe der 6-/7-Jährigen zwischen 4-32 %. Indien, Indonesien, Iran und Malaysia wiesen die niedrigsten; Australien, Brasilien, Costa Rica u. a. die höchsten relativen Häufigkeiten auf. In der Gruppe der 13-/14-Jährigen variierten die weltweiten Prävalenzen zwischen 2-32 %. Dabei

zeigte sich in Europa ein deutliches Nordwest (hohe Prävalenz) - Südost (niedrige Prävalenz)-Gefälle [73].

Abbildung 6 12-Monats-Prävalenzen atopischer Erkrankungen in Deutschland [72]

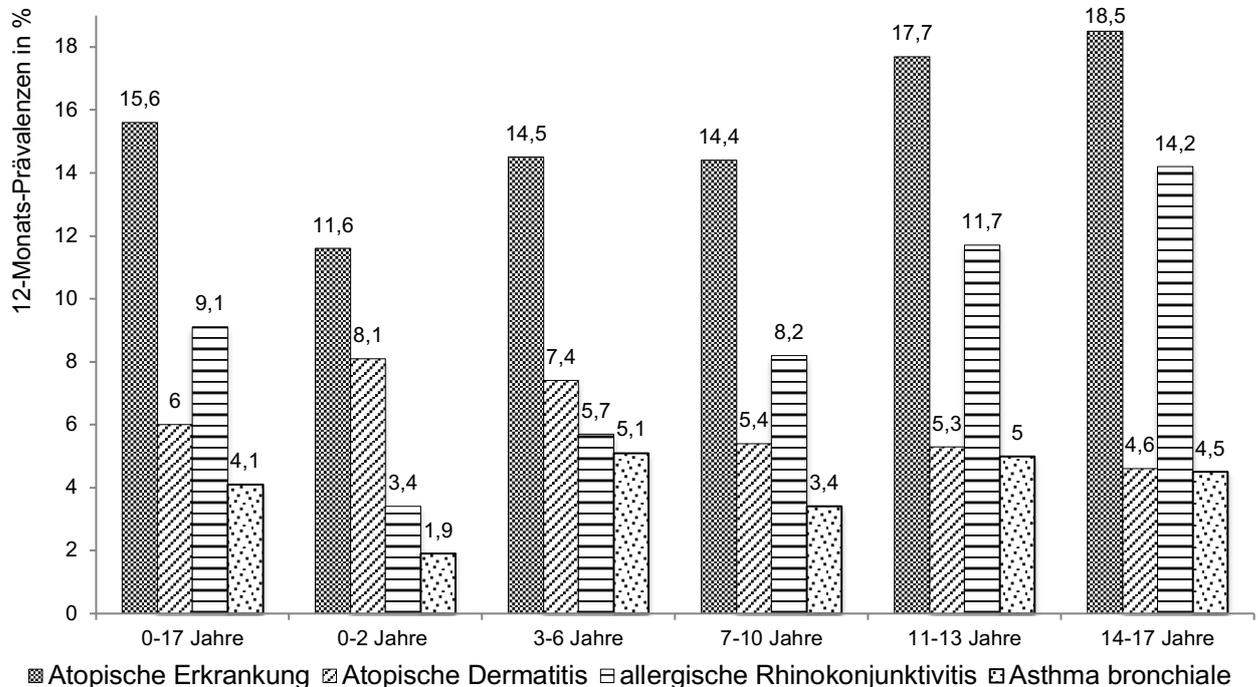


Abbildung 6 veranschaulicht die in der deutschlandweiten KiGGS Studie veröffentlichten 12-Monats-Prävalenzen für das Auftreten einer atopischen Erkrankung sowie einzelner atopischer Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Demnach beträgt die 12-Monats-Prävalenz für Kinder und Jugendliche 15,6 %, an einer atopischen Erkrankung zu leiden. Entsprechend dem „Allergic March“ (Kapitel 1.1.4) zeigen Kleinkinder die höchste Prävalenz für atopische Dermatitis. Diese relativiert sich beim Heranwachsen aufgrund der zunehmenden Prävalenzen für atopische Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale. Jugendliche zeigen der Studie nach die höchsten Prävalenzen für eine atopische Erkrankung und vor allem für atopische Rhinokonjunktivitis. Bei der Prävalenz-Erhebung für Asthma bronchiale wurde nicht zwischen atopischem und nicht-atopischem Asthma unterschieden. Deshalb können die 12-Monats-Prävalenz-Werte mehr als Tendenzwerte für das atopische Asthma beurteilt werden [72].

1.2.2 Pathophysiologie

Wie in Kapitel 1.1.2 beschrieben, führt die atopische Sensibilisierung dazu, dass das Immunsystem auf bestimmte Allergene überempfindlich reagiert und dies meist sofort zu einem entzündlichen Prozess führt. Mastzellen spielen hier eine zentrale Rolle und sind maßgeblich daran beteiligt, wenn sich daraus eine chronische Entzündung entwickelt [78]. Je nach Lokalisation der Mastzellen leidet der Patient an unterschiedlichen Symptomen, die dann zu einem Syndrom, der entsprechenden atopischen Erkrankung, zusammengefasst werden [7].

Die **atopische Dermatitis** entsteht multifaktoriell. Neben starken genetischen Komponenten spielen immunologische, neurovegetative und Hautbarrierestörungen eine Rolle [33, 79]. Letztere scheinen pathophysiologisch entscheidend zu sein [80]. Durch einen gestörten Hautschutz können vermehrt pathogene Stoffe, Allergene und Umweltschadstoffe (z. B. Toxine, Reizstoffe) durch die Haut dringen und unter anderem zur atopischen Dermatitis führen, indem sie allergische Prozesse induzieren und diese aufrechterhalten. Pathogenetisch sind mehrere Faktoren für eine Hautbarrierestörung bekannt, z. B. ein verminderter Lipidgehalt der Haut oder eine erhöhte Keratinisierung aufgrund eines Filaggrin-Defektes. Das Filaggrin spielt eine entscheidende Rolle bei der epidermalen Differenzierung. Gendefekte dieses Proteins zeigten in mehreren Studien eine starke Korrelation mit atopischer Dermatitis hinsichtlich der Entstehung wie auch der Chronifizierung einer solchen [25, 81].

Die Hypersensitivitätsreaktion vom Typ I führt bei der **allergischen Rhinokonjunktivitis** in der Nase primär zu einer Schwellung der Blutgefäße. Durch diese kommt es zur typischen Kongestion. Durch Mediatoren wie Histamin, PGD_2 und Kinine werden weitere typische Symptome (z. B. Niesen, Jucken und Rhinorrhoe) ausgelöst. In den Konjunktiven wird ein ähnlicher Prozess induziert, mit einer frühen und einer späten Entzündungsphase (Kapitel 1.1.2) [82]. Neben der Hypersensitivitätsreaktion Typ I scheint ebenso ein komplexer neurogener Vorgang abzulaufen, der zu einer vaskulären Hyperreaktion und neurologischen Inflammation führt. Diese neuronale Komponente könnte der ätiologische Unterschied zur nicht allergischen Rhinitis sein. Grund zur Annahme sind Neuropeptide (Substanz P und Secretoneurin), die im Nasensekret bei allergischen Patienten gefunden wurden und bei nicht allergischen Patienten

fehlten [83].

Beim **allergischen Asthma** löst der Kontakt eines Allergens mit der bereits sensibilisierten Bronchialschleimhaut die Entzündungskaskade innerhalb weniger Minuten aus und erreicht ihr Maximum nach etwa 20 Minuten. Es kommt zu einer akuten Entzündungsreaktion, wodurch die Schleimhaut anschwillt, sich die glatte Bronchialmuskulatur kontrahiert und vermehrt zäher Schleim produziert wird. Dadurch obstruieren die Bronchien reversibel und es kommt vorübergehend zur Atemnot [84].

1.2.3 Klinik

Atopische Dermatitis: Je nach Alter bilden sich die typisch makulopapulösen, ekzematösen Hautveränderungen an unterschiedlichen Stellen. Bei Säuglingen bildet sich eine weißlich-gräuliche Kruste, der sogenannte Milchschorf, der sich zu Beginn an Wangen und Scheitel, später auf das ganze Gesicht und die gesamte Kopfhaut bis hin zu den Streckseiten der Extremitäten ausbreitet [85]. Es handelt sich um ein exsudatives Ekzem mit verkrustenden Papulovesikeln und Juckreiz. Im Säuglings- und Kindesalter sind Gesicht, Nacken und Streckseiten der Extremitäten die häufigste Prädilektionsstelle. Hier ist das Ekzem eher trocken mit Papeln und Lichenifikation. Im späten Kindes- und Jugendalter sind die Extremitätenbeugen die häufigste Prädilektionsstelle. Die Leisten und Achseln sind nicht betroffen. Exkoriationen führen zu Lichenifikation und Hyperpigmentierung der Haut. Juckreiz besteht ebenso, der vor allem nachts auftritt [86]. Komplikationen entstehen durch Superinfektion des Ekzems mit Bakterien oder Viren. Staphylococcus aureus und Streptokokken sind häufige Erreger [87].

Allergische Rhinokonjunktivitis: Die typische Rhinokonjunktivitis manifestiert sich auf verschiedenen Ebenen: Nase, Augen und Nasennebenhöhlen [88]. Es werden primäre von sekundären Symptomen unterschieden. Zu den primären zählen Niesen, Juckreiz, Sekretion und Obstruktion auf nasaler Ebene sowie rote, tränende Augen mit Juckreiz auf okularer Ebene. Zu den sekundären gehören unter anderem Husten, Halsschmerzen, Lidödeme wie auch Schlaf- und Konzentrationsstörungen [83, 89]. Zeigen sich die Symptome intermittierend, dann

meist im Zusammenhang mit dem saisonalen Auftreten bestimmter Aeroallergene, z. B. Gräser- oder Baumpollen. Persistierende Symptome sind eher ein Hinweis auf Aeroallergene, die ganzjährig auftreten, wie Hausstaubmilben- oder Kakerlakenausscheidungen. Kinder und Jugendliche sind meist auf Hausstaubmilben, Tierhaare und Pollen sensibilisiert [1]. Für allergische Rhinokonjunktivitis ist ein saisonales Auftreten typischer als ein ganzjähriges Auftreten [1].

Allergisches Asthma: Als eine chronisch-entzündliche Erkrankung verläuft das Asthma bronchiale meist intermittierend, d. h. es gibt zwischen den Krankheitsepisoden auch symptomfreie Intervalle [90]. Krankheitsepisoden können durch Allergenkontakt, Kälte, körperliche Anstrengung, Stress und Medikamente induziert werden. Typische Asthmasymptome sind anfallsartige Dyspnoe, Hustenattacken, thorakales Engegefühl und charakteristische expiratorische Atemgeräusche wie Stridor, Giemen, Brummen und Pfeifen. Die Symptome treten typischerweise nachts oder am frühen Morgen auf [69]. Die bedrohlichste Komplikation ist der Status asthmaticus. Dabei dauert der Anfall über Stunden an und kann mit Bronchospamolytika nicht durchbrochen werden [91]. Die intermittierende Verlaufsform kann mit der Zeit in eine persistierende Verlaufsform übergehen, sodass die Atemwegsobstruktion dauerhaft besteht und unter Umständen irreversibel wird (sogenanntes „Airway Remodeling“) [92]. Eine Therapie ist in jedem Fall von Beginn an sinnvoll, um zum einen die Symptome des Betroffenen zu lindern und zum anderen auch langfristig schwerwiegende Komplikationen (z. B. chronisch respiratorische Insuffizienz) zu verhindern [69].

1.2.4 Therapie

Für atopische Erkrankungen bilden Prävention, Symptomkontrolle und Patientenschulung die Basis der Behandlung [85, 88, 90]. Zunächst wird versucht, das auslösende Allergen zu identifizieren, zumal ein Vermeidungsverhalten den besten Therapieerfolg verspricht [93]. Kann das Allergen nicht bestimmt bzw. vermieden werden oder erbringt die Allergenmeidung zusammen mit einer Basistherapie, wie sie beispielsweise bei der atopischen Dermatitis angewandt wird, keine Symptomverbesserung, sollte die Therapie auf eine Medikamentengabe ausgeweitet werden [85, 88, 90]. Dabei werden

antiinflammatorische oder Medikamente zum blockieren allergischer Mediatoren (z. B. Antihistaminika) verwendet [88]. Bei milder bis moderater Symptomatik werden diese meist topisch als Cremes, Nasen- oder Inhalationssprays angewandt. Bei schwerwiegender Symptomatik wird die topische auf eine systemische Therapie ausgeweitet [69, 93]. Die Empfehlung zur Corticosteroidgabe ist von der atopischen Erkrankung und der Schwere ihrer Symptomatik abhängig [87, 88, 90]. Die topische Anwendung corticosteroidhaltiger Cremes findet bereits bei milder Symptomatik der atopischen Dermatitis Verwendung [64], während die topische Anwendung bei allergischer Rhinokonjunktivitis und atopischem Asthma erst bei moderater bis schwerer Symptomatik empfohlen wird [69, 93]. Bei allen drei Erkrankungen kann die Therapie auf eine systemische Corticosteroidgabe ausgeweitet werden. Eine Immuntherapie in Form von Hyposensibilisierung² ist bei atopischen Erkrankungen mit einer Sensibilisierung gegenüber nur einer Allergenart (z. B. Aeroallergene oder Nahrungsmittelallergene) sinnvoll [5]. Die Immuntherapie mittels Injektionen ist hauptsächlich bei Asthma oder schwer therapierbarer Rhinokonjunktivitis effizient und sollte nur bei Kindern im Schulalter und Erwachsenen durchgeführt werden [94]. Symptome werden oft auch durch nicht-allergene Trigger verschlimmert, z. B. Virusinfekte bei atopischem Asthma oder Hautschadstoffe bei atopischer Dermatitis [85, 90]. Hautschadstoffe gilt es daher so gut wie möglich zu vermeiden. Virusinfekte sollten so schnell und effizient wie möglich therapiert werden [7]. Neben all den genannten Therapiemethoden ist die Patienten- und Elternschulung von enormer Bedeutung. Durch das Begreifen der Krankheit und ihrer Trigger wird die Compliance und damit auch die Symptomkontrolle verbessert [69, 93].

1.2.5 Risikofaktoren

Alle atopischen Erkrankungen haben zwei Hauptrisikofaktoren gemein: Atopie und eine positive Familienanamnese für atopische Erkrankungen [28, 63, 95-97]. Genetik ist demnach sehr wichtig für die Entstehung atopischer Erkrankungen.

²Die Hyposensibilisierung ist bisher die einzige kausale Therapie. Das Immunsystem wird anfangs mit sehr geringen Allergendosen, die dann im Verlauf gesteigert werden, konfrontiert. Dadurch soll sich das Immunsystem schrittweise an das Allergen gewöhnen und nicht mehr überreagieren. Lokale Reaktionen sind häufig, systemische selten.

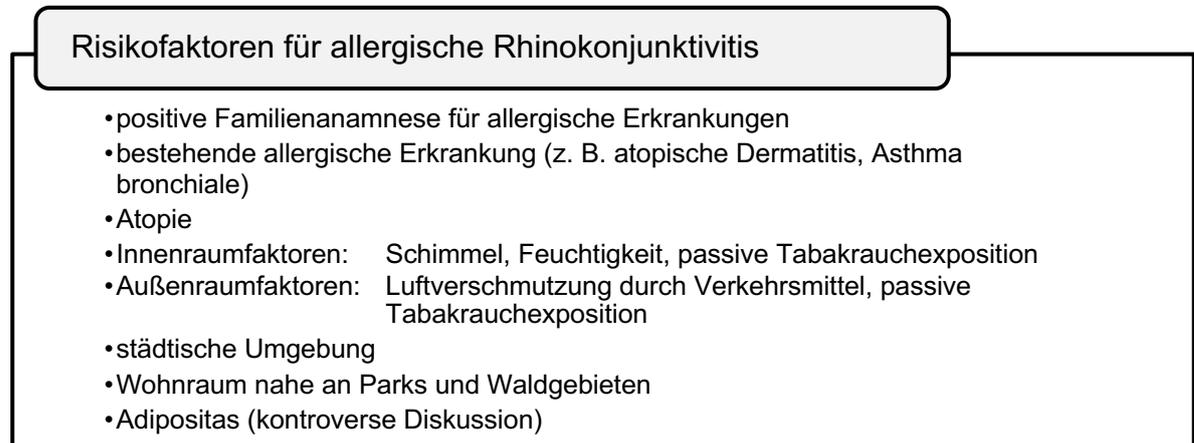
Zahlreiche Gene wurden bereits identifiziert, die mit Atopie oder der einzelnen atopischen Erkrankung assoziiert sind [62, 63]. Immer mehr Hinweise zeigen, dass sich Umweltfaktoren, vor allem Luftverschmutzung, epigenetisch auf das Genom auswirken und atopische Erkrankungen damit fördern [33, 62, 98].

Atopische Dermatitis: Risikofaktoren für die atopische Dermatitis werden bisher kontrovers diskutiert. Genetisch scheint eine Filaggrin-Mutation bedeutend für die Pathogenese zu sein [63]. Dieses Protein ist an der epidermalen Differenzierung und an der Bildung der natürlichen Schutzbarriere der Haut beteiligt. Mutationen führen zu einer Barrierefunktion der Haut, die mit atopischer Dermatitis assoziiert ist [34]. Weitere Risikofaktoren können Nahrungsmittelallergie, hoher sozioökonomischer Status und Umweltfaktoren (z. B. Hausstaubmilbenkontakt) sein [55, 99, 100]. Luftschadstoffe, wie beispielsweise Tabakrauch, Stickstoffdioxid, Feinstaub, Methylbenzol und andere werden kontrovers diskutiert. Befürworter erklären das Risiko durch den auslösenden oxidativen Stress an der Haut, der die natürliche Schutzfunktion stört oder eine immunologische Dysregulation induziert [101, 102]. Yi et al. zeigten in ihrer 2012 veröffentlichten Studie in Korea, dass Kinder ein erhöhtes Risiko haben, im ersten Lebensjahr zu erkranken, wenn ihre Mütter während der Schwangerschaft geraucht haben [41]. Eine postpartale Schwangerschaftsdepression kann ebenfalls das Erkrankungsrisiko des Kindes erhöhen [103]. Mehrere Studien zeigten eine positive Korrelation zwischen einer niedrigen Diversität des Gastrointestinaltrakt-Mikrobioms im frühen Säuglingsalter und der Erkrankung an atopischer Dermatitis [97, 104, 105].

Allergische Rhinokonjunktivitis: Abbildung 7 zeigt bekannte Risikofaktoren für die Entstehung von Rhinokonjunktivitis. Luftverschmutzung im Innen-, wie im Außenraum trägt zum Ausbruch und zur Verschlimmerung der Krankheit, insbesondere bei Jugendlichen, bei [96]. Zusätzlich trägt sie mit weiteren Umweltveränderungen (z. B. Klimawandel) dazu bei, dass Aeroallergene länger in der Luft verweilen. Hierdurch wird der Aeroallergenkontakt verstärkt [33, 35]. Grünflächen wie Waldgebiete oder Parks nahe dem Wohnraum scheinen bei allergischer Rhinokonjunktivitis einen fördernden Effekt zu haben, während sie beim Asthma bronchiale im Gegenteil zu den protektiven Faktoren zu zählen

scheinen [57]. Ob Übergewicht einen negativen oder aber keinen Einfluss hat, wird derzeit noch kontrovers in Studien diskutiert [42].

Abbildung 7 Risikofaktoren für die Entstehung der allergischen Rhinokonjunktivitis [33, 35, 42, 57, 95, 96]



Allergisches Asthma: Bisher bekannte Risikofaktoren für Asthma bronchiale sind in Tabelle 1 aufgelistet. Davon sind einige als Risikofaktoren für das atopische Asthma bekannt. Sowohl der Atopie-Status selbst, eine frühe Sensibilisierung gegenüber Aeroallergenen, als auch die Erkrankung an einer anderen atopischen Erkrankung begünstigen das atopische Asthma [28]. Die kindliche Exposition gegenüber Tabakrauch, z. B. über die Mutter oder den Vater, kann das Immunsystem des Kindes bereits in utero aus seinem regulatorischem Gleichgewicht hin zu einer proentzündlichen Reaktion der Lunge auf Allergene führen und damit langfristig, bei einem atopischen Kind, die Erkrankung an atopischem Asthma begünstigen [28, 49, 106]. Tabakrauch ist damit einer der stärksten vermeidbaren Risikofaktoren [33]. Ähnlich dem Tabakrauch schädigen Stoffe im Außenbereich wie Ozon, Stickstoffdioxid und Feinstaub ebenfalls die Lunge [107]. Die Tatsache, dass Luftverschmutzung, sowohl im Innen- als auch im Außenbereich, einen Risikofaktor für chronische Atemwegserkrankungen darstellt, ist bereits bekannt [1, 33, 79, 98]. Luftverschmutzung könnte aber auch auf epigenetischer Ebene das Individuum beeinträchtigen, indem Genfunktionen verändert und damit Atemwegserkrankungen begünstigt werden. Sanchez et al. zeigten hierzu eine Assoziation bei Atopikern zwischen veränderter Genfunktion, die mit atopischem Asthma assoziiert sind und einer Feinstaubinhalation [99].

Solche epigenetischen Veränderungen wurden auf den Chromosomen 2, 4, 12 und 22 identifiziert [99].

Eine verminderte Mikrobiomdiversität des Gastrointestinaltraktes im frühen Säuglingsalter scheint die Erkrankung im Verlauf zu begünstigen [34]. Goksör et al. beobachteten passend dazu einen Zusammenhang zwischen der Antibiotikagabe während der Neonatalperiode und der atopischen Asthma-Entwicklung im Schulkindalter [108]. Zahlreiche Studien zeigten zudem eine positive Assoziation zwischen Frühgeburt [109], sowie einer Geburt durch Kaiserschnitt und atopischem Asthma [110-113]. Durch den Kaiserschnitt passiert das Neugeborene nicht den Vaginaltrakt und kommt damit nicht in Kontakt mit den dort vorherrschenden Bakterien. Zuletzt genannte Faktoren stützen die „Biodiversitäts-Hypothese“ (Kapitel 1.1.5). Diese Korrelation bedarf jedoch weitere Untersuchungen. In jüngster Zeit wurden Studien veröffentlicht, in denen diese Korrelation nicht nachgewiesen werden konnte [114].

Entstehung und Exazerbation eines Asthma bronchiale können durch virale (Respiratorial-Syncytial-Virus (RSV) oder Rhinoviren (RV) [115, 116]) und bakterielle (*Chlamydia pneumoniae* oder *Mycoplasma pneumoniae* [117, 118]) frühkindliche Atemwegsinfektionen begünstigt werden.

Tabelle 1 Bisher beschriebene Risikofaktoren für Asthma bronchiale (ohne Unterscheidung zwischen atopischem und nicht atopischem Asthma) [8, 9, 28, 41, 42, 45, 47, 106, 119-125].

Demografische, entwicklungs- und lebensstilbedingte Risikofaktoren	Medikamentöse Risikofaktoren
Alter (bedingt, bei anhaltenden Episoden mit pfeifendem Atemgeräusch bis zum 3. Lebensjahr)	Antibiotika
Geschlecht (Jungen <13 Jahre, Mädchen >13 Jahre)	Paracetamol
positive Familienanamnese	Beta-2-Sympathomimetika
Genetik	Ernährungsbedingte Risikofaktoren
Urbanisation	Fast Food
hoher Einkommenslebensstandard	Trans-Fettsäuren
geringes Geburtsgewicht	Salz
frühgeboren	Inhalative Risikofaktoren
Kaiserschnitt	aktives und passives Rauchen der Mutter (auch in utero)
atopische Sensibilisierung	Rauchen des Vaters
Rhinitis	Rauchen des Kindes selbst
Stress (sowohl eigener als auch von Mutter/Vater)	Innenraumverschmutzung
hoher BMI	Umweltverschmutzung
Bewegungsarmut	Hausstaubmilbenkot
epigenetische Modulation	Katzenhaare (kontrovers)
niedrige Mikrobiomdiversität im ersten Lebensmonat	Schimmelpilze
Infektiöse Risikofaktoren	
Respiratory Syncytial Virus	
Rhinovirus	
Pertussis	

1.2.6 Prävention

Etablierte Leitlinien zur primären Prävention atopischer Erkrankungen existieren noch nicht [33], jedoch gibt es erste Empfehlungen dazu [126].

Tabelle 2 Derzeit empfohlene Maßnahmen zur Primärprävention atopischer Erkrankungen [126-128]

Derzeit empfohlene Maßnahmen zur primären Prävention
Ernährung
<ul style="list-style-type: none">- Exklusives Stillen während der ersten vier Lebensmonate- Risikokinder* nur mit hydrolysiertes Formulanahrung ernähren, wenn möglich Beikostzugabe ab dem vierten Lebensmonat
Aeroallergene und Luftverschmutzung (Vermeidung)
<ul style="list-style-type: none">- Schimmelpilze und Feuchtigkeit im häuslichen Bereich- Tabakrauchexposition- Innenraumschadstoffe (z. B. Formaldehyd, volatile organische Verbindungen)- Verkehrsabgase
Bakterien, Impfungen
<ul style="list-style-type: none">- Natürliche Geburt (Kaiserschnitt nur bei medizinischer Indikation)- Impfungen gemäß STIKO
Immunsystemstärkung
<ul style="list-style-type: none">- Körperliche Bewegung- Gesunde Ernährung (z. B. mediterranes Essen)- Vermehrter Naturkontakt- Ausschließlich notwendige Antibiotikagabe- Probiotikagabe

*Kinder mit einer positiven Familienanamnese für atopische Erkrankungen

Das alleinige Stillen in den ersten vier bis sechs Lebensmonaten wird empfohlen [129]. Kinder mit einem hohem Allergierisiko sollten nach Möglichkeit hydrolysierte Formulanahrung bekommen, dies senkt das Erkrankungsrisiko [126, 130]. Ab dem vierten Lebensmonat sollte mit einer uneingeschränkten Beikost begonnen werden. Die späte Gabe von allergenen Nahrungsmitteln (z. B. Fisch, Eier) begünstigt die Entstehung einer atopischen Erkrankung [126]. Lange Zeit wurde ein Vermeidungsverhalten gegenüber bestimmten Allergenen als die wichtigste Empfehlung der Primärprävention gesehen [131]. Davon wurde Abstand genommen. Derzeit geht man davon aus, dass das Immunsystem den Kontakt mit Allergenen braucht, um eine Toleranz entwickeln zu können [132]. Dabei scheint der Zeitpunkt des ersten Kontakts entscheidend zu sein. Findet der Kontakt in der frühen Kindheit statt, ist die Entwicklung eines toleranten Immunsystems wahrscheinlicher; findet sie zu einem späteren Zeitpunkt statt, ist die Entwicklung einer Allergie wahrscheinlicher [126, 133]. Zudem scheint eine

Hausstaubmilbenvermeidung nutzlos zu sein und Hochrisikofamilien müssen nicht zwangsläufig auf Haustiere verzichten [134, 135]. Die Meidung von Katzen wird dennoch weiterhin empfohlen [126]. Aufgrund ihrer schädlichen Wirkung (Kapitel 1.2.5) sollten Luftschadstoffe weitestgehend vermieden werden [136]. Durch Impfungen können zudem Krankheiten vermieden werden, die atopische Erkrankungen begünstigen (z. B. Pertussis) [79].

Entsprechend der „Biodiversitäts-Hypothese“ (Kapitel 1.1.5) sollte die Mikrobiomdiversität des Gastrointestinaltraktes, vor allem in der frühen Kindheit, gefördert bzw. nicht beeinträchtigt werden [33, 34, 97, 116, 137]. Folgende Einflüsse können dazu beitragen:

Liu et al. dokumentierten einen positiven Zusammenhang zwischen einer natürlichen Geburt und der Mikrobiomvielfalt des Gastrointestinaltraktes [133]. Dies gilt auch für das Stillen [138]. Antibiotika beeinträchtigen das menschliche Mikrobiom mit einem potentiell langfristigen Effekt [139, 140]. Die Gabe während des ersten Lebensjahres alteriert außerdem die metabolische Homöostase und fördert damit zusätzlich die Entwicklung allergischer Erkrankungen und anderer entzündlicher Bedingungen [33]. Die Notwendigkeit einer Antibiotikum-Gabe im frühen Kindesalter sollte folglich kritisch überprüft werden. Von der Empfehlung, Probiotika und Prebiotika der Ernährung zuzufügen, profitieren hauptsächlich Kinder mit einem erhöhten Risiko, an atopischer Dermatitis zu erkranken [126]. Hauptsächlich in industrialisierten Ländern ist der heutige Lebensstil von Bewegungsarmut und wenigen Aktivitäten in der Natur geprägt. Beides trägt dazu bei, die menschliche Mikrobiomvielfalt gering zu halten und das Immunsystem zu schwächen [33]. Dem können Grünflächen entgegenwirken. Studien zeigten, dass sich Grünflächen nahe des Wohnraums positiv auf die allgemeine Gesundheit, im Speziellen hinsichtlich atopischer Erkrankungen, auswirken [57, 58, 141]. Einerseits wirken sie der Bewegungsarmut des Menschen und dem Übergewicht entgegen, andererseits steigern sie die Luftqualität und die Biodiversität der Umwelt [142].

Zusätzlich zu den bisher aufgeführten Empfehlungen sind weitere Schutzfaktoren bekannt. Kinder und Jugendliche sollten nicht übergewichtig sein, da zum einen die allgemeine Gesundheit darunter leidet, zum anderen das Risiko für atopische Erkrankungen verstärkt wird [42, 63, 126]. Bei dem Versuch, den „Allergic March“ (Kapitel 1.1.4) aufzuhalten, zeigten Spergel et al., dass eine prophylaktische Therapie mit Antihistaminika (Cetirizin oder Ketotifen) bei Kindern mit atopischer

Dermatitis das Risiko, im Verlauf an atopischem Asthma zu erkranken, senken kann [86]. Dies muss durch weitere Studien bestätigt werden.

Als präventive Maßnahme für die atopische Dermatitis wurden feuchtigkeitsspendende Cremes und Salben, die man ab der Geburt auf die Haut der Säuglinge aufträgt, untersucht [74]. Damit soll die Hautbarriere unterstützt und so die Sensibilisierung und spätere Krankheitsentwicklung verhindert werden. Dieser Ansatz bedarf ebenfalls weiterer Studien. Lau et al. zeigten, dass durch eine orale Gabe von bakteriellen Lysaten der Bakterien *Escherichia coli* (*E. coli*) und *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) in den ersten sieben Lebensmonaten, zumindest bei Kindern mit einem atopischem Elternteil das Risiko, im ersten Lebensjahr an atopischer Dermatitis zu erkranken, gesenkt werden konnte [143, 144].

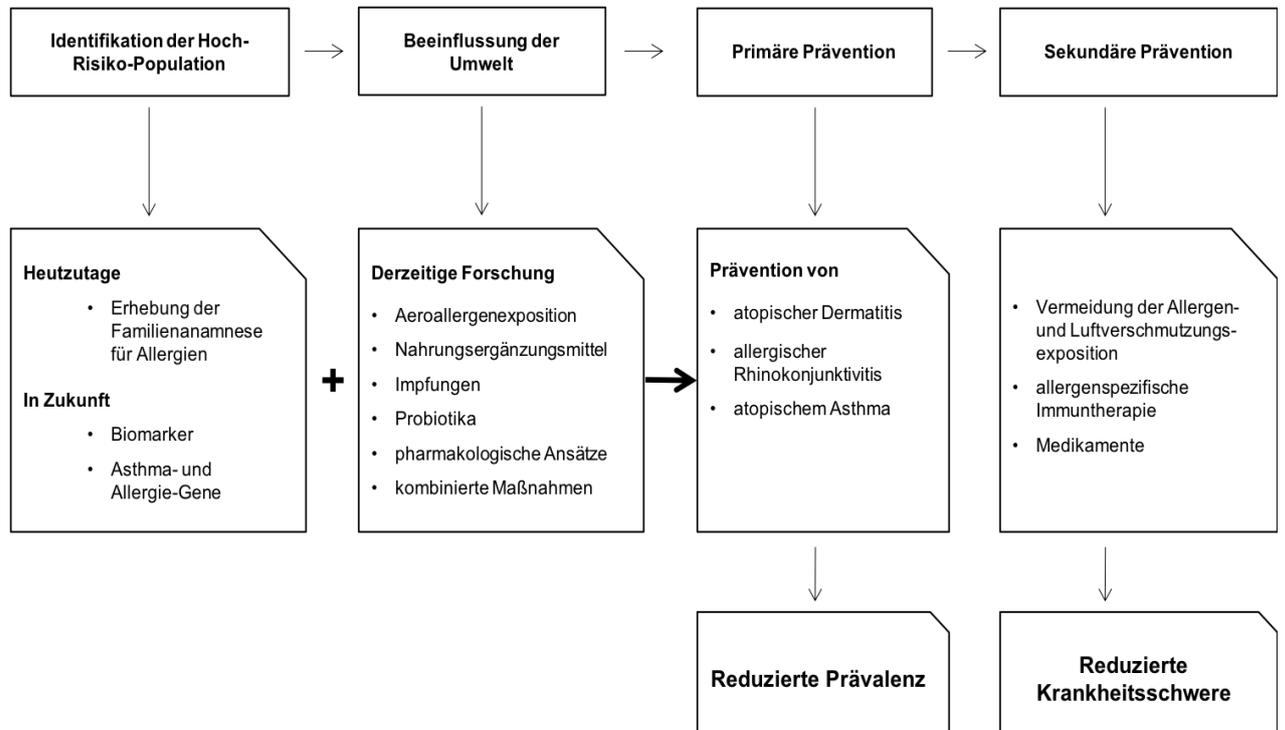
Verschiedene Infektionen, bspw. mit Salmonellen, wurden in Studien mit einer niedrigeren Prävalenz für atopisches Asthma und allergische Rhinokonjunktivitis assoziiert [9, 45]. Das Aufwachsen auf einem landwirtschaftlich geführten Hof, vor allem mit Geschwistern [53], oder auch auf einem milcherzeugenden Bauernhof [145] gilt ebenfalls als Schutzfaktor hinsichtlich der allergischen Rhinokonjunktivitis.

Derzeit laufen Studien, in denen untersucht wird, ob die orale Gabe des bakteriellen Extrakts OM-85, bei Kindern in der frühen Kindheit, einen vermehrten Schutz vor Atemwegsinfektionen und sekundär vor Asthma bronchiale bietet [146]. Mehrere Studien berichteten über eine Senkung des Risikos für atopisches Asthma während der ersten sieben Jahre bei Fischkonsum [147] oder einer Omega-3 Fettsäuren-Supplementation der Mutter während der Schwangerschaft [148]. Ein weiterer Ansatz präventiver Maßnahmen ist die kombinierte Anwendung mehrerer bekannter Schutzfaktoren. Randomisierte kontrollierte Studien zeigten damit bereits Erfolge, bei der Reduzierung des Risikos für atopisches Asthma [79].

Für die sekundäre Prävention ist die Allergenidentifikation und, falls möglich, dessen Vermeidung entscheidend [47]. Umweltnoxen (z. B. Tabakrauch) sollten vermieden werden, da diese das Immunsystem zusätzlich reizen und die Erkrankung verschlimmern können [33, 47]. Meist ist die Medikamenteneinnahme zur Symptomkontrolle trotzdem unumgänglich [79]. Kommt eine allergenspezifische Immuntherapie (Kapitel 1.2.4) in Frage, sollte sie in jedem Fall in Betracht gezogen werden [127]. Auch hier ist die Kombination verschiedener

Maßnahmen eine effiziente Art, die Krankheitsschwere zu reduzieren. Abbildung 8 zeigt eine schematische Übersicht der einzelnen Schritte für primäre und sekundäre Prävention [47].

Abbildung 8 Schematische Darstellung der einzelnen Schritte für primäre und sekundäre Prävention [47, 79]



1.3 Atopische Sensibilisierung und atopische Erkrankungen in Lateinamerika

Anders als in industrialisierten Ländern, wo die Prävalenz für atopische Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten eine Plateauphase erreicht zu haben scheint (Kapitel 1.2.1), steigt sie in Entwicklungs- und Schwellenländern weiter an [6, 76]. In Lateinamerika hat dieser Anstieg epidemische Ausmaße erreicht und wird zunehmend zu einer gesundheitlichen und ökonomischen Bürde für die einzelnen Länder [76, 149, 150]. Zu Lateinamerika gehören 20 Entwicklungs- und Schwellenländer Amerikas (Abbildung 9), mit insgesamt circa 600 Millionen Einwohnern, in denen entweder Spanisch oder Portugiesisch als Amtssprache gilt [56].

Abbildung 9 Landkarte Lateinamerika [151]



Die Länder in Lateinamerika befinden sich in einem Wandel mit ökonomischem Fortschritt, Westernisierung und Urbanisierung. Damit zusammenhängend werden auch die Hygienebedingungen verbessert (z. B. Wasserversorgung, Entwässerungssysteme, Abfallentsorgung) [30]. Studien zeigten dabei einen möglichen Zusammenhang zwischen dem stattfindenden Wandel und den steigenden Allergieprävalenzen [6, 120].

1.3.1 Atopische Sensibilisierung in Lateinamerika

Auch wenn die Atopie-Prävalenz in Lateinamerika steigt, scheint es dort insgesamt weniger Atopiker als in industrialisierten Ländern zu geben [10, 152-155]. Eine mögliche Erklärung ist die Assoziation zwischen Atopie und einem höherem sozioökonomischen Status [120, 155, 156]. Eine Studie in einer tropischen Region Ecuadors untersuchte bei Schulkindern den möglichen Zusammenhang zwischen ihrem Lebensraum (Stadt versus Land) und ihrem Atopie-Status [156]. Kinder, die in der Stadt lebten, waren häufiger Atopiker und litten vermehrt an Asthmasymptomen, als Kinder auf dem Land. Ländliche Umweltfaktoren wurden in dieser Studie als protektive Faktoren für eine Atopie-Entwicklung diskutiert. Zu diesen Faktoren gehörten der Kontakt zu Tieren, vor allem Haustiere, der Kontakt zur Landwirtschaft und eine erhöhte Infektionsrate. Infektionen, vorwiegend Darmwurminfektionen, scheinen besonders einer Atopie entgegenzuwirken. Zwei Studien, die in ärmlichen Stadtbezirken der brasilianischen Stadt Salvador durchgeführt wurden, zeigten eine verminderte Atopie-Prävalenz bei Kindern, die an Darmwurminfektionen erkrankt waren [157, 158]. Dabei korrelierte die Atopie-Prävalenz invers zur Anzahl der Darmwurminfekte. Blutproben der Kinder mit Darmwurminfekten wiesen eine Eosinophilie sowie eine Erhöhung der IgE-Serumkonzentration und der IL-10-Konzentration auf. Das IL-10 scheint die Hypersensitivitätsreaktion vom Typ 1 zu supprimieren und damit einen immunologisch nichtentzündlichen Phänotyp zu induzieren [158].

1.3.2 Atopische Erkrankungen in Lateinamerika

Atopische Dermatitis in Lateinamerika

Weltweit gehört die atopische Dermatitis zu den häufigsten Hauterkrankungen im Kindes- und Jugendalter, wobei Kinder und Jugendliche in Lateinamerika häufiger betroffen sind, als in anderen Regionen der Welt [63]. Meist sind Kinder unter fünf Jahren betroffen, der Großteil ist sogar jünger als zwei Jahre [159]. In der ISAAC Studie Phase 3 in Lateinamerika wurde für Kinder zwischen 6 und 7 Jahren eine 12-Monatsprävalenz von 10 % und für Jugendliche zwischen 13 und 14 Jahren eine 12-Monatsprävalenz von 8,3 % beschrieben [160]. In beiden Altersgruppen waren die Prävalenzen in den spanischsprachigen (10,7 % bei Kindern, 10,4 %

bei Jugendlichen) höher als in den portugiesischsprachigen (7,6 % bei Kindern, 4,3 % bei Jugendlichen) ISAAC-Zentren.

Allergische Rhinokonjunktivitis in Lateinamerika

Erst in den letzten Jahrzehnten hat die Rhinokonjunktivitis in Lateinamerika an Häufigkeit gewonnen [161]. Laut der ISAAC Studie Phase 3 liegt die 12-Monatsprävalenz für Rhinokonjunktivitis in Lateinamerika für Kinder zwischen 6 und 7 Jahren bei etwa 13 %, für Jugendliche zwischen 13 und 14 Jahren bei etwa 17 % [162]. Die 12-Monatsprävalenzen unterscheiden sich auch hier je nach Land enorm. Im Kindesalter zeigten sich in Argentinien und Uruguay mit 7 % die niedrigste, in Venezuela mit 20 % die höchste Prävalenz. Im Jugendalter zeigte sich in Uruguay die niedrigste 12-Monatsprävalenz für Rhinokonjunktivitis (10,5 %), in Kolumbien, Venezuela und Nicaragua die höchste (25 %). In einem Vergleich der Schwere der Rhinokonjunktivitis-Symptome im Jugendalter zeigten Länder niedrigen Einkommens höhere Prävalenzen für schwere Rhinokonjunktivitis, als Länder mit hohem Einkommen [163]. Ein Grund für die Schwere der Rhinokonjunktivitis könnte die häufige Komorbidität mit Asthma im Jugendalter sein [164]. Leider verpassen es viele Ärzte in Lateinamerika bis heute, eine Rhinokonjunktivitis zu diagnostizieren und eine entsprechende Therapie einzuleiten, sodass es häufig zu Symptomverschlimmerung bis hin zur Exazerbation kommt [56].

Atopisches Asthma in Lateinamerika

Die ISAAC Studie ist die erste epidemiologische Studie, die Prävalenzwerte für Asthma bronchiale in Lateinamerika ermittelt hat [56]. Die Prävalenzen der einzelnen Länder unterscheiden sich dabei enorm mit einer Spanne von 3 % in Guatemala (niedrigste Prävalenz für Asthma im Kindesalter), bis hin zu 33 % in Peru (höchste Prävalenz) (Abbildung 10).

Abbildung 10 Prävalenz für Asthmabeschwerden bei Kindern in Lateinamerika (Prävalenz der Dom. Rep. Entspricht der Prävalenz bei Erwachsenen) [56]



Die Bevölkerung Lateinamerikas entstand aus verschiedensten Ethnien: amerikanische Ureinwohner, Europäer, Afrikaner und Asiaten [165]. Diese genetische Vielfalt, gepaart mit den unterschiedlichsten Umweltbedingungen der einzelnen Länder, trägt zu den Prävalenzunterschieden bei und bringt außerdem verschiedene Asthma-Phänotypen hervor [10, 120]. Die wenigen Studien aus Lateinamerika bezüglich Asthma bronchiale zeigen einen größeren Anteil an nicht-atopischen Asthmatikern im Vergleich zu atopischen Asthmatikern [30, 156]. Dennoch gibt es Länder Lateinamerikas, beispielsweise Costa Rica oder Puerto Rico, in denen der Anteil von atopischen Asthmatikern überwiegt [56]. Laut der ISAAC Studie Phase 2 sind in weniger wohlhabenden Ländern 20 % der Menschen mit Asthmasymptomen Atopiker, im Vergleich zu 40 % in wohlhabenden Ländern [120, 155]. Ob Atopie auch in Lateinamerika einen starken Risikofaktor für Asthma darstellt, wird kontrovers diskutiert [10, 155, 156].

Im Durchschnitt leiden 17 % der Kinder in Lateinamerika während ihres ersten Lebensjahres an Asthmasymptomen [166]. Eine lateinamerikanische Umfrage „Asthma Insights and Reality in Latin America“ (AIRLA) zeigte, mit welchem großem Leidensdruck Asthma-Patienten in Lateinamerika leben. Demnach leiden 56 % mindestens einmal die Woche tagsüber an Symptomen und 45 % werden mindestens einmal die Woche nachts von diesen geweckt. Mehr als die Hälfte der Patienten wurde aufgrund von Asthma bronchiale in den letzten 12 Monaten

stationär behandelt [167]. Die Anzahl der Todesfälle aufgrund von Asthma bronchiale ist in Ländern mit geringem oder mittlerem Einkommen am höchsten [56]. In der Vergangenheit durchgeführte Aufklärungs- und Schulungsprogramme, sowohl für medizinisches Personal wie auch für Erkrankte, erzielten eine Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen und eine deutliche Senkung der Kosten für das Gesundheitssystem [168, 169].

Die „Hygiene-Hypothese“ in Lateinamerika

Laut der „Hygiene-Hypothese“ (Kapitel 1.1.5), schützen ein niedriger sozialer Status, schlechte hygienische Bedingungen und große Familien vor atopischen Erkrankungen, indem sie Infektionen begünstigen [31]. Solche Bedingungen herrschen in Lateinamerika hauptsächlich in ärmlichen Stadtrandgebieten. Die Asthma-Prävalenz für Kinder und Jugendliche ist dort jedoch sehr hoch [170]. Dabei handelt es sich hauptsächlich um nicht atopisches Asthma [170, 171]. Die „VERMEE“ (Valdivia Encontrando Munich – Estudio Epidemiológico) Studie untersuchte einen möglichen Zusammenhang zwischen der „Hygiene-Hypothese“ und der Asthma-Prävalenz in Chile [172]. Dabei konnte die positive Assoziation zwischen einer Küchenschaben-Sensibilisierung und Asthmasymptomen festgestellt werden. Die „Hygiene-Hypothese“, als pathogenetische Theorie für atopische Erkrankungen (s. Kapitel 1.1.5), wurde durch weitere Studien, die in ländlichen Regionen Lateinamerikas durchgeführt wurden, bestätigt. Sie zeigten, dass Faktoren wie der Kontakt zu Endotoxinen und chronische Erkrankungen (z. B. mit Darmwürmern) vor Atopie [30, 120, 156, 158, 173] und atopischen Erkrankungen schützen [120, 171].

Wie bereits angedeutet, herrschen in städtischen Randgebieten Lateinamerikas meist Armut und Ungleichheit [171]. Damit sind oftmals Faktoren wie Umweltverschmutzung, vermehrt frühe virale Atemwegsinfekte, unhygienischer und dichtbesiedelter Wohnraum sowie psychosozialer Stress in Form von Gewalt, dysfunktionaler Familienstrukturen, mütterlichem Stress etc. verbunden [9, 30, 124, 125, 170, 174]. Diese Faktoren gelten, zusammen mit Urbanisation und Migration, in Lateinamerika als Risikofaktoren für nicht-atopisches Asthma bronchiale und begründen die hohen Asthma-Prävalenzen in den Städten [120]. Die „Hygiene-Hypothese“ gilt damit bisher vorwiegend in ländlichen Gebieten. Zudem scheinen andere Umwelteinflüsse die Allergieentwicklung in Lateinamerika stärker zu beeinflussen, als die Hygiene [175]. Es muss jedoch berücksichtigt

werden, dass bisher nur wenige Studien in Lateinamerika zu atopischen Erkrankungen im Speziellen durchgeführt wurden.

1.4 Brasilien

1.4.1 Brasilien – Ein Schwellenland

Brasilien (Abbildung 11), ein Land das knapp die Hälfte der Fläche Südamerikas ausmacht [176], ist eine föderative Republik mit 26 Staaten und knapp 211 Millionen Einwohnern (Stand 2020) [177]. Es ist damit bevölkerungsmäßig der fünftgrößte Staat der Erde [178]. Kinder und Jugendliche zwischen 0 und 14 Jahren machen etwa 23 % der brasilianischen Bevölkerung aus. 2020 lebten circa 87 % der Menschen in Stadtgebieten [177]. Die Bevölkerung ist eine multiethnische Gesellschaft mit 48 % Weißen, 43 % Mulatten (ein Elternteil mit weißer, einer mit schwarzer Hautfarbe), 1 % Asiaten und 0,4 % Ureinwohnern (Stand 2010) [177]. Das Land wird in fünf geographische Zonen geteilt (Norden, Nordosten, zentraler Westen, Südosten und Süden), die sich demographisch, wirtschaftlich, gesellschaftlich und kulturell unterscheiden [176]. Seit 2013 erfährt Brasilien eine schrumpfende Wirtschaft, wachsende Arbeitslosigkeit sowie steigende Inflationsraten [177].

Öffentliche und private Teilsektoren bilden das Gesundheitssystem. Der öffentliche Teilsektor besteht aus einem staatlich Einheitlichem Gesundheitssystem namens „Sistema único de saúde“ (SUS), das durch Steuergelder finanziert wird und für Patienten kostenlos ist [179]. Dabei handelt es sich um ein integratives Model, welches Prävention, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation im ambulanten und stationären Bereich finanziert [180]. Brasilien wendet dabei einen nur geringen Anteil seines Bruttoinlandproduktes für den Gesundheitssektor auf, sodass Personalmangel und schlecht ausgestattete Krankenhäuser die Folge sind [181]. Die Grundversorgung wird weitestgehend gewährleistet, eine fachspezifische Versorgung geht aber mit langen Wartezeiten einher. Die privaten Teilsektoren werden hauptsächlich aus privaten Fonds finanziert und bieten private Krankenversicherungen an, mit schnellem Zugang zu den Fachdisziplinen. Die Sektoren sind, in Abhängigkeit der Zahlungsfähigkeit, jedermann zugänglich [176]. Als Folge dieses Systems kann es dazu kommen, dass Kinder und Jugendliche, die an atopischen Erkrankungen leiden und nicht privat versichert sind, keine angemessene Therapie erhalten. Großangelegte Gesundheitskampagnen mit Schulungsprogrammen und kostenloser Ausgabe von Medikamenten wirken dieser Situation entgegen und konnten in der

Vergangenheit bereits die Hospitalisierungs- und Morbiditätsrate von Asthma bronchiale reduzieren [182].

Abbildung 11 Landkarte Brasilien [177]



1.4.2 Atopische Sensibilisierung und atopische Erkrankungen in Brasilien

In den letzten Jahrzehnten konnte ein Anstieg der Prävalenzen sowohl für atopische Sensibilisierung wie auch für atopische Erkrankungen in Brasilien beobachtet werden [150]. Bei der ISAAC Studie Phase 3 nahmen 20 Zentren aus fünf Regionen Brasiliens teil. Sie untersuchten die Prävalenzen für atopische Dermatitis, allergische Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale [183]. Dabei ergaben sich deutliche Prävalenzunterschiede für alle drei Erkrankungen in den einzelnen Regionen [175].

Kinder zeigten Prävalenzen zwischen 5-13 % und Jugendliche zwischen 3-8 % für atopische Dermatitis. Die höheren Prävalenzen zeichneten nördliche und nordöstliche Zentren auf [184].

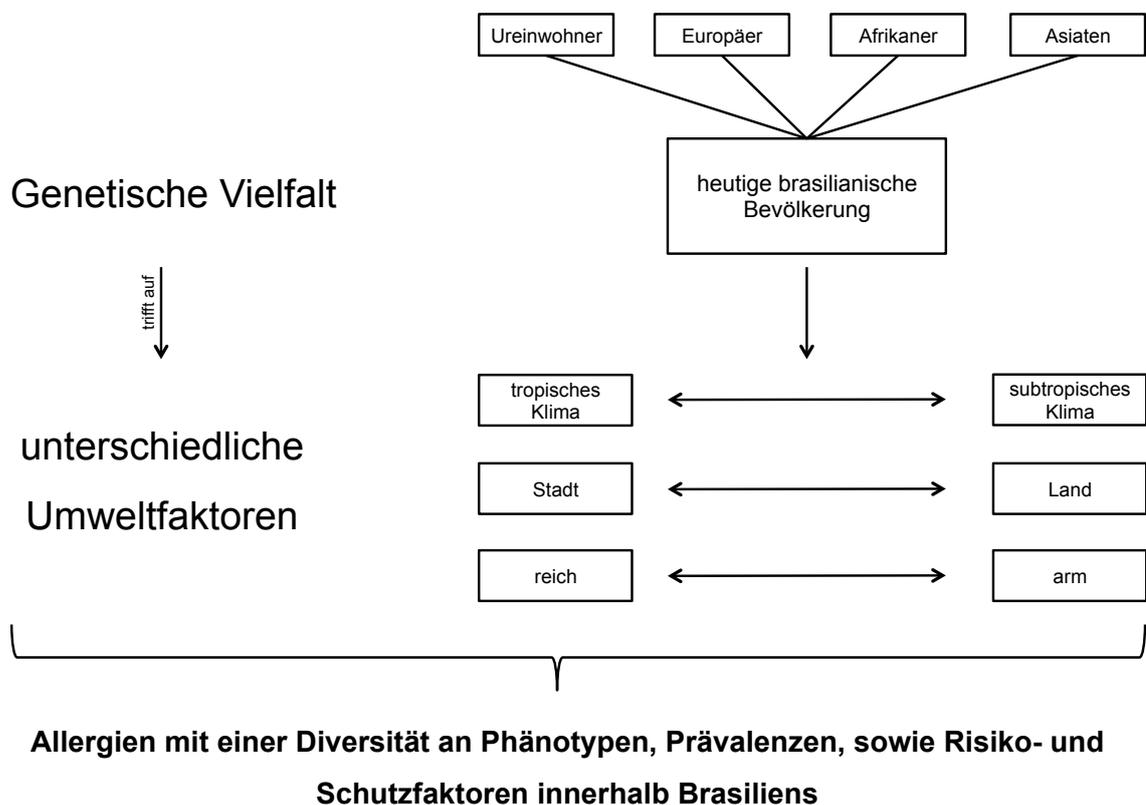
Allergische Rhinokonjunktivitis zeigte eine Prävalenzspanne von 10-17 % für Kinder und von 9-29 % für Jugendliche [185]. Im Vergleich von Gruppen mit wahrscheinlich dem gleichem genetischen Hintergrund waren Kinder und Jugendliche in städtischen Zentren häufiger betroffen, als in ländlichen Zentren [186].

Die Prävalenz für Asthmasymptome lag für Kinder (im Alter von 6 und 7 Jahren) zwischen 17-31 %, für Jugendliche (im Alter von 13 und 14 Jahren) zwischen 12-

31 %. Dabei zeigten die ISAAC-Zentren im Norden, Nordosten und Südosten Brasiliens eine höhere Prävalenz. Die internationale Studie über Asthmasymptome bei Kindern im ersten Lebensjahr (Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes, EISL), die europäische und lateinamerikanische Länder miteinbezog verzeichnete für Brasilien ebenfalls regionale Unterschiede für Asthmasymptome bei Kindern im ersten Lebensjahr [187].

Das Zusammenspiel der brasilianischen Gendiversität [188] mit den verschiedenen charakteristischen Umweltfaktoren der einzelnen Regionen (z. B. Klima, Wohnraumbedingungen, Lebensstil, Flora und Fauna) [185, 189] liegt sehr wahrscheinlich den regionalen Prävalenzunterschieden zu Grunde (Abbildung 12).

Abbildung 12 Schematische Darstellung der Entstehung der Diversität an Phänotypen, Prävalenzen, Risiko- und Schutzfaktoren der Allergien in Brasilien [185, 188-190]



Die ISAAC Studie Phase 2 stellte fest, dass sich Atopie-Prävalenzen bei Kindern mit Asthmasymptomen ebenfalls regional unterscheiden [188].

Bei einer Studie in Uruguaiana, Rio Grande do Sul (Süden Brasiliens), zeigten 13 % der Schulkinder einen positiven Hautpricktest für Aeroallergene, 5 % der Schulkinder litten an atopischem, 21 % an nicht-atopischem Asthma [155]. Pastorino et al. zeigten sogar eine Atopie-Prävalenz von 47 % bei Jugendlichen

aus subtropischen städtischen Zentren, in der Nähe von São Paulo und Rio de Janeiro (Südosten Brasiliens), die an Asthma bronchiale und allergische Rhinokonjunktivitis erkrankt waren [191]. Das Leiden an beiden atopischen Erkrankungen war dabei entscheidend. Die Atopie-Prävalenz bei Jugendlichen mit Asthma bronchiale fiel niedriger aus, bei Jugendlichen mit allergischer Rhinokonjunktivitis war diese nicht signifikant. Unter den Atopikern waren 79 % gegenüber der Hausstaubmilbe *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) sensibilisiert. Zahlreiche Studien haben bestätigt, dass Atopiker in Brasilien am häufigsten gegenüber Aeroallergenen, vorwiegend Hausstaubmilben Der p und *Blomia tropicalis* (Blo t), sensibilisiert sind [150, 185, 191]. Die Sensibilisierungshäufigkeit gegenüber Tieren ist, verglichen mit der restlichen Welt, niedriger [185]. Auch bei den Aeroallergenen zeigten sich unterschiedliche Sensibilisierungshäufigkeiten zwischen den brasilianischen Regionen. Während Pastorino et al. in der zuvor genannten Studie, eine Sensibilisierungs-Prävalenz gegenüber Kakerlaken (*Periplaneta americana*) von 16 % bei Jugendlichen beschrieben [191], zeigten Sarinho et al. eine Kakerlaken-Sensibilisierungs-Prävalenz von 34 % bei Jugendlichen in Caruaru, Pernambuco (Nordosten Brasiliens) [192]. Regionale Studien zu Sensibilisierungshäufigkeiten sind somit nötig, um zielgerichtete Präventionsmaßnahmen und Therapieansätze entwickeln zu können [185].

Durch die ISAAC Studie und andere epidemiologische Studien ist es offensichtlich geworden, dass Atopie und die daraus resultierenden atopischen Erkrankungen, aufgrund der Prävalenz-Entwicklung in den letzten Jahrzehnten, zu einer hohen Krankheitslast bei brasilianischen Kindern führen und hohe Kosten für das Gesundheitswesen bedeuten [150, 188].

2 Zielsetzung

Während der letzten Jahrzehnte stieg in Brasilien die Prävalenz für atopische Erkrankungen an und wurde zu einem Problem der öffentlichen Gesundheit. Atopie gilt in der industrialisierten Welt als einer der stärksten Risikofaktoren für atopische Erkrankungen. Durch die wenigen Studien, die es zu Atopie und atopische Erkrankungen in Brasilien gibt, wurde gezeigt, dass Atopie auch dort eine Rolle bei der Entstehung atopischer Erkrankungen spielen kann. Sowohl Atopie, als auch atopische Erkrankungen werden durch Genetik und Umwelt maßgeblich beeinflusst. Genetische Faktoren lassen sich bisher nicht in einer allergie- vorbeugenden Form modulieren. Die Kenntnis der Umweltfaktoren, die Atopie begünstigen oder davor schützen können, ist daher ein Ansatz, um präventiv gegen diese vorzugehen und damit atopischen Erkrankungen vorzubeugen. Aufgrund der regionalen Unterschiede Brasiliens in klimatischer, ökologischer, ökonomischer und sozialer Hinsicht ist es sinnvoll, atopie-schützende und atopie-fördernde Umweltfaktoren regionsabhängig zu untersuchen.

Ziel dieser Studie war es, für das nördliche Küstengebiet des Bundesstaates São Paulo, Umweltfaktoren zu identifizieren, die sich schützend bzw. fördernd auf Atopie bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 6-15 Jahren auswirken.

Es wurde eine Fall-Kontroll-Studie an atopischen Kindern und Jugendlichen und einer nach Alter und Wohnort häufigkeits-gematchten Kontrollgruppe von allgemein pädiatrischen und allergologisch pädiatrischen Patienten aus den gleichen medizinischen Versorgungseinrichtungen durchgeführt. Der Atopie-Status wurde mittels eines Hautpricktests festgestellt. Umweltfaktoren, die im Zusammenhang mit Atopie untersucht werden sollten, wurden anhand einer Fragebogenerhebung ermittelt. Dazu gehörten: Ethnische Zugehörigkeit, Gewicht, persönliche und elterliche Anamnese zu atopischen Erkrankungen, Familiengröße, sozioökonomischer Status der Eltern, Rauchverhalten der Familienangehörigen, aktueller Tierkontakt und aktuelle Verwendung von Brenn- und Heizmaterial, sowie eventuelles Vorhandensein von Schimmelpilzen und Schädlingen im Wohnbereich.

3 Material und Methoden

3.1 Vermee II: Asthma in sich ändernden Umwelten

Die vorliegende Studie bildet die Fortsetzung der „VERMEE-Valdivia Encontrando Munich - Estudio Epidemiológico“- Studie [172]. Diese wurde zunächst in Valdivia, Chile durchgeführt und dann in São Sebastião, Brasilien fortgeführt. In einem Fall-Kontroll-Design wurden atopische und nicht-atopische Kinder und Jugendliche im nördlichen Küstengebiet des Bundesstaates São Paulo untersucht.

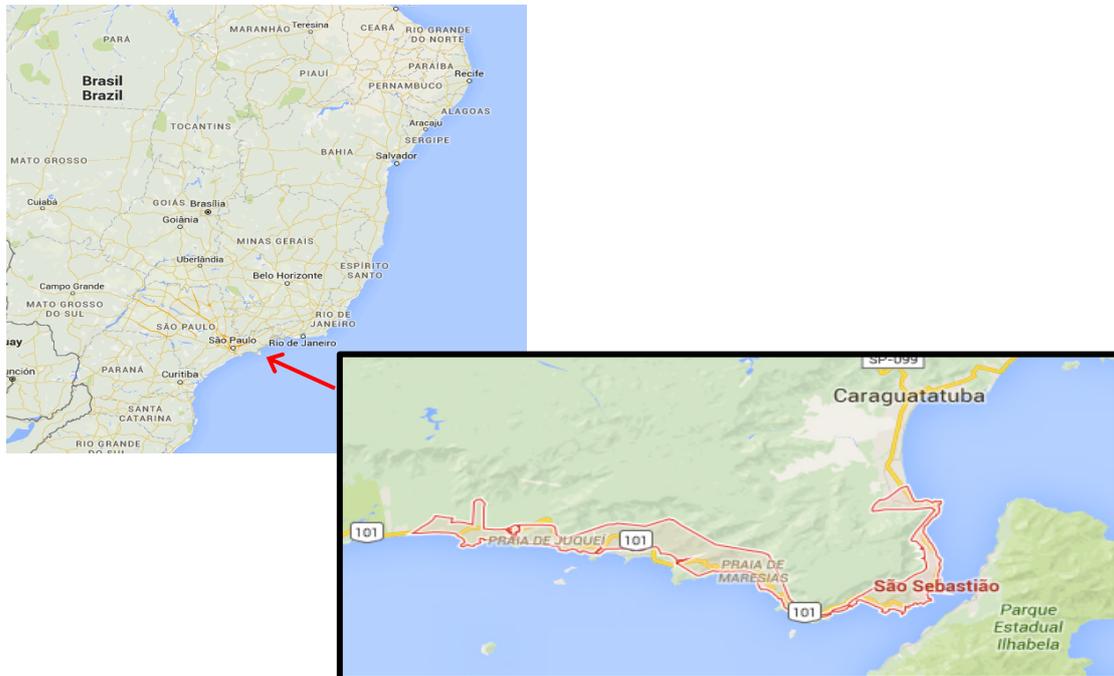
Die Studie leitete Prof. Dr. Katja Radon, Leiterin der Arbeitsgruppe für Arbeits- und Umweltepidemiologie & Net-Teaching, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU). Partner in Brasilien ist Prof. Dr. Fábio Morato Castro, Mitglied des Instituts „Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia do Departamento de Clínica Médica“ der medizinischen Fakultät der Universität „Universidade São Paulo“ (USP) in São Paulo und Leiter der Abteilung „Imunologia Clínica e Alergia“ des staatlichen Krankenhauses „Hospital das Clínicas“ in São Paulo. Ansprechpartner und Kinderarzt, in dessen Praxis der Großteil des Patientenkollektivs rekrutiert wurde, war Dr. med. Tim Müller.

Ein positives Votum durch die Ethikkommission der LMU München (Nr.: 230-07) und der Ethikkommission der USP (Nr.: 521-11) lagen vor. Die Feldphase dieser Studie begann im Januar 2012 und endete April 2012. Insgesamt konnten 237 Probanden rekrutiert werden, mit 119 Fällen und 118 Kontrollen.

3.2 Rekrutierungsorte

Fälle und Kontrollen wurden in der Kinderarztpraxis „Caracol Pediatria“, die sich innerhalb der Stadt São Sebastião befindet, rekrutiert.

Abbildung 13 Landkarte von São Sebastião [193, 194]



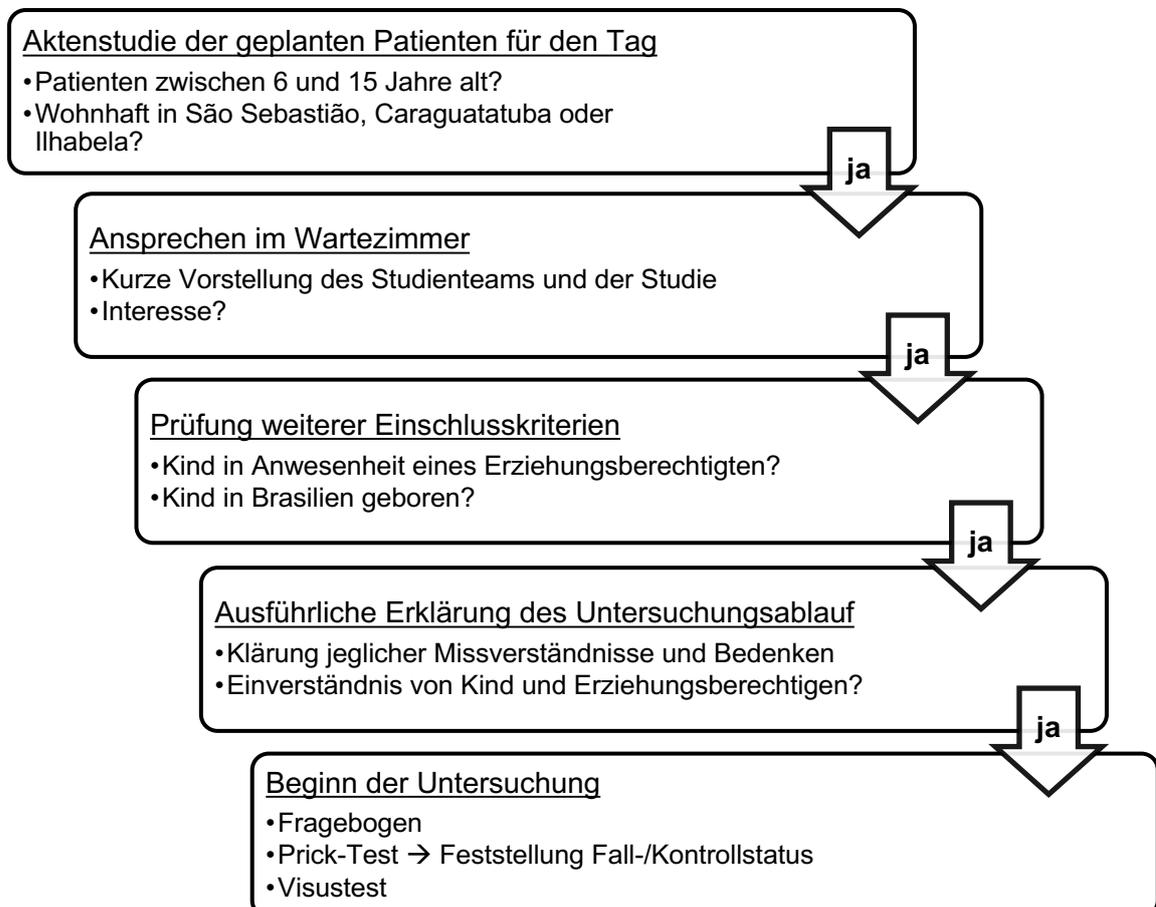
São Sebastião (Abbildung 13) ist eine etwa 400 km² große Stadt, die sich an der nördlichen Küste São Paulos über etwa 100 km erstreckt. Mit einem tropischen Meeresklima liegt die Jahresdurchschnittstemperatur bei 24 °C. Die 90.000 Einwohner (Stand 2020) leben in 31 ländlichen Gemeinden, die vorwiegend an der Küste lokalisiert sind [195]. Zwischen ihnen erstreckt sich der atlantische Regenwald. Nur im Stadtzentrum São Sebastiãos findet man städtische Elemente. Hier befindet sich die Kinderarztpraxis „Caracol Pediatria“, eine allgemeinpädiatrische Praxis mit allergologischem Schwerpunkt. Aus der Lage ergibt sich ein über São Sebastião hinausgehendes Einzugsgebiet, gebildet durch die nahegelegenen südlichen Stadteile, die nördlich angrenzende Stadt Caraguatatuba und die Insel Ilhabela, die sich drei Kilometer vom Festland entfernt erstreckt.

3.3 Kontaktaufnahme

Die Patienten wurden gezielt für die Studienteilnahme angesprochen, wenn aus der vorherigen Aktenstudie hervorging, dass sie die gesuchten Einschlusskriterien, wie Alter, Wohnort, etc. erfüllten. Um eine gleiche Verteilung der Fälle und Kontrollen zu erzielen, wurden gezielt Kinder und Jugendliche mit Verdacht auf Atopie angesprochen und dies mit dem Hautprick-Test überprüft, wie auch Kinder und Jugendliche ohne Verdacht auf Atopie. Die Kontaktaufnahme erfolgte jeweils im Warteraum der Praxis durch die Autorin dieser Arbeit und einer weiteren Doktorandin. Das Kind/der Jugendliche musste in Anwesenheit einer erziehungsberechtigten Person sein (Abbildung 14).

Das Studienteam stellte den Angesprochenen die Studie kurz vor. Bei Interesse wurden sie in den Studienraum geführt. Dort bekamen sie die Studie nochmals ausführlich erklärt, zudem fand eine Aufklärung über mögliche Risiken statt. War die erziehungsberechtigte Person einverstanden, unterschrieben sie und der Patient das Einverständnisformular.

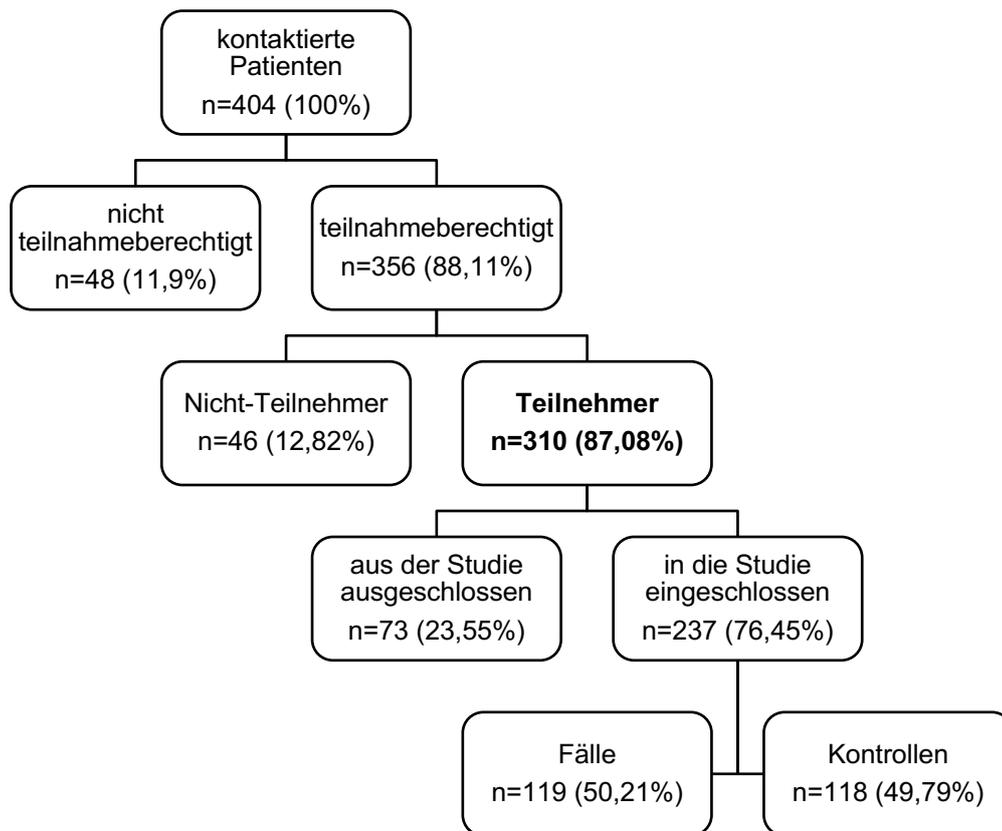
Abbildung 14 Vorgang der Kontaktaufnahme bis zur Aufnahme in die Studie



3.4 Fälle und Kontrollen

Insgesamt wurden 404 Patienten kontaktiert. Mit einer Response von 87,1% konnten 310 Studienteilnehmer rekrutiert werden, die anhand ihres Hautpricktests in Fall- und Kontrollgruppen eingeteilt wurden. 73 Teilnehmer wurden aufgrund der fehlenden Zustimmung des Erziehungsberechtigten für den Hautpricktest oder eines nicht gültigen Hautpricktest aus der Studie ausgeschlossen (Abbildung 15).

Abbildung 15 Response



Die Fallgruppe wurde von Studienteilnehmern mit einem positiven Hautpricktest gebildet. Ansonsten erfüllten beide Studiengruppen folgende Kriterien:

Alter: Kinder und Jugendliche mussten, zum Zeitpunkt der Datenerhebung zwischen 6 und 15 Jahre alt sein. Das Mindestalter ergab sich aus der Annahme, dass zu diesem Zeitpunkt die Exposition gegenüber Aeroallergenen bereits erfolgt war. Zur Vergleichbarkeit mit den Daten aus der vorangehenden Studie in Chile [172] wurde der gleiche Altersrange festgelegt.

Geburtsland: Die Probanden waren in Brasilien geboren worden. Diese Studie untersuchte ausschließlich an brasilianischen Kindern und Jugendlichen den Zusammenhang zwischen Umweltbedingungen und atopischer Sensibilisierung, um sowohl genetische, wie auch Umweltfaktorunterschiede so gering wie möglich halten zu können.

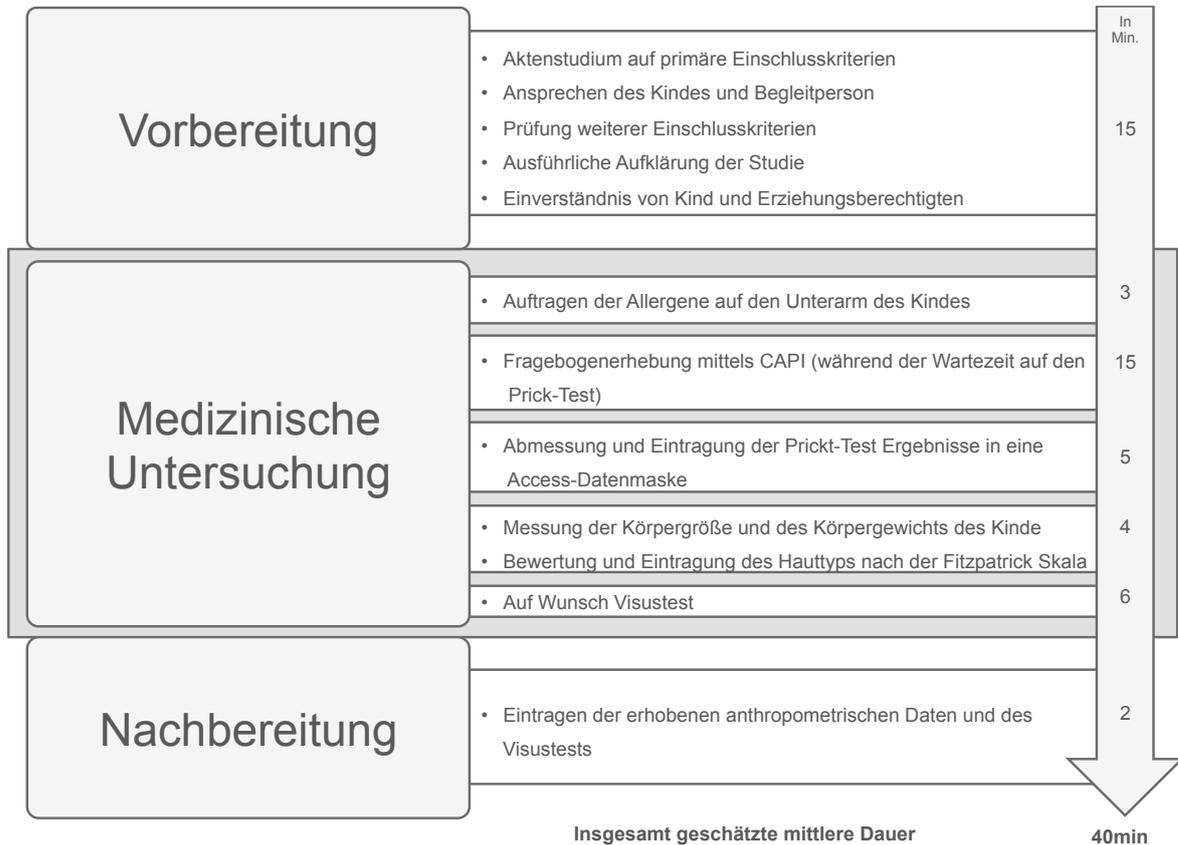
Wohnort: Zum Zeitpunkt der Studienteilnahme mussten die Teilnehmer seit mindestens einem Jahr in São Sebastião, Caraguatatuba oder Ilhabela wohnhaft sein. Andernfalls wurde davon ausgegangen, dass die Umweltfaktoren dieser Probanden nicht vergleichbar sind.

Behinderung: Körperliche oder geistige Behinderung war ein Ausschlusskriterium, aufgrund der fehlenden Zustimmungsfähigkeit.

3.5 Untersuchungsablauf

Der gesamte Untersuchungsablauf dauerte etwa 40 Minuten pro Patient (Abbildung 16). Im Folgenden wird der Ablauf näher beschrieben.

Abbildung 16 Zeitverlauf der medizinischen Untersuchung
CAPI: Computer Assisted Personal Interview



3.5.1 Der Fragebogen

Der Fragebogen setzte sich vorwiegend aus primär validierten Fragen der ISAAC-II-Studie (International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase II) [196], der CAT-Studie (Chronische Autoimmunerkrankung und Tierkontakt) [197] und der ECRHS-Studie (European Community Respiratory Health Survey II) [198] zusammen. Die Fragen wurden aus dem Deutschen ins Portugiesisch übersetzt. Mit einer Rückübersetzung ins Deutsche kontrollierte eine zweite Person die Richtigkeit der Übersetzung.

Der Fragebogen bestand aus folgenden Abschnitten (siehe Anhang):

Allgemeines: Geburtsort, Wohnort aktuell und im ersten Lebensjahr, Hautfarbe, Geburtsgewicht

Anamnese: Symptome von Asthma bronchiale, Rhinokonjunktivitis und atopischer Dermatitis, sowie frühere Infektionen und Impfstatus

Familie: Geschwister, Anzahl der Mitbewohner, atopische Sensibilisierung der Eltern

Wohnraum und -bedingungen: Wohnumgebung, Vorhandensein von Schädlingen (Küchenschaben, Flöhe, Ratten oder Mäuse), Kontakt mit Haus- und Nutztieren, Aufenthalt in Krippe/Tagesstätte/Kindergarten, Rauchverhalten der Eltern und weiteren Personen im Wohnraum, Art des Brennstoffes zum Kochen und Heizen, Präsenz von Schimmelpilzen

Ernährung: Stilldauer und weiterer Milchkonsum

Sozioökonomischer Status: Bildungsgrad der Eltern.

Die Durchführung des Fragebogens mit Kind und Eltern erforderte meist ca. 15 Minuten. Mit dieser Zeit konnte die Wartezeit auf das Ergebnis des Hautpricktests optimal überbrückt werden. Der Fragebogen wurde vom Untersucher vorgelesen und die Antworten direkt in eine Access-Datenmaske eingegeben. Beim Vorlesen der Fragen hielt sich der Untersucher genau an die Formulierungen des Fragebogens. War sich der Befragte, auch nach mehrmaligem Vorlesen der Frage unsicher, konnte er mit „Ich weiß nicht“ antworten. Diagnosen wurden nur dann mit „Ja“ angekreuzt, wenn die Eltern sicher waren, dass ein Arzt diese Diagnose gestellt hatte.

3.5.2 Medizinische Untersuchung

Der Hautpricktest

Der Hautpricktest ist ein standardisiertes Verfahren um eine Sensibilisierung vom Sofort-Typ auf spezifische Allergene aufzudecken. Besonders bei Kindern ist er dazu geeignet den Atopiestatus festzustellen. In dieser Studie wurden folgende Aeroallergene der Firma FDA Allergenic, Rio de Janeiro getestet:

- **Hausstaubmilben** (Dermatophagoides pteronyssinus (Der p 1), Dermatophagoides farinae (Der f 1) und Blomia tropicalis (Blo t))
- **Gräser** (Lolium perenne)
- **Hunde- und Katzenhaare** (Canis familiaris, Felis domesticus)
- **Schimmelpilze** (Alternaria alternata, Cladosporium herbarium, Aspergillus fumigatus, Penicillium notatum)
- **Küchenschaben** (Per americana und Bla germanica).

Diese aufgeführten Allergene sind typische Innen- und Außenraumallergene in Brasilien, die häufig zu Sensibilisierungen führen [150, 185, 191].

Die Durchführung des Hautpricktests übernahm ebenfalls das Studententeam. Beide wurden vor Beginn der Feldarbeit nach dem standardisiertem ISAAC-Protokoll [196] geschult und erprobten die Technik an einem Freiwilligen. Der Test wurde mindestens dreimal mit einer Histamin-Probe durchgeführt, der CV³ musste jeweils geringer als 20% sein.

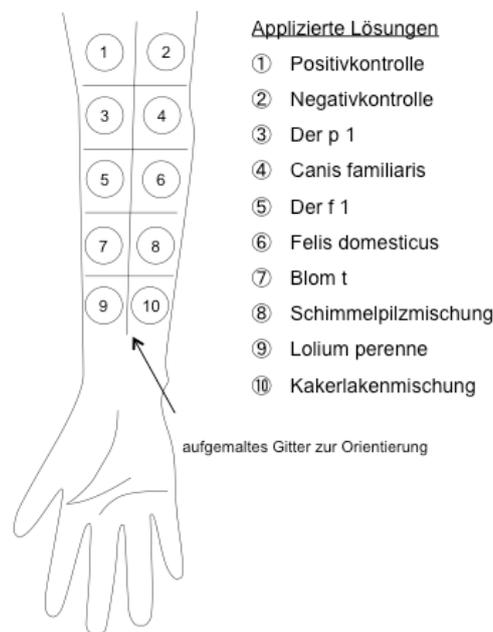
Vorbereitung: Allen Probanden wurde der Hautpricktest ausführlich erklärt und darauf hingewiesen, dass es zu Juckreiz kommen konnte. Bei starkem Juckreiz konnte dieser mit einer 1 %igen Hydrocortisonsalbe und Eiswürfeln gemildert werden.

Bei Einverständnis von Kind und Eltern und nach Ausschluss von Kontraindikationen (Einnahme von Antihistaminpräparaten, lokale Hautirritationen, akute allergische Symptome, etc.) wurde der Hautpricktest auf der Innenseite des Unterarms des Kindes durchgeführt.

³ CV: Variationskoeffizient: relative Standardabweichung

Durchführung: Zuerst wurde die zu testende Hautfläche mit Alkohol gereinigt, dann ein Gitter aufgezeichnet, welches als Orientierung beim Auftragen der Allergene diente. Nach dem Auftragen der zuvor genannten Allergene, als auch der Positiv- (Histaminchlorid 10mg/ml) und Negativ- (Glycerin-NaCl-Lösung) Kontrolle, wurde die Haut mit einer Stahllanzette durch die jeweilige Lösung oberflächlich penetriert (Abbildung 17).

Abbildung 17 Auftragungsschema der Kontrollen und Allergene

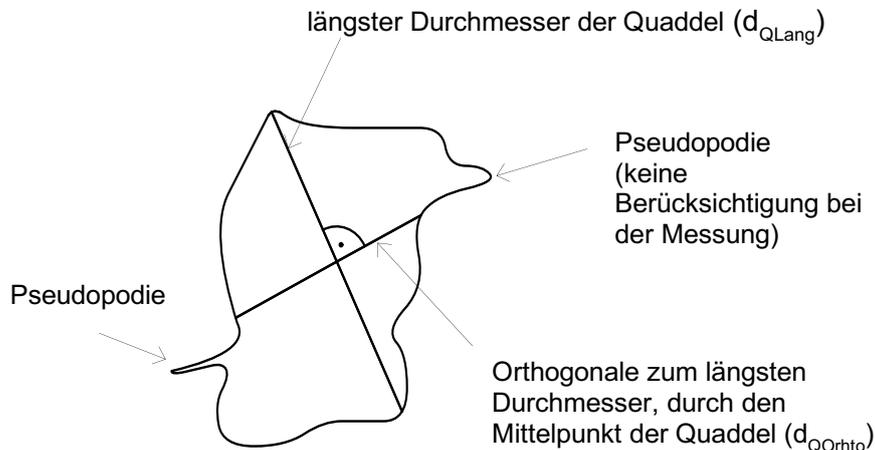


Ablesen: Nach 15 Minuten wurde das Testergebnis abgelesen. Zur einfacheren Durchmesserbestimmung der gegebenenfalls entstandenen Quaddeln wurden diese mit einem Kugelschreiber umrandet. War eine Quaddel über der Positivkontrolle zu sehen, konnten falsch negative Ergebnisse und eine nicht ordnungsgemäße Applikation der Allergene ausgeschlossen werden. Beim zusätzlichen Nicht-Erscheinen einer Quaddel über der Negativ-Kontrolle war ein Dermographismus unwahrscheinlich und der Test galt insgesamt als valide.

Für jede Quaddel wurde ein Mittelwert (MW) berechnet: Der längste Durchmesser der Quaddel wurde vermessen und mit dem Durchmesser, der durch den Mittelpunkt der Quaddel und im rechten Winkel zum Längsdurchmesser verlief, addiert und schließlich durch 2 dividiert (Abbildung 18). Manchmal mitentstandene Pseudopodien wurden bei der Messung nicht miteinbezogen, lediglich vermerkt. Der Test fiel positiv aus, wenn zumindest ein Allergen eine Quaddelbildung

verursacht hatte, dessen Mittelwert größer als 50 % des Mittelwertes der Positivkontrolle war (MW Allergen > 50 % MW Positivkontrolle).

Abbildung 18 Vermessung und Berechnung des Mittelwertes (MW) einer Quaddel



Berechnung des Mittelwertes der Quaddel (MW):

$$MW = (d_{QLang} + d_{QOrtho}) / 2$$

Die Ergebnisse wurden sogleich in eine Access-Datenmaske eingetragen und auf Wunsch den Eltern schriftlich mitgegeben.

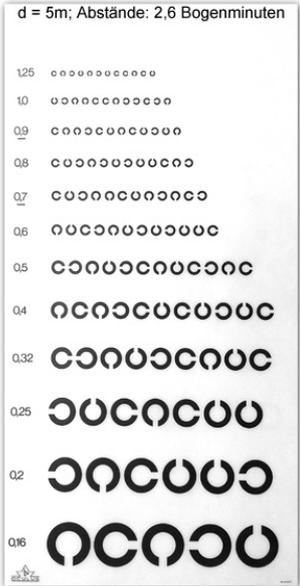
Im Anschluss an die Hautpricktest Untersuchung wurde das Kind auf einer Personenwaage gewogen und die Körpergröße ermittelt.

Der Visustest

Als Entschädigung für die Studienteilnahme bekamen die Probanden die Möglichkeit, ihren Fernvisus mittels einer Sehtafel mit Landoltringen (mit Abständen von 2,6 Bogenminuten) zu testen (Abbildung 19). Dabei handelte es sich um genormte Ringe mit jeweils einer Öffnung. Die Öffnungen, immer 1/5 des Außenringdurchmessers, wurden jeweils um 45° versetzt abgebildet. Mit einem Abstand von 5m zur Tafel wurden beide Augen unabhängig voneinander untersucht. Der Untersucher begann mit großen Landoltringen und arbeitete sich Reihe um Reihe zu den immer kleiner werdenden Ringen vor. Sobald das Kind 60 % der Ringe nicht korrekt benennen bzw. erraten konnte, galt das

Visusergebnis von der zuletzt erfolgreich erkannten Reihe. War der Fernvisus eines Kindes auffällig legte der Untersucher den Eltern Nahe, in nächster Zeit einen Augenspezialisten aufzusuchen.

Abbildung 19 Sehtafel mit Landoltringen [199]



3.6 Statistische Auswertungen

Für die statistische Auswertung wurden alle Studienteilnehmer eingeschlossen, die den in Kapitel 3.4 aufgeführten Einschlusskriterien entsprachen und sowohl einen vollständigen Fragebogen als auch einen vollständigen und gültigen Hautpricktest vorwiesen. Das Ziel der Auswertung war die Untersuchung der Unterschiede zwischen Fälle und Kontrollen hinsichtlich der aktuellen Umweltbedingungen, Infektionskrankheiten und Atopie. Potentielle Störgrößen (Confounder) wurden berücksichtigt.

Zunächst erfolgte eine deskriptive Auswertung der Daten. Anhand von Kreuztabellen wurden die bivariaten Verteilungen von kategorialen Risikofaktoren und Zielgrößen dargestellt. Folgende Risikofaktoren wurden dabei berücksichtigt:

- Soziodemographische Daten (Geschlecht, Alter, Bildungsgrad der Eltern, Ethnie, Geschwisteranzahl)
- Anthropometrische Daten (BMI-Perzentilenwerte)
- Lebenszeitprävalenzen der Eltern für atopische Erkrankungen (atopische Dermatitis, Rhinokonjunktivitis und atopisches Asthma bronchiale)
- Lebenszeitprävalenzen der Studienteilnehmer für Infektionserkrankungen (Tuberkulose, Meningokokken-Infektion, Pneumonie, Mumps, Varizellen, Pertussis, Parasitose)
- Aktuelle Umweltexpositionen (Wohngegend, Tierkontakt, Tabakrauchexposition, Schimmelpilz- und Schädlingskontakt)

Für den bivariaten Gruppenvergleich wurde der Chi²-Test angewandt. Nachfolgend wurden für alle Variablen mit einem $p_{\text{Chi}^2} < 0,10$ logistische Regressionsmodelle entwickelt, um den Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und Atopie darzustellen. Für Sensitivitätsanalysen wurden die Odds Ratios (OR) des finalen Regressionsmodells mit Zwischenmodellen verglichen. Eine Änderung des Schätzers um $\geq 10\%$ wurde als relevant betrachtet.

Sowohl die Regressionsmodelle als auch die Sensitivitätsanalysen wurden für die potentiellen Störgrößen Alter, Geschwisteranzahl, Wohngegend, Tierkontakt, Tabakrauchexposition und Schädlinge im Wohnraum adjustiert.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Daten

4.1.1 Soziodemographische Daten

Unter den Fällen waren mehr Jungen (60,2 %) als unter den Kontrollen (37,9 %; $p_{\text{chi}^2}=0,001$; Abbildung 20). Keine der anderen soziodemographischen Parameter unterschieden sich statistisch signifikant zwischen Fällen und Kontrollen.

Fast 60 % der Studienteilnehmer war zwischen 6 und 9 Jahren alt, weniger als ein Fünftel war Einzelkind (Tabelle 3). Die Hälfte der Studienteilnehmer hatte eine weiße Hautfarbe. Die Eltern von 9 % der Fälle und 21 % der Kontrollen hatten keinen Schulabschluss, bei insgesamt sehr geringem Bildungsniveau ($p_{\text{chi}^2}=0,08$; Tabelle 4).

Abbildung 20 Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer in %

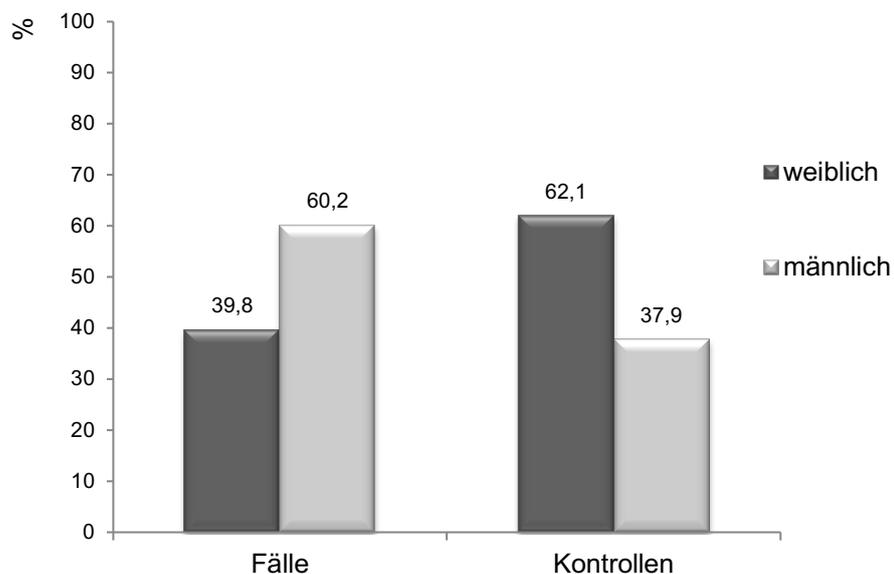


Tabelle 3 Deskriptive Daten der Studienpopulation für Alter, Geschwisteranzahl und Ethnie
 N: Größe der Grundgesamtheit
 n: Anzahl der Merkmalsausprägung

	Fälle (N=119)		Kontrollen (N=118)		p _{chi²}
	n	[%]	n	[%]	
Alter (Jahre)					0,91
6 - 9	67	56,8	69	59,4	
10 - 12	33	28,0	31	26,7	
13 - 15	18	15,3	16	13,8	
fehlende Werte	(1)	(0)	(2)	(0)	
Geschwister					0,12
Einzelkind	24	20,2	17	14,4	
1-2 Geschwister	83	69,7	79	66,9	
≥ 3 Geschwister	12	10,1	22	18,6	
fehlende Werte	(1)	(0)	(1)	(0)	
Eigenangabe zur Ethnie (Fragebogen)					0,30
weiß	72	60,5	58	49,2	
schwarz	4	3,4	7	5,9	
braun	39	32,8	51	43,2	
indigen	1	0,8	1	0,8	
gelb	3	2,5	1	0,8	
fehlende Werte	(0)	(0)	(0)	(0)	
Arztangabe Ethnie					0,31
weiß	44	37,0	49	41,5	
schwarz	4	3,4	8	6,8	
braun	71	59,7	61	51,7	
fehlende Werte	(0)	(0)	(0)	(0)	

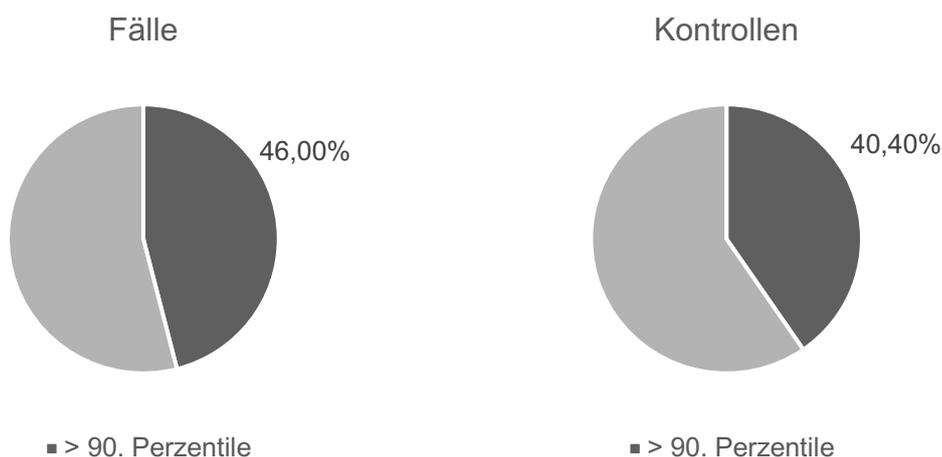
Tabelle 4 Höchster erreichter Bildungsabschluss eines Elternteils

Höchster Bildungsabschluss eines Elternteils	Fälle (N=119)		Kontrollen (N=118)		p _{chi²}
	n	%	n	%	
kein Schulabschluss	10	8,7	25	21,4	0,08
Grundschulabschluss	14	12,2	16	13,7	
Schulabschluss	59	51,3	48	41,0	
Ausbildungsabschluss	28	24,3	23	19,7	
abgeschlossenes Studium	4	3,5	5	4,3	
fehlende Werte	(4)	(0)	(1)	(0)	

4.1.2 Anthropometrische Daten

Bezogen auf die Perzentilenkurven des Body-Mass-Index (BMI) waren 46 % der Fälle und 40 % der Kontrollen übergewichtig (>90. Perzentile; $p_{\text{Chi}^2}=0,42$; Abbildung 21).

Abbildung 21 Anteil der übergewichtigen Studienteilnehmer anhand von BMI-Perzentilen
>90. Perzentile: übergewichtig



4.1.3 Lebenszeitprävalenz von Infektionskrankheiten

Die meisten Studienteilnehmer waren bereits an einer Varizellen-Infektion (Fälle=69,7 %, Kontrollen=72,0 %) oder an Darmparasiten (Fälle=52,9 %, Kontrollen=45,8 %) erkrankt, während kein Studienteilnehmer an Tuberkulose erkrankt war (Tabelle 5). An Pertussis waren nur Kontrollen (3,4 %), keine Fälle erkrankt ($p_{\text{Chi}^2}=0,06$). 28 % der Fälle und 14 % der Kontrollen hatten schon einmal eine Pneumonie durchgemacht ($p_{\text{Chi}^2}=0,01$), für die übrigen Infektionskrankheiten ergaben sich keine Unterschiede in der Erkrankungsprävalenz zwischen Fällen und Kontrollen.

Tabelle 5 Lebenszeitprävalenz der Studienteilnehmer für Infektionskrankheiten

Infektionskrankheit	Fälle (N=119)		Kontrollen (N=118)		p _{Chi²}
	n	%	n	%	
Varizellen	83	69,7	85	72,0	0,78
Darmparasiten	63	52,9	54	45,8	0,30
Pneumonie	33	27,7	16	13,6	0,01
Mumps	3	2,5	8	6,8	0,14
Meningokokken-Infektion	2	1,7	1	0,8	1,00
Pertussis	0	0,0	4	3,4	0,06
Tuberkulose	0	0,0	0	0,0	/
fehlende Werte	(0)	(0)	(0)	(0)	

4.1.4 Familienanamnese atopischer Erkrankungen

Erwartungsgemäß war die Rhinokonjunktivitis die von den Eltern der Teilnehmer am häufigsten berichtete atopische Erkrankung, während Asthma bronchiale von ca. 5 % der Eltern angegeben wurde. Die Prävalenz lag für alle Erkrankungen bei den Eltern der Fälle etwas höher als bei den Eltern der Kontrollen, allerdings war keiner der Unterschiede statistisch signifikant (Tabelle 6).

Tabelle 6 Atopische Vorerkrankungen der Eltern der Studienteilnehmer

Atopische Vorerkrankungen der Eltern	Fälle (N=119)		Kontrollen (N=118)		p _{Chi²}
	n	%	n	%	
Mutter					
atopische Dermatitis	7	5,9	5	4,2	0,77
Rhinokonjunktivitis	43	36,1	31	26,3	0,12
Asthma bronchiale	24	20,2	22	18,6	0,87
fehlende Werte	(0)	(0)	(0)	(0)	
Vater					
atopische Dermatitis	6	5,0	7	5,9	0,78
Rhinokonjunktivitis	27	22,7	21	17,8	0,42
Asthma bronchiale	13	10,9	11	9,3	0,83
fehlende Werte	(0)	(0)	(0)	(0)	

4.1.5 Aktuelle Umweltexpositionen

Mehr als 80 % der Fälle und Kontrollen lebten in einer Vorstadt, weniger als 5 % auf dem Land. Die meisten Fälle und Kontrollen gaben regelmäßigen Tierkontakt an (77 % der Fälle, 80 % der Kontrollen). Etwa ein Drittel war nach Angaben der Eltern gegenüber Passivrauch exponiert. Schimmelpilze waren häufig in den Wohnungen zu finden, fast in allen Wohnungen waren Schädlinge zu finden. Bei keinem der Umweltparameter gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen (Tabelle 7).

Tabelle 7 Aktuelle Umweltexposition der Studienteilnehmer

Aktuelle Umweltexposition	Fälle (N=119)		Kontrollen (N=118)		p _{chi²}
	n	%	n	%	
Wohngegend*					0,51
ländlich	6	5,0	3	2,6	
vorstädtisch	97	81,5	103	88,0	
städtisch	16	13,4	11	9,4	
Tierkontakt					0,75
kein Tierkontakt	27	22,7	24	20,3	
Kontakt zu Haus- oder Nutztieren	92	77,3	94	79,7	
Tabakrauchexposition	33	27,7	28	33,0	1,00
Schimmelpilzkontakt	55	46,2	49	41,5	0,51
Schädlingskontakt**	110	92,4	109	92,4	1,00

* 2 fehlende Werte in der Kontrollgruppe (keine fehlende Werte für die restlichen Variablen)

** Schädlinge: Küchenschaben, Flöhe, Mäuse und Ratten

4.2 Ergebnisse der multiplen logistischen Regression

Im logistischen Regressionsmodell bestätigte sich eine geringere Odds für Sensibilisierung bei dem Mädchen (adjustierte Odds Ratio (OR_{adj}): 0,41, 95 % Konfidenzintervall (KI): 0,23-0,71) und für Kinder, mit einer Pneumonie in der Anamnese (OR_{adj} : 0,38, KI: 0,23-0,71). Zudem war die Atopie mit höherem Bildungsstand der Eltern assoziiert (OR_{adj} : 3,28, CI: 1,38-7,80). Die Ergebnisse zwischen rohem und adjustiertem Modell unterschieden sich kaum (Tabelle 8).

Tabelle 8 Logistische Regressionstabelle für Variablen mit statistisch signifikanter Assoziation zum positiven Hautpricktest
 OR_{roh} : rohe Odds Ratio
 OR_{adj} : adjustierte Odds Ratio
 95 % KI: 95% Konfidenzintervall

Positiver Hautpricktest				
	OR_{roh}	95 % KI	OR_{adj}	95 % KI
Geschlecht				
männlich	1	1	1	1
weiblich	0,41	0,24 – 0,68	0,41	0,23 – 0,71
Höchster Bildungsabschluss eines Elternteils				
kein Schulabschluss	1	1	1	1
Grundschulabschluss	2,19	0,78 – 6,10	2,18	0,74 – 6,43
Schulabschluss	3,07	1,35 – 7,02	3,28	1,38 – 7,80
Ausbildungsabschluss	3,04	1,22 – 7,12	3,69	1,40 – 9,73
Abgeschlossenes Studium	1,00	0,44 – 9,01	1,53	0,32 – 7,31
Pneumonie				
nein	1	1	1	1
ja	0,41	0,21 – 0,80	0,38	0,23 – 0,71

5 Diskussion

In den letzten Jahrzehnten stiegen in Brasilien die Prävalenzen für atopische Sensibilisierung und atopische Erkrankungen an [150]. Dabei variieren die Prävalenzen regionsabhängig [175, 183], was zum einen mit der Gendiversität der brasilianischen Bevölkerung und zum anderen mit den unterschiedlichen Umweltbedingungen der einzelnen Regionen zusammenhängt [185, 188, 189]. Die meisten dieser Studien wurden in Millionenstädten Lateinamerikas durchgeführt [175]. Die vorliegende Fall-Kontroll-Studie VERMEE II untersucht dagegen in einer südöstlichen Stadt Brasiliens mit 90.000 Einwohnern den Zusammenhang zwischen Umweltbedingungen und Atopie bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 6 und 15 Jahren. Es konnten insgesamt 237 Studienteilnehmer rekrutiert werden, die entsprechend eines durchgeführten Hautpricktests in Fälle (positiver Test; 119 Fälle) und Kontrollen (negativer Test; 118 Kontrollen) eingeteilt wurden. Mithilfe eines Fragebogens wurden soziodemographische und anthropometrische Daten, Lebenszeitprävalenzen für Infektionskrankheiten und Familienanamnese hinsichtlich atopischer Erkrankungen, sowie Daten zum aktuellen Kontakt zu Umweltfaktoren wie Wohngegend, Tabakrauchexposition, Tierkontakt und Kontakt zu Schimmelpilzen und Schädlingen im Wohnraum erhoben. Für diese Studiengruppe waren Mädchen und Kinder und Jugendliche, die eine Pneumonie durchgemacht hatten weniger von Atopie betroffen. Ein hoher Bildungsgrad eines Elternteils äußerte sich hingegen als Risikofaktor für Atopie.

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Studiendesign

Die Fall-Kontroll-Studie beschreibt ein retrospektives, beobachtendes Studiendesign, das den Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber mehreren Faktoren (z. B. Umweltfaktoren) und das Vorhandensein eines Merkmals (z. B. Atopie) untersucht [200]. Studienteilnehmer wurden entsprechend der Einschlusskriterien (Kapitel 3.4) rekrutiert und anschließend in eine Fall-Gruppe (Merkmalsträger) und eine Kontroll-Gruppe (keine Merkmalsträger) eingeteilt. Mittels eines validierten Fragebogens konnte die Exposition der Studienteilnehmer gegenüber bestimmten Umweltfaktoren retrospektiv festgestellt werden. Der Untersucher war jedoch auf das Erinnerungsvermögen der Teilnehmer bzw. der erziehungsberechtigten Person angewiesen (Recall Bias). Zusätzlich könnte eine differentielle Missklassifikation⁴ für bestimmte Umweltfaktoren (z. B. Rauchverhalten im Wohnbereich, Vorkommen von Schädlingen im Wohnbereich) entstanden sein, da diese durch die Befragung der Erziehungsberechtigten und nicht objektiv erfasst wurden. Durch die retrospektive Form der Datenerhebung besteht kein Einfluss auf die Diagnosemethodik und die Dokumentation früherer Ereignisse.

Die Stärke dieses Studiendesigns liegt hingegen in einer schnellen und günstigen Durchführung und der Möglichkeit, Krankheiten beziehungsweise immunologische Phänotypen mit einer langen Latenzperiode (z. B. Atopie) untersuchen zu können [200]. Damit konnten in kurzer Zeit genügend Fälle und Kontrollen rekrutiert werden, um einen möglichen Zusammenhang zwischen Umweltfaktoren und Atopie feststellen zu können.

⁴ Differentielle Missklassifikation: Die Exposition scheint häufiger in der Fallgruppe als in der Kontrollgruppe vorhanden zu sein (z. B. durch Recall Bias), dadurch kann es zur Überbewertung von Zusammenhängen kommen [201. Raulf-Heimsoth, M., et al., *Vorkommen und gesundheitliche sowie allergologische Relevanz von Schimmelpilzen aus der Sicht der Umwelt- und Arbeitsmedizin, der Innenraumhygiene und der Epidemiologie*. Allergo J, 2010. **19**: p. 464-476.

5.1.2 Untersuchungskollektiv und Rekrutierungsort

Insgesamt konnten 237 Studienteilnehmer mit 119 Fällen und 118 Kontrollen in die Studie miteingeschlossen werden. Die Auswahlkriterien der Fall- und Kontroll-Gruppe sind für die Aussagekraft der Studie wichtig [200]. Um diese zu stärken sollte der Fall-Status so klar wie möglich definiert werden. In der vorliegenden Studie wurden nur Teilnehmer mit einem positiven Hautpricktest für mindestens ein Allergen in die Fall-Gruppe miteingeschlossen. Mit diesem objektiven Verfahren konnte eine Missklassifikation der Fall-Gruppe ausgeschlossen werden. Die Auswahl der Kontrollen ist dabei ebenso bedeutsam. Diese sollten aus demselben „Bevölkerungs-“ beziehungsweise „Patienten-Pool“ stammen wie die Fälle, um einen systematischen Fehler hinsichtlich der Expositionsabschätzung (Selektionsbias) zu vermeiden [202, 203]. Alle Studienteilnehmer dieser Studie wurden in der Kinderarztpraxis „Caracol Pediatría“ rekrutiert. Damit konnte ein Selektionsbias vermieden werden. Kinder, die bereits Antihistaminika einnahmen, wurden angesichts des zu erwartenden nicht validen Hautpricktests von vornherein ausgeschlossen. Aufgrund der unterschiedlichen Krankenversicherungen, die in der Praxis akzeptiert wurden, konnten Teilnehmer aus verschiedenen sozioökonomischen Schichten rekrutiert werden, nicht aber Familien mit einer staatlichen Krankenversicherung (SUS, Kapitel 1.4.1). Die unterste sozioökonomische Schicht war insofern unterrepräsentiert. Zukünftige Studien sollten darauf achten, alle sozioökonomischen Schichten miteinzuschließen, um so die Bevölkerung besser zu repräsentieren. São Sebastião gilt jedoch als eine wohlhabendere Region. Danach kann man annehmen, dass die Studienpopulation für den größten Teil der Region repräsentativ war. Fälle und Kontrollen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Alter und Wohnort. Der geringe Stichprobenumfang mit 119 Fällen und 118 Kontrollen ist sicherlich eine Schwachstelle dieser Studie. Dennoch konnte ein fast optimales Verhältnis zwischen Fällen und Kontrollen (optimal: 1:1) erzielt werden.

5.1.3 Teilnehmerbereitschaft

Insgesamt wurden 404 Patienten kontaktiert. Darunter waren 356 Patienten teilnahmeberechtigt und es konnte mit 310 Teilnehmern eine Response von 87 % erzielt werden. Patienten, die nicht teilnahmeberechtigt waren, erfüllten nicht die

in Kapitel 3.4 aufgeführten Einschlusskriterien (Alter, Geburtsland, Wohnort, Ausschluss einer geistigen oder körperlichen Behinderung). Gründe für teilnahmeberechtigte Patienten nicht mitzumachen waren fehlendes Interesse beziehungsweise fehlende Zeit, Angst des Kindes oder des Erziehungsberechtigten vor dem Hautpricktest oder die Abwesenheit eines Erziehungsberechtigten (Kind kam beispielsweise in der Begleitung eines Kindermädchens). Gleichwohl konnte eine hohe Response erzielt werden. Das hohe Interesse der Patienten an einer Teilnahme könnte einerseits durch den kostenlosen Allergie-Test, andererseits durch den kostenlosen Visus-Test erklärt werden. Beide Tests sind regulär kostenpflichtig. Das Interesse an einem Allergie-Test war allerdings höher, was mit der hohen Prävalenz typischer allergischer Symptome für Rhinokonjunktivitis oder Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen in dieser südöstlichen Region Brasiliens zusammenhängt (Kapitel 1.4.2) [185]. Der kostenlose Visus-Test war damit nicht die Hauptmotivation, an der Studie teilzunehmen, wurde aber von allen Teilnehmern wahrgenommen. Für viele Kinder war es das erste Mal, dass ihre Sehschärfe getestet wurde. Rund drei Viertel der Teilnehmer (76 %) konnten schließlich in die Studienpopulation miteingeschlossen werden.

5.1.4 Fragebogen und medizinische Untersuchung

Fragebogen

Der Fragebogen bestand aus vielfach in deutschen und internationalen Studien validierten Fragen [196-198]. Die Fragen, die es noch nicht in der portugiesischen Sprache gab, wurden übersetzt und von einer anderen Person wieder ins Deutsche rückübersetzt, um Übersetzungsfehler auszuschließen. Der Fragebogen wurde der erziehungsberechtigten Person vorgelesen und die Antworten direkt in eine Datenmaske eingetragen (Computer Assisted Personal Interview (CAPI)).

Chilenische Studien zeigten, dass viele Menschen mit einem niedrigen Bildungsniveau, die zwar lesen und schreiben können, mit einfachen schriftlichen Aufgaben überfordert sein können (funktioneller Analphabetismus) [204]. In Brasilien lag die Analphabetenquote im Jahr 2018 bei 6,6 %, die des funktionellen Analphabetismus bei 29 % [205]. Um den funktionellen Analphabetismus zu

kompensieren und den Informationsbias zu verringern, wurde die Datenerhebungsform des CAPI bevorzugt.

Eine Schwachstelle des CAPI stellte der mögliche Recall Bias⁵ dar. Eine Reduzierung des Bias wäre durch das Verschicken der Fragebögen per Post oder E-Mail möglich gewesen. So hätte der Erziehungsberechtigte den Fragebogen ohne Zeit- oder subjektiven Druck durch eine dritte Person (in diesem Fall des Interviewers) ausfüllen können. Ein funktioneller Analphabetismus könnte dann nicht ausgeschlossen werden. Mithilfe des „blinden“ Interviewers, der durch den Untersuchungsablauf bedingt „blind“ war (der Untersucher wusste erst nach der Fragebogenerhebung, ob der Patient zu den Fällen oder Kontrollen gehörte, Kapitel 3.5), konnte der Recall Bias dennoch reduziert werden.

Ein weiterer Nachteil des CAPI war die mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die Fragetechnik des Interviewers (Interviewerbias). Zu Beginn der Studie wurden hierzu alle Untersucher in der Interviewtechnik ausführlich geschult, um diesen Bias so gering wie möglich zu halten.

Bei der Fragebogenerhebung im Interview bestand die Gefahr „erwünschte“ Antworten zu erhalten (Social Desirability Bias), wenn die Fragen das soziale Wertesystem betrafen (z. B. Rauchverhalten im Wohnraum). Diese Fragen mussten kritisch betrachtet werden. Auf die meisten Fragen (z. B. nach durchgemachten Infektionskrankheiten oder Tierkontakt) traf dies jedoch nicht zu, sodass meist eine Verzerrung durch einen Social Desirability Bias ausgeschlossen werden konnte.

Hautpricktest

Der Hautpricktest ist eine vielfach validierte Methode, um die atopische Sensibilisierung zu diagnostizieren [7, 15, 16, 101, 103, 164, 206]. In Brasilien, wie auch in anderen Ländern, wird diese Art der Allergie-Diagnostik der IgE-Serum-Bestimmung aufgrund ihrer einfacheren, kostengünstigeren und schnelleren Durchführung vorgezogen [207]. Das Ergebnis wird direkt abgelesen, was die Motivation, an der Untersuchung teilzunehmen, steigern kann. Der Untersuchte

⁵ Fälle könnten über die Exposition gegenüber Risikofaktoren vermehrt erzählen, da sie für ihre Erkrankung bereits sensibilisiert sein könnten. Kontrollen könnten über ihre Exposition weniger genau erzählen oder gar Antworten geben, die ihrer Meinung nach gesellschaftlich anerkannt sind [203]. Stralen, v.K.J., et al., *Case-Control Studies - An Efficient Observational Study Design*. Nephron Clinical Practice, 2010. **114**(1): p. c1-c4.

sollte mindestens zwei Wochen vor der Untersuchung keine Antihistaminika eingenommen haben, da diese Medikamentengruppe das Ergebnis falsch negativ beeinflussen kann [7]. Ebenfalls falsch negative Ergebnisse konnten sich ergeben, wenn das Allergen, auf das der Teilnehmer allergisch war, nicht mituntersucht wurde. Um diese Möglichkeit so weit wie möglich zu minimieren, wurden in der Studie die in Brasilien am häufigsten vorkommenden Aeroallergene verwendet (Kapitel 3.5.2) [150, 185, 191]. Eine weitere Quelle für falsch negative Test-Ergebnisse könnten chronische Darmwurminfektionen darstellen [120]. Lateinamerikanische Studien, allen voran Studien aus Brasilien, beschrieben eine Assoziation zwischen Darmwurminfektionen und einem negativen Hautpricktest. Ob diese Assoziation durch eine aus der Infektion hervorgehenden Herabsetzung der Hautreaktion [10] oder durch eine protektive Wirkung der Infektion auf Atopie bedingt ist [208], müsste durch weitere Studien untersucht werden. Eine weitere Schwäche des Hautpricktests könnte die Technik des Untersuchers (Untersucherbias) sein, von der die Ergebnisse abhängen. Um diesen Bias zu reduzieren, wurden alle Untersucher vor Beginn der Studie sorgfältig in der richtigen Durchführung und Auswertung des Hautpricktests geschult. Um Schwankungen der Ergebnisse zwischen den Untersuchern oder bei einem Untersucher selbst zu reduzieren, wurde eine Inter- und Intrauntersuchervariabilität nach standardisiertem Protokoll durchgeführt und abgeglichen [196]. Auch wurde bei der Testauswertung Bezug auf die jeweilige Größe der Positivkontrolle genommen und nicht auf eine zuvor definierte Millimetergröße [103]. Dadurch konnte die Inter- und Intrauntersuchervariabilität mit in die Auswertung einbezogen und eine Ergebnisverfälschung weiter reduziert werden.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Soziodemographische und anthropometrische Faktoren

Geschlechterunterschiede

Beide Geschlechter waren in der vorliegenden Studie nahezu gleich vertreten (Mädchen: 49,6 %, Jungen: 50,4 %). Atopiker waren dabei statistisch signifikant häufiger Jungen ($p=0,001$). Aus den durchgeführten logistischen Regressionsmodellen ergab sich eine OR_{adj} : 0,41 (KI: 0,23-0,71) für Mädchen im Vergleich zu Jungen.

Mädchen zeigten bereits in anderen Studien eine geringere Atopie-Prävalenz als Jungen [209]. Seit Jahrzehnten gilt, dass Männer häufiger von atopischer Sensibilisierung betroffen sind, hauptsächlich im Kindesalter [28, 210, 211]. Dieser starke Prävalenzunterschied der Geschlechter für atopische Sensibilisierung in der Kindheit verringert sich zwar mit dem Alter, Männer sind dennoch auch als Erwachsene häufiger betroffen als Frauen [212, 213]. In einer belgischen Studie mit Teilnehmern zwischen 3 und 15 Jahren wurden die Atopie-Prävalenzunterschiede zwischen beiden Geschlechtern altersabhängig untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass sich die Prävalenzunterschiede ab einem Alter von 8 Jahren aufgrund der dann steigenden weiblichen Atopie-Prävalenz verringern [214]. Die Studiengruppe brachte ihre Ergebnisse mit der um dieses Alter herum beginnenden Östrogen-Ausschüttung (Pubertätseintritt) in Verbindung und beschrieb einen biphasischen Konzentrationseffekt des Östrogens auf die atopische Sensibilisierung. Demnach würden kleinere Östrogenkonzentrationen (vor der Pubertät) die atopische Sensibilisierung eindämmen, größere Konzentrationen (ab der Pubertät) sie dagegen fördern. Berücksichtigt man diese Annahme, könnte der stark protektive Effekt, den Mädchen im Kindesalter zu haben scheinen, durch die dominierende Altersgruppe der 6- bis 9-Jährigen (58 %) positiv beeinflusst worden sein.

Alter

Die multizentrische ISAAC-Studie zeigte in Lateinamerika eine Zunahme der Prävalenz von atopischen Erkrankungen mit steigendem Alter [215]. Auch eine Querschnittsstudie aus Ecuador beschrieb ein zunehmendes Atopie-Risiko mit steigendem Alter [209]. Dabei hatten Kinder und Jugendliche mit 10-12 Jahren (OR: 1,76; KI: 1,38-2,24) und mit 13-16 Jahren (OR: 2,06; KI: 1,60-2,66) ein höheres Atopie-Risiko, als Kinder mit 6-9 Jahren (OR: 1). In der vorliegenden Studie ergab sich für das Alter keine statistisch signifikante Assoziation ($p=0,91$).

Geschwisteranzahl

Strachan beschrieb 1989 erstmals im Zusammenhang mit der „Hygiene-Hypothese“ den schützenden Effekt, den Geschwister hinsichtlich einer Atopie zu haben scheinen [31]. Seitdem bestätigten zahlreiche Studien diesen protektiven Effekt [53, 133, 209, 216, 217]. Dem entgegen unterschieden sich Fälle und Kontrollen in dieser Studie unwesentlich in der Anzahl ihrer Geschwister. Die Mehrheit der Studienteilnehmer hatte ein bis zwei Geschwister (Fälle=70%, Kontrollen=67%) und es konnte keine Assoziation zum Atopie-Status hergestellt werden. Dies könnte mit dem Wohnort der Studienteilnehmer zusammenhängen. Die meisten gaben an, in einer vorstädtischen bzw. städtischen Gegend zu wohnen. Sozanska et al. führten im Jahr 2003 und 2012 jeweils eine Querschnittsstudie in einem polnischen Dorf sowie einer polnischen Stadt durch und verglichen zum einen die Atopie-Prävalenz zwischen den Wohnorten und untersuchten zum anderen einen möglichen Zusammenhang zwischen der Familiengröße (gemessen an der Geschwisteranzahl) und des Haustierkontakts und der Atopie-Prävalenz. Beide Faktoren wiesen eine protektive Wirkung gegenüber Atopie auf, die sich am stärksten im Kindesalter und in der ländlichen Umgebung zeigte [216]. In Lateinamerika wurde dieser Zusammenhang bisher in sehr wenigen Studien untersucht. Eine Studie aus einer ländlichen Region Ecuadors zeigte aber ebenfalls eine inverse Korrelation zwischen der Geschwisteranzahl und Atopie [209].

Die protektive Wirkung von Geschwistern auf den Atopie-Status ist nicht nur durch die „Hygiene-Hypothese“ erklärt worden, sondern auch durch die „Old friends“- und „Biodiversitäts“-Hypothese (Kapitel 1.1.5) [133, 217]. Wie bereits im Kapitel 1.3.2 beschrieben, scheinen diese Hypothesen als Erklärungsmodelle für die

Interaktion zwischen Umweltfaktoren und Atopie/atopischen Erkrankungen in Lateinamerika hauptsächlich in ländlichen Regionen zu gelten.

Bevölkerungsgruppe

Die brasilianische Bevölkerung gehört zu den heterogensten Bevölkerungsgruppen der Welt. In ihr vermischen sich Bevölkerungen aus mindestens drei verschiedenen Kontinenten: Ureinwohner Amerikas, Europäer und Westafrikaner [190]. Aufgrund der Kolonisationsgeschichte Brasiliens dominieren in den einzelnen Regionen unterschiedliche Bevölkerungsgruppen, beispielsweise ist der Nordosten Brasiliens von westafrikanischen Vorfahren, der Südosten von europäischen Vorfahren geprägt worden [218].

São Sebastião liegt im Südosten Brasiliens mit einer entsprechend europäisch geprägten Bevölkerung. Dies spiegelte sich auch bei den Studienteilnehmern wider. Unabhängig davon, ob das Kind von einem Arzt oder der erziehungsberechtigten Person einer Bevölkerungsgruppe entsprechend der Hautfarbe zugeordnet wurde, hatte die Mehrheit der Studienteilnehmer eine weiße beziehungsweise braune Hautfarbe, die wenigsten eine andere Hautfarbe (schwarz, gelb oder indigen).

Genetik gehört zu den wichtigsten Faktoren, die Atopie beeinflussen (Kapitel 1.1.2). Trotzdem ergab sich für die vorliegende Studienpopulation keinerlei Assoziation zwischen einer der Bevölkerungsgruppen und dem Atopie-Status. Der kleine Anteil an Studienteilnehmern mit afrikanischen Vorfahren könnte eine mögliche Begründung dafür sein. In zahlreichen US-amerikanischen Studien wurde beschrieben, dass Menschen mit afrikanischen Vorfahren ein erhöhtes Risiko haben an allergischen Atemwegserkrankungen, wie z. B. atopischem Asthma bronchiale, zu leiden [219-221]. Studien, die einzelne lateinamerikanische Bevölkerungsgruppen auf ihr Atopie-Risiko untersucht haben, gibt es bis heute noch wenige. Vergara et al. untersuchten bei Bevölkerungsgruppen aus unterschiedlichen lateinamerikanischen Ländern mit afrikanischen Vorfahren deren Risiko an Asthma bronchiale zu erkranken und die Gesamt-IgE-Konzentration [222]. Die brasilianische Bevölkerung mit afrikanischen Wurzeln hatte sowohl ein höheres Risiko für Asthma bronchiale, als auch für hohe IgE-Serumkonzentrationen. Das afrikanische Erbe der lateinamerikanischen Bevölkerung ist aber nicht per se ein Risikofaktor für Allergien. Die US-

amerikanische Studie GALA II (Gene-environments & Admixture in Latino Americans), in der Risikofaktoren für Atopie bei lateinamerikanischen Kindern untersucht wurden, zeigte keinen Zusammenhang zwischen Atopie und afrikanischen Vorfahren. Dagegen zeigten eine gemischte Herkunft und die Bevölkerungsgruppe aus Puerto Rico ein erhöhtes Atopie-Risiko [223]. Ob in Brasilien afrikanische Vorfahren einen Risikofaktor für Atopie darstellen oder etwa auch andere Vorfahrensgruppen mit einer Atopie-Neigung einher gehen können, muss mit Studien, die dort regionsspezifisch durchgeführt werden, weiter untersucht werden.

Bildungsgrad eines Elternteils

Ein hoher Bildungsgrad der Eltern als Risikofaktor für atopische Sensibilisierung wurde bereits durch viele Studien beschrieben [224, 225]. Dieser Zusammenhang konnte auch mit der vorliegenden Studie bestätigt werden.

Eine brasilianische Studie aus der nordöstlichen Stadt Salvador untersuchte den Zusammenhang zwischen immunologischen Phänotypen, die durch die Studie festgelegt wurden und Umweltfaktoren (darunter auch der Bildungsgrad der Eltern) [30]. Die immunologischen Phänotypen wurden anhand der T_H1 - und T_H2 -Zellkonzentrationen, sowie anhand der T_{reg} -Zytokinkonzentration in den gesammelten Blutproben in einen hyporesponsiven, intermediärresponsiven und hyperresponsiven Phänotypen eingeteilt. Kinder von Müttern mit einem hohen Bildungsgrad zeigten dabei vermehrt einen hyperresponsiven immunologischen Phänotyp (hohe T-Zell- und Zytokinkonzentrationen). Dieser Phänotyp war wiederum mit Atopie assoziiert. Der „Hygiene-Hypothese“ entsprechend zeigte diese Studie, dass Umweltfaktoren, die eine bessere Hygiene der Umgebung bedingen können (z. B. Bildungsgrad eines Elternteils) das Immunsystem zu einem pro-entzündlichen Phänotypen führen und dadurch die atopische Sensibilisierung fördern können. Eine Studie aus der Türkei kam zu einem ähnlichen Ergebnis [224]. Hier hatten Kinder mit einem gebildeten Vater ein erhöhtes Atopie-Risiko. Interessanterweise galt dies nur für Kinder ohne eine atopische Mutter. Für Kinder von atopischen Müttern konnte keine Assoziation gefunden werden. Umweltfaktoren scheinen einen starken Einfluss auf das Immunsystem zu haben, vor allem wenn keine genetische Prädisposition vorhanden ist.

Gewicht

Übergewicht wurde bisher oft mit Asthma bronchiale assoziiert [226-228]. Ob es auch eine Assoziation zu Atopie gibt, wird kontrovers diskutiert [42]. Mehrere Studien zeigten einen möglichen Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und dem Atopie-Status [229, 230], wobei diese positive Assoziation oft auf Kinder und Frauen [231-234], selten auf Männer beschränkt wurde [235]. Andere Studien zeigten keine Assoziation zwischen einem erhöhtem BMI und Atopie [236-238]. Aufgrund dieser widersprüchlichen Aussagen ist es schwer zu beurteilen, ob Atopie vom BMI-Wert beeinflusst wird.

Pathophysiologisch wäre es denkbar, dass Übergewicht das Immunsystem negativ beeinflussen kann. Laut einer Studie aus den USA könnte ein systemischer Entzündungszustand über ein erhöhtes C-reaktives Protein (CrP) die Atopie-Entstehung fördern [229]. Man geht davon aus, dass sich der übergewichtige Körper in einem allgemein erhöhten Entzündungszustand befindet. Dadurch könnte das Übergewicht indirekt auf den Atopie-Status Einfluss nehmen. Frauen scheinen durch die weiblichen Hormone für ein pro-entzündliches Immunsystem anfällig zu sein [239]. Progesteron und Östrogene können über eine Interleukin-Stimulation den T_H2-Immumphänotypen fördern, der bei Atopikern typisch ist. Eine Studie an übergewichtigen Frauen zeigte, dass ein erhöhter BMI einerseits mit erhöhten Östrogen-Werten, andererseits mit Atopie assoziiert war [240]. Ein möglicher Einfluss der erhöhten Östrogen-Werte auf die Beziehung zwischen Übergewicht und Atopie ist nicht auszuschließen.

In der vorliegenden Studie war fast die Hälfte der Studienteilnehmer übergewichtig (Fälle=46 %, Kontrollen=40 %) und es konnte keine Korrelation zum Atopie-Status gefunden werden. Es wäre denkbar, dass Übergewicht in der frühen Kindheit, zum Entstehungszeitpunkt der atopischen Sensibilisierung, mehr Einfluss auf das Immunsystem ausübt, als zu einem späteren Zeitpunkt [42]. Eine kürzlich durchgeführte Studie untersuchte an spanischen Kindern die mögliche Korrelation zwischen Asthma und Übergewicht und ob diese Beziehung von Geschlecht oder Atopie beeinflusst wurde [241]. Dabei wurde festgestellt, dass Übergewicht nur im Alter zwischen 6 und 7 Jahren, nicht zwischen 13 und 14 Jahren, einen Risikofaktor für Asthma bronchiale darstellte und dass dies vor allem für nicht-atopisches Asthma und für Mädchen galt.

Betrachtet man die aufgeführten Fakten gemeinsam, ist eine Mitbeteiligung des Übergewichts an der Entstehung allergischer Erkrankungen wahrscheinlich. Die

Stärke dieses Einflusses ist dabei aber von Alter, Geschlecht und atopischem Phänotyp abhängig [242].

5.2.2 Infektionskrankheiten

Verschiedene Infektionen gelten in der industrialisierten Welt als Schutzfaktoren für Atopie, während dies für Lateinamerika und Brasilien noch nicht vollkommen geklärt ist (Kapitel 1.3 und 1.4.2).

In dieser Studie waren 28 % der Fälle bereits in der Vergangenheit an einer **Pneumonie** erkrankt, im Vergleich dazu waren es nur 14 % unter den Kontrollen. Durch die multiple logistische Regression ergab sich für eine bereits stattgefundene Pneumonie eine OR_{adj} : 0,38 (KI: 0,23 - 0,71) im Vergleich zu keiner stattgefundenen Pneumonie. Eine Infektion der unteren Atemwege zeigte sich hier in der Studie folglich als ein Schutzfaktor für Atopie. Dieses Ergebnis entspricht dem der Vorgängerstudie „VERMEE“ aus einer südlichen urbanen Region in Chile [243], bei der sich eine durchlaufene Pneumonie ebenfalls als Schutzfaktor zeigte. Beide Studien führen zur Annahme, Infektionen der unteren Atemwege könnten in urbanen und suburbanen Regionen Lateinamerikas einen Schutzfaktor für Atopie darstellen (Kapitel 1.3.2). Auch andere Studien in Lateinamerika zeigten, dass sowohl bakterielle als auch virale Infekte mit einer niedrigeren Atopie-Prävalenz assoziiert waren [9, 30, 171, 173, 244-246]. Dabei handelte es sich hauptsächlich um Infektionen des Gastrointestinaltrakts mit *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) und Hepatitis-A-Virus (HAV) [9, 245, 246], wobei der schützende Effekt einer HAV-Infektion derzeit kontrovers diskutiert wird [245]. Beide Infekte wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt, sollten aber in weiterführenden Studien aufgrund ihrer weiten Verbreitung in Lateinamerika mituntersucht werden. Bezüglich der Atemwegsinfekte sind sich viele Studien darin einig, dass diese vor Atopie schützen können, jedoch ein Risiko für allergische Atemwegserkrankungen darstellen [244, 245].

Wie bereits in der Einleitung erwähnt (Kapitel 1.3.1) zeigten viele in Lateinamerika durchgeführte Studien eine inverse Korrelation zwischen Infektionen mit **Darmparasiten** und Atopie [56, 157, 158, 171, 173, 209, 245, 247, 248]. Darmparasiten stellen in vielen nicht industrialisierten Ländern aufgrund ihrer

starken Verbreitung ein ernstes Problem der öffentlichen Gesundheit dar, so auch in Brasilien [249]. Epidemiologische Daten zu den einzelnen Regionen des Landes sind bisher spärlich vorhanden [250]. Es ist davon auszugehen, dass die Verbreitung aufgrund unterschiedlicher Umweltbedingungen, sowie sozioökonomischer, gesundheitlicher und bildungsständischer Voraussetzungen auch regionsabhängig unterschiedlich ausfallen würde [249, 251]. In der hier untersuchten Studienpopulation lag die Darmparasiten-Prävalenz der Atopiker bei 53 % und der Nicht-Atopiker bei 46 %. Ein Zusammenhang mit Atopie konnte aber im Gegensatz zu vielen anderen Studien nicht gefunden werden. Die Studienlage zum Effekt von Darmparasiten auf Allergien ist dennoch kontrovers. Der Fadenwurm *Ascaris lumbricoides* beispielsweise scheint ein Risikofaktor für Atopie und atopische Erkrankungen zu sein [252, 253]. Cooper fasste in einem Review zu Wurmparasiten und deren Effekt auf Allergien die neuesten Erkenntnisse dazu zusammen und gab zu bedenken, dass der Effekt von Darmparasiten-Infektionen auf die Allergieentstehung von vier Faktoren beeinflusst werden könnte [254]:

1. Der *Zeitpunkt*, zu dem die Infektion stattfindet, könnte entscheidend für die Schutzstärke sein. Am stärksten sei der Schutz, wenn die Infektion bereits in utero während der Schwangerschaft [255] oder in der frühen Kindheit [256, 257] erfolgt sei.
2. Die *Schwere* der Infektion könnte den Einfluss konträr beeinflussen. Chronisch schwere Darmparasiten-Infektionen zeigten einen schützenden Effekt, während intermittierende leichte Infektionen Atopie vielmehr förderten [173, 258].
3. Die *Wirtsgenetik* könnte den immunmodulatorischen Effekt der Darmparasiten teilweise beeinflussen. Menschen, die eine genetische Prädisposition für allergische Erkrankungen aufweisen, könnten ein höheres Risiko haben, allergisch auf beispielsweise Darmwürmer oder andere Allergene zu reagieren und gleichzeitig gegenüber Infektionen resistenter sein [259, 260].
4. Die einzelnen *Parasitenarten* scheinen Atopie und allergische Erkrankungen unterschiedlich zu begünstigen [253, 254, 261].

Die verschiedenen Faktoren, die den Einfluss von Darmparasiten auf das Immunsystem modulieren können, zeigen, wie komplex die Beziehung zwischen

Darmparasiten und Atopie beziehungsweise atopischen Erkrankungen sein kann [56].

Das Ausbleiben einer Assoziation zwischen stattgefundenen Darmparasiten-Infektionen und Atopie in der vorliegenden Studie könnte durch mehrere Faktoren bedingt sein. Die Darmparasiten-Prävalenz der Studienteilnehmer wurde nicht objektiv über Stuhl- oder Blutproben erfasst, sondern durch Nachfragen des Interviewers beim Erziehungsberechtigten, ob das Kind bereits an einer Darmparasiten-Infektion gelitten habe. Die erhaltene Information könnte verzerrt worden sein, da diese Infektion mit mangelnder Hygiene assoziiert ist und die Antwort durch Schamgefühl oder durch den Wunsch gesellschaftlicher Ideale zu entsprechen verzerrt worden sein kann (Social Desirability Bias). Hinzu kommt, dass der Infekt bereits im frühen Kindesalter stattgefunden haben kann, der Erziehungsberechtigte sich aber zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung nicht mehr daran erinnert (Informationsbias) oder eine bestandene Infektion nicht diagnostiziert wurde. Auch die vergleichsweise kleine Studienpopulation und die damit verbundene Gefahr der Unterrepräsentierung der Bevölkerung könnte die tatsächliche Assoziation zwischen Darmparasiten und Atopie verzerrt haben. Weiterhin wurde nicht spezifisch nach einzelnen Darmparasiten-Infektionen gefragt, sondern allgemein, ob ein solches Ereignis stattgefunden habe. Um über ein solch komplexes Verhältnis, wie es zwischen Darmparasiten und Atopie zu geben scheint, Aussagen treffen zu können, bräuchte es weit spezifischere Daten dazu. Die objektive Erfassung einer durchgemachten Darmparasiten-Infektion (über Stuhl- oder Blutproben) und die Bestimmung des die Infektion verursachenden Darmparasiten konnten in dieser Studie aus Kostengründen nicht durchgeführt werden. Dies ist für zukünftige Studien sinnvoll, um genauere Aussagen treffen zu können.

Hinsichtlich des Varizella-Zoster-Virus (VZV) hatten die Studienteilnehmer dieser Studie größtenteils eine **Varizellen-Infektion** bereits durchgemacht (Fälle: 70 %, Kontrollen: 72 %). Eine Assoziation zum Atopie-Status wurde nicht gefunden. Auch andere Studien aus Brasilien [262] oder Europa [263] gelangten zu dieser fehlenden Beziehung. Eine brasilianische Studie aus der nordöstlichen Stadt Salvador brachte vielmehr Infektionen mit dem Herpes-Simplex-Virus (HSV) oder dem Epstein-Barr-Virus (EBV) mit dem Atopie-Status in Zusammenhang [262].

Für durchgemachte Infektionen wie **Mumps**, **Pertussis** oder eine **Meningokokken-Infektion** ergab sich ebenso keine Assoziation zum Atopie-Status. Bis zum heutigen Tag gibt es wenige Studien zu diesen Erkrankungen und ihrer Wirkung auf die atopische Sensibilisierung, vermutlich aufgrund der weltweit hohen Impfrate [264]. Die bereits genannte brasilianische Studie aus Salvador konnte ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Mumps und Atopie feststellen [263].

Unter den Studienteilnehmern dieser Studie fand sich kein Kind mit einer bereits durchgemachten oder bestehenden **Tuberkulose**-Erkrankung. Folglich konnte in dieser Studie ein möglicher Zusammenhang zu Atopie nicht untersucht werden. Eine Studie aus der Türkei untersuchte an einer Gruppe von Hoch-Risiko-Kindern für eine Tuberkulose-Infektion (Kontakt zu infizierten Personen) den möglichen Zusammenhang zwischen mykobakteriellen Antigenen und Atopie [265]. Bei der Antigen-Exposition wurde zwischen einer bestehenden Infektion mit dem Tuberkuloseerreger Mykobakterium bovis und einer stattgefundenen Tuberkulose-Impfung mit dem Bacillus Calmette-Guérin (BCG) differenziert. Dabei zeigte eine bestehende Infektion mit dem Mykobakterium bovis keine Assoziation, eine durch die Impfung entstandene Narbe zeigte dagegen eine inverse Assoziation zu Atopie (durch IgE-Serumkonzentration bestimmt). Eine Studie aus einer tropischen Region Ecuadors untersuchte ebenfalls den möglichen Einfluss der BCG-Impfung auf Atopie, konnte jedoch keinen Einfluss finden [209]. Ebenfalls kontroverse Ergebnisse ergaben sich bei Studien, in denen der Einfluss von Tuberkulose auf atopische Erkrankungen untersucht wurden [244, 262].

In dieser Studie stellte sich somit nur eine stattgefundene Pneumonie als Schutzfaktor für Atopie dar. Die restlichen Infektionen zeigten keine Assoziation dazu. Nichtsdestotrotz bekräftigt dies das Ergebnis der Studie von Alcantara-Neves et al., in der die These gestellt wurde, die „Hygiene-Hypothese“ würde, zumindest Infektionen betreffend, auch in einer urbanen Umgebung Lateinamerikas für Atopie und atopische Erkrankungen gelten [173] und folglich nicht nur in ländlichen Regionen (Kapitel 1.3.2).

5.2.3 Atopische Erkrankungen der Eltern

Genetik ist neben Umweltbedingungen einer der wichtigsten Faktoren, die Entstehung einer Atopie beeinflussen können [7, 11]. Durch das elterliche genetische Erbe können auch Erkrankungen oder zumindest Prädispositionen dem Kind weitervererbt werden. So ist es nicht verwunderlich, dass bereits in vielen Studien eine positive Assoziation zwischen der Erkrankung mindestens eines Elternteils an einer atopischen Erkrankung und einer Atopie des Kindes nachgewiesen wurde [28, 95, 96, 150, 266].

Im Gegensatz dazu ergab sich in dieser Studie keine Assoziation zwischen elterlichen atopischen Erkrankungen und einer Atopie des Kindes. Die meisten Eltern litten an allergischer Rhinokonjunktivitis und waren bei Fällen und Kontrollen etwa gleich häufig anzutreffen. Ein möglicher Selektionsbias durch das denkbar größere Interesse atopischer Eltern als nicht-atopischer Eltern an der Studienteilnahme muss dabei mitberücksichtigt werden. Der fehlende genetische Einfluss dieser Studie könnte ein Hinweis darauf sein, dass Umweltfaktoren in diesem subtropischen, suburbanen Kontext den entscheidenden Einfluss auf das Immunsystem und damit auf die Atopie-Entwicklung haben. Allerdings fand eine Studie aus einer ländlichen und tropischen Gegend Ecuadors ebenfalls keine Assoziation (weder positiv noch invers) zwischen atopischen Erkrankungen der Eltern und dem Atopie-Status des Kindes [209]. Die Studiengruppe stellte dabei die These auf, dass in einer Population von Kindern, in der die Prävalenz atopischer Erkrankungen niedrig und die Beziehung zwischen Atopie und allergischer Symptome nur schwach sei, die familiäre Geschichte zu atopischen Erkrankungen ein schwacher Faktor darstelle, um die Atopie-Neigung des Kindes abzuschätzen. Ob diese These auf die vorliegende Studienpopulation übertragen werden kann, ist fraglich. Sicherlich ist die Beziehung zwischen Atopie und allergischen Symptomen in Brasilien nicht so stark wie in industrialisierten Ländern, beispielsweise überwiegen hier die nicht-atopischen Asthma-Fälle gegenüber den atopischen Asthma-Fällen [155]. Dennoch sind die Atopie-Prävalenzen in den letzten Jahren gestiegen (Kapitel 1.4). Die unterschiedlichen geographischen und klimatischen Bedingungen der Studien (Ecuador: ländlich und tropisch, Brasilien: städtisch und subtropisch) gestalten eine Übertragung der These ebenfalls schwierig.

Weitere Studien sind hierzu nötig, um die Bedeutung der elterlichen Anamnese zu atopischen Erkrankungen als Risiko- oder Schutzfaktor in der brasilianischen Bevölkerung zu interpretieren.

5.2.4 Aktuelle Umweltfaktoren

Wohngegend

Der Wohnraum eines Individuums scheint einen großen Einfluss auf das Immunsystem zu haben. In zahlreichen Studien wurde bereits berichtet, dass das Leben auf dem Land, besser noch auf einem Bauernhof, einer der stärksten Schutzfaktoren für Atopie sei [53, 55, 120, 145]. Die dort zu findende hohe Endotoxinkonzentration und weitere landtypische Faktoren können das angeborene Immunsystem von Beginn an fordern und es zu einem nicht-entzündlichen Phänotypen formen [145, 267]. Hinzu kommt die erhöhte Biodiversität ländlicher Flächen, wodurch die Mikrobiomvielfalt des Gastrointestinaltrakts und der Haut wachse. Diese Vielfalt gilt als Schutzfaktor für Atopie [60]. Dieser Atopie-Schutz, den ländliche Wohnräume zu haben scheinen, kann aber durch einen Wohnortwechsel in die Stadt vermindert werden [120].

Die meisten Studienteilnehmer dieser Studie gaben an, zum Zeitpunkt der Datenerhebung in einer vorstädtischen Umgebung zu wohnen. Es wurden nur Patienten in die Studie mitaufgenommen, die bereits seit mindestens einem Jahr in São Sebastião, Caraguatatuba oder der Insel Ilha Bela ihren Wohnsitz hatten (Kapitel 3.2), um zu gewährleisten, dass alle Studienteilnehmer den gleichen aktuellen Umweltfaktoren ausgesetzt waren. Dabei ergab sich keine Atopie-Assoziation zum aktuellen Wohnort. Dies ist nicht verwunderlich, denn bei der Befragung wurde nicht mit in Betracht gezogen, ob der Studienteilnehmer sein ganzes Leben bereits dort verbracht hatte oder in den letzten Jahren erst zugezogen war. Atopie entsteht meist in den frühen Kinderjahren. Ob die Wohngegend dieser Studie Einfluss auf die Atopie-Prävalenz dieser Region hat, könnte man also nur bei Kindern feststellen, die bereits ihr ganzes oder zumindest einen Großteil ihres Lebens dort verbracht haben. Studienteilnehmer, die in den letzten Jahren zugezogen waren, brachten ein Immunsystem mit, welches von der letzten Wohnumgebung mitgeprägt worden war. Um die Beziehung zwischen dem aktuellen Wohnort und Atopie umfassend interpretieren zu können, sollte in

weiterführenden Studien der Wohnort der ersten Lebensjahre mitberücksichtigt werden.

Tierkontakt

In dieser Studie wurde der Kontakt zu Haus- und Nutztieren unter dem allgemeinen Begriff Tierkontakt zusammengefasst. Die Mehrheit der Studienteilnehmer hatte zum Zeitpunkt der Datenerhebung Kontakt zu Haus- oder Nutztieren (Fälle=77 %, Kontrollen=80 %). Ein Einfluss auf den Atopie-Status wurde dabei nicht gefunden. Der Effekt von Tieren auf Atopie wird noch kontrovers diskutiert, auch in Lateinamerika [268]. Eine Studie aus Ecuador fand beispielsweise keine Assoziation zwischen Haus- beziehungsweise Nutztieren und Atopie bei Schulkindern zwischen 7 und 17 Jahren [209]. Dies würde den Ergebnissen der vorliegenden Studie entsprechen. Dagegen zeigten Kinder aus einer nördlichen Region Brasiliens mit Kontakt zu Haustieren ein höheres Risiko atopisch sensibilisiert zu sein [150].

Durch verschiedene Studien ergab sich die Vermutung, dass der Zeitpunkt des Haustierkontakts entscheidend für den Einfluss auf die atopische Sensibilisierung sei. Findet der Kontakt bereits in der frühen Kindheit statt, schützt der Haustierkontakt vor Atopie [150, 217]. Dies wird damit begründet, dass der frühe Kontakt zu Tieren die Vielfalt des Gastrointestinalmikrobioms günstig beeinflusst und damit, der „Biodiversitäts-Hypothese“ entsprechend (Kapitel 1.1.5), der Atopie-Entwicklung entgegenwirkt [217].

Ein anderer Faktor, durch den die Modulation des Tierkontakteffekts möglich wäre, könnte die Expositionsintensität sein. Kim et al. sprachen dabei von einem glockenähnlichen „Dosis-Effekt-Verhältnis“ [268]. Sie bemerkten, dass Kinder mit Kontakt zu kleineren und sehr hohen Konzentrationen an Katzenhaarallergenen zu Atopie neigten, während Kinder mit einer mittleren Exposition gegenüber Katzenhaarallergenen ein erniedrigtes Risiko für Atopie hatten. Dieses Verhältnis zeigte sich aber nur für Katzenhaare, für Milben beispielsweise zeigte sich ein lineares Verhältnis. Das „Dosis-Effekt-Verhältnis“ scheint damit allergenabhängig zu sein. Ebenfalls haben nicht alle Tierhaarallergene den gleichen Effekt auf Atopie. Katzenhaarallergene wurden beispielsweise häufiger mit Atopie in Verbindung gebracht als Hundehaarallergene

[269]. Die Exposition gegenüber Nutztieren gilt in Zentraleuropa als Schutzfaktor für Atopie [55, 267].

Bedenkt man alle Faktoren, die den Effekt des Tierkontakts gegenüber Atopie beeinflussen können, ergeben sich mehrere mögliche Gründe für die fehlende Assoziation zwischen Tierkontakt und Atopie in dieser Studie. Der wahrscheinlichste Grund ist, dass hier nach dem aktuellen Tierkontakt und nicht nach dem Tierkontakt während der frühen Kindheit gefragt wurde. Der aktuelle Tierkontakt hat wahrscheinlich wenig bis keinen Einfluss mehr auf die Entstehung der atopischen Sensibilisierung. Dafür wäre denkbar, dass der aktuelle Tierkontakt die Entstehung beziehungsweise Ausprägung atopischer Erkrankungen beeinflussen könnte. Dies wurde aber in dieser Studie nicht mitberücksichtigt. Insgesamt ergaben sich nicht genügend Daten für eine Analyse der einzelnen Tierarten, weswegen man alle Daten als „Tierkontakt“ zusammenfasste. Dadurch war aber eine spezifische Analyse des Kontakts zu einzelnen Tierarten nicht mehr möglich, was das Ergebnis ebenfalls verzerrt haben könnte.

Tabakrauchexposition

Die aktuelle Studienlage zum Verhältnis zwischen Tabakrauchexposition und atopischer Sensibilisierung ist kontrovers [29, 49-51, 209, 268, 270]. Manche Studien beschrieben die Abhängigkeit dieses Verhältnisses vom atopischen Status der Eltern. Havstad et al. beobachteten bei der US-amerikanischen Geburtskohortenstudie WHEALS (Wayne County Health, Environment, Allergy an Asthma Longitudinal Study) ein gesteigertes Atopie-Risiko bei Kindern ohne atopisch erkrankte Eltern, dagegen ein erniedrigtes Risiko bei Kindern mit einer positiven Familienanamnese für atopische Erkrankungen [29]. Andere US-amerikanische Studien mit Kindern und Jugendlichen zeigten zwar keinerlei Assoziation der aktuellen Tabakrauchexposition, sei sie passiv oder aktiv, zur atopischen Sensibilisierung gegenüber Aeroallergen, jedoch eine inverse Korrelation zur Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittelallergenen [50, 51]. Sie merkten ebenfalls an, dass die Tabakrauchexposition dennoch einen fördernden Einfluss auf Rhinitis-Symptome und pfeifende Atemgeräusche zu haben schienen, es sich dabei aber um nicht-allergische Rhinitis [50] und nicht-atopisches Asthma handele [51]. Zum selben Ergebnis kam auch eine spanische Studie an 9- bis 12-jährigen Kindern, die zeigte, dass Tabakrauchexposition im ersten Lebensjahr ein

erhöhtes Risiko für nicht-atopisches Asthma darstelle, nicht aber für atopisches Asthma [271]. Andere Studien zeigten wiederum ein erhöhtes Atopie-Risiko bei Kindern, die prä- bzw. postnatal Tabakrauch ausgesetzt gewesen waren [268]. Diese gegensätzlichen Ergebnisse könnten sich durch die signifikante Heterogenität der Studien, kleine Studienpopulationen und manchmal auch fehlende Mitberücksichtigung potentieller Confounder bei den statistischen Analysen ergeben [49]. Hinzu kommt, dass in vielen Studien die Tabakrauchexposition durch einen Fragebogen ermittelt wurde, wodurch ein Social Desirability Bias nicht ausgeschlossen werden kann. Yao et al. versuchten diesen Bias mithilfe der Cotinin-Serumkonzentration (ein Abbaumetabolit des Nikotins) als objektivem Marker für die Tabakrauchexposition zu umgehen und untersuchten den möglichen Zusammenhang zur atopischen Sensibilisierung verschiedener Allergene [49]. Dabei fanden sie eine positive Assoziation zwischen der Cotinin-Serumkonzentration und der IgE-Serumkonzentration für Küchenschaben, Gräser und bestimmte Nahrungsmittel (z. B. Milch, Eiweiß, Krabben etc.). In derselben Studie wurde die Tabakrauchexposition zusätzlich mittels Fragebogens erfasst. Bei der Analyse dieser Daten zum Zusammenhang mit dem Atopie-Status ergab sich keine Assoziation. Die Art der Tabakrauchexpositionsmessung erscheint somit mitentscheidend für das Ergebnis zu sein. Außerdem zeigten die aufgeführten Studien, dass die komplexe Wirkung, die Tabakrauch auf das Immunsystem zu haben scheint, von Faktoren wie Zeitpunkt der Exposition, genetischer Hintergrund, Allergenart und Phänotyp der Erkrankung (atopisch vs. nicht-atopisch) abhängig sein kann [49-51].

In der vorliegenden Studie wurde die aktuelle Tabakrauchexposition anhand eines Fragebogens ermittelt. Dabei ergab sich weder einen Unterschied der Exposition zwischen Fällen (28 %) und Kontrollen (28 %), noch einen Zusammenhang zum Atopie-Status der Studienteilnehmer. Dieses Ergebnis gleicht zwar einer anderen lateinamerikanischen Studie [209], die ebenfalls keine Assoziation zwischen Atopie und elterlichem Rauchverhalten fand, dennoch könnte dieses Ergebnis durch die Art der Expositionsfeststellung (mittels Fragebogen) verzerrt worden sein. Aufgrund des Alters der Studienteilnehmer ist auch davon auszugehen, dass aktives Rauchverhalten ebenfalls möglich gewesen sein kann, dies aber durch die Anwesenheit des Erziehungsberechtigten eventuell nicht zugegeben worden und die reelle Exposition auch dadurch unterschätzt worden ist. Andererseits wurde in dieser Studie das Verhältnis zu Atopie untersucht und wie bereits beschrieben,

zeigten zahlreiche Studien, dass Tabakrauch weniger für atopische, vielmehr für nicht-atopische Erkrankungen ein Risiko darstellen könnte.

Schimmelpilzkontakt

Schimmelpilze im Wohnbereich entstehen durch erhöhte Feuchtigkeit. Karvonen et al. führten eine Geburtskohortenstudie mit knapp 400 Kindern aus Finnland durch, in der die Auswirkung von Feuchtigkeitsschäden und Schimmelpilzen innerhalb der Wohnung im Alter von 5 Monaten auf die spätere Atopie- und Asthmaentwicklung untersucht wurde [272]. Dabei stellten sie fest, dass der frühe Kontakt zu Feuchtigkeitsschäden und Schimmelpilzen ein höheres Risiko bedingt, mit 6 Jahren an Asthma bronchiale zu leiden. Eine Assoziation zu Atopie in diesem Alter wurde nicht festgestellt, jedoch vermuteten sie, dass Kinder mit atopischem Asthma anfälliger für die Wirkung von Feuchtigkeit und Schimmelpilzen sein könnten als Nicht-Atopiker.

Im Sinne der „Biodiversitäts-Hypothese“ (Kapitel 1.1.5) wurde dagegen in mehreren Studien berichtet, dass der starke Kontakt zu einer großen Vielfalt an Schimmelpilzen in den ersten Lebensmonaten später vor Atopie und einem eventuell darauffolgenden Asthma-Verlauf schützen könnte, vor allem bis zum Alter von 6 Jahren [273, 274]. Andere europäische Studien beobachteten außerdem, dass der aktuelle Kontakt zu Feuchtigkeit und Schimmelpilzen im Wohnraum nicht für Atopie und atopische Erkrankungen einen Risikofaktor darstellt, sondern vielmehr für nicht-atopisches Asthma [271, 275]. In Lateinamerika gibt es bisher nur wenig Studien zu dieser Beziehung. Durch eine Querschnittstudie mit 317 Kindern im Alter zwischen 6 und 14 Jahren aus Puerto Rico gibt es erste Nachweise, dass der Kontakt zu Schimmelpilzen in Innenräumen die Atopie-Entwicklung fördern könnte [276].

In der vorliegenden Studie wurde dagegen keinerlei Beziehung gefunden. Das subtropische Klima in São Sebastião lässt eine weite Verbreitung von Schimmelpilzen in den Wohnräumen vermuten. 46 % der Fälle und 42 % der Kontrollen gaben dabei an, Schimmelpilzbefall in den Wohnräumen zu haben. Die Ergebnisse könnten durch den Social Desirability Bias verzerrt worden sein, wodurch die Verbreitung des Schimmelpilzbefalls unterschätzt worden wäre. In zukünftigen Studien ist eine objektive Evaluation des Schimmelpilzbefalls (z. B. durch Hausbesuche) nötig, um eine Verzerrung der Ergebnisse sicher

auszuschließen. Andererseits wäre es denkbar, dass ein feuchteres Klima, wie es im tropischen Puerto Rico herrscht, eine höhere Konzentration an Schimmelpilzen in Wohnräumen bewirken und dadurch die Wirkung dieser auf das Immunsystem verstärken könnte. Eine Dosis-Effekt-Beziehung wurde bereits in mehreren Studien beschrieben, wonach das Atopie-Risiko von der Höhe der Schimmelpilzkonzentration abhängig ist [277]. Durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie könnte vermutet werden, dass der Schimmelpilzbefall der Wohnräume dieser Studienpopulation noch nicht stark genug gewesen ist, um einen Effekt auf Atopie zu haben. Dies sollte mit objektiven Methoden in Zukunft überprüft werden.

Schädlingskontakt

Die meisten Studienteilnehmer der vorliegenden Studie hatten zum Zeitpunkt der Datenerhebung Kontakt zu Schädlingen wie Küchenschaben, Flöhe, Mäuse oder Ratten. Dieser Kontakt konnte aber nicht mit dem Atopie-Status in Verbindung gebracht werden.

Studien aus den USA beobachteten hierzu ein erhöhtes Risiko für atopische Sensibilisierung, besonders in städtischen Umgebungen [278, 279]. Die Sensibilisierung gegenüber Küchenschaben ist in Brasilien weitverbreitet [191, 280]. Dennoch scheint die Konzentration dieser Schädlinge vergleichsweise niedrig zu sein [281]. Studien berichteten diesbezüglich über eine mögliche Kreuzreaktivität zwischen Küchenschaben und Hausstaubmilben oder Darmparasiten, die in Brasilien weitverbreitet sind [185, 282]. Das Bindeglied zwischen den Allergenen bildet dabei das Strukturprotein Tropomyosin. Phipatanakul et al. untersuchten in einer US-amerikanischen Studie prospektiv den Effekt von Mausallergenkontakt auf Atopie und Asthma in den ersten 7 Lebensjahren [283]. Dabei beobachteten sie ein erhöhtes Risiko für Atopie im Alter von 7 Jahren, wenn der Kontakt im ersten Lebensjahr stattgefunden hatte. Der aktuelle Kontakt zeigte hingegen keine Auswirkung auf die atopische Sensibilisierung, jedoch war er mit bestehenden pfeifenden Atemgeräuschen assoziiert.

Der Kontakt zu Schädlingen scheint nur in der sehr frühen Kindheit Einfluss auf die Atopieentwicklung zu haben. Dies würde erklären, warum keine Assoziation in dieser Studie gefunden wurde.

5.2.5 Ausblick

Mit dieser Arbeit wurde gezeigt, dass Mädchen und eine durchgemachte Pneumonie schützende Faktoren für Atopie einerseits, ein hoher Bildungsgrad mindestens eines Elternteils andererseits ein Risikofaktor für Atopie in der südöstlichen Küstenregion Brasiliens darstellten. Für die Exposition gegenüber aktuellen Umweltfaktoren konnte keine Assoziation zur atopischen Sensibilisierung festgestellt werden.

Gründe dafür könnten der untersuchte Zeitpunkt der Exposition, sowie die Art der Datenerhebung mittels Fragebogen sein. Atopie entwickelt sich in den ersten Lebensjahren, wodurch Umweltfaktoren in diesem Zeitraum den größten Einfluss auf diese Entwicklung haben könnten. Diese Studie untersuchte aber den aktuellen Kontakt von 6- bis 15-jährigen Kindern und Jugendlichen. Zu diesem Zeitpunkt konnte die entscheidende Periode, in der Umweltfaktoren die Atopie-Entwicklung beeinflussen, bereits vorbei sein. Viel wahrscheinlicher ist, dass Umweltfaktoren zu diesem Zeitpunkt die Entwicklung beziehungsweise Ausprägung atopischer Erkrankungen auf der Basis einer bereits bestehenden Atopie beeinflussen. Diese Beziehung zwischen aktueller Umwelteffektexposition und atopischen Erkrankungen wurde in dieser Studie jedoch nicht untersucht. Andererseits wurde der aktuelle Kontakt zu Umweltfaktoren mithilfe eines Fragebogens festgestellt, wodurch eine hinreichend objektive Einschätzung mancher Umweltfaktoren fraglich bleibt (z. B. Tabakrauchexposition, Schimmelbefall des Wohnraums). Ein weiterer möglicher Grund für den fehlenden Zusammenhang könnte sein, dass in Brasilien andere Einflussfaktoren eine Rolle spielen, die aufgrund anderer Studien nicht erwartet und deswegen hier auch nicht berücksichtigt wurden. So beschrieben beispielsweise andere Studien in Brasilien einen Einfluss von EBV, HAV und HSV auf Atopie [9, 246, 262], die aber in dieser Studie nicht mitberücksichtigt wurden.

Die Ergebnisse dieser Studie geben Grund zur Annahme, dass die „Hygiene-Hypothese“ auch in suburbanen Regionen Lateinamerikas für Atopie, zumindest in Bezug auf Infektionen, gelten könnte und nicht nur für ländlich geprägte Umgebungen. Aufgrund der steigenden Atopie-Prävalenzen in Brasilien werden Präventionsmaßnahmen immer wichtiger. Diese Studie kann mit ihren Ergebnissen erstmals speziell für diese Region dazu beitragen. Weiterführende Studien sind unbedingt nötig, um Einflussfaktoren, die hier nicht berücksichtigt wurden (Differenzierung der Darmwurmparasiten, EBV, HAV etc.), zu untersuchen

und den Einfluss von Faktoren, wie Schimmelbefall der Wohnräume oder Tabakrauchexposition, durch objektive Bestimmungsmethoden (z. B. Hausbesuche, Blutuntersuchungen) besser erfassen zu können. Prospektive Kohortenstudien sollten zukünftig geplant werden, um, bei den aktuell steigenden Prävalenzen atopischer Erkrankungen, das Zusammenspiel von Umwelt und Atopie bzw. atopische Erkrankung zu untersuchen.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Atopie stellt heutzutage zunehmend ein Problem der öffentlichen Gesundheit in Entwicklungs- und Schwellenländern dar. So auch in Brasilien, einem Land mit einer geographischen, klimatischen, genetischen und soziodemographischen Vielfalt wie kaum ein anderes Land. Studien zu Atopie und Faktoren, die darauf einwirken, wurden bisher wenige durchgeführt und angesichts des vielschichtigen Charakters dieses Landes ist davon auszugehen, dass sich sowohl die Atopie-Prävalenzen, als auch die Einflussfaktoren regionsabhängig unterscheiden.

Ziel dieser Studie war es, für die südöstliche Küstenregion Brasiliens den Einfluss des aktuellen Kontaktes zu bestimmten Umweltfaktoren auf die atopische Sensibilisierung von Kindern und Jugendlichen zu untersuchen.

Methoden: Es wurde eine Fall-Kontroll-Studie mit Kindern im Alter zwischen 6 und 15 Jahren, die alle in derselben Kinderarztpraxis rekrutiert wurden, durchgeführt. Anhand eines Hautpricktests konnten die Studienteilnehmer in Atopiker (positiver Hautpricktest: $N_{\text{Fälle}}=119$) und Nicht-Atopiker (negativer Hautpricktest: $N_{\text{Kontrollen}}=118$) eingeteilt und miteinander verglichen werden. Mithilfe eines assistierten Fragebogens wurden soziodemographische und anthropometrische Daten erhoben, sowie Faktoren wie Lebenszeitprävalenz für Infektionserkrankungen, Anamnese der Eltern für atopische Erkrankungen, aktueller Wohnraum und Kontakt zu Tabakrauch, Tieren, Schimmelpilz und Schädlingen ermittelt. Die Daten wurden zunächst deskriptiv ausgewertet, anschließend wurden Fälle und Kontrollen mittels multipler logistischer Regression verglichen.

Ergebnisse: Mädchen (Odds Ratio_{adjustiert} (OR_{adj}): 0,41; 95% Konfidenzintervall (KI): 0,23-0,71) und Kinder und Jugendliche, die bereits an einer Pneumonie erkrankt waren (OR_{adj} : 0,38; KI: 0,23-0,71) hatten ein geringeres Risiko Atopiker zu sein. Ein hoher Bildungsgrad der Eltern (OR_{adj} : 3,69; KI: 1,40-9,73) stellte dagegen einen Risikofaktor für Atopie dar. Für die restlichen Faktoren ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit Atopie.

Diskussion: Mädchen und eine durchgemachte Pneumonie als Schutzfaktoren, sowie der hohe elterliche Bildungsgrad als Risikofaktor für Atopie geben einen ersten Einblick in die Beziehung zwischen Umweltfaktoren und Atopie in dieser suburbanen Region Brasiliens.

7 Literaturverzeichnis

1. Thomsen, S.F., Epidemiology and natural history of atopic diseases. *Eur Clin Respir J*, 2015. 2.
2. Murphy, K. and C. Weaver, *Janeway Immunologie*. Vol. 9. 2018: Springer Spektrum.
3. Langenscheidt, Griechisch. *Langenscheidt Universal-Wörterbuch 2014*: Langenscheidt.
4. Mehanna, N., et al., Allergy-related disorders (ARDs) among Ethiopian primary school-aged children: Prevalence and associated risk factors. *PLoS One*, 2018. 13(9): p. e0204521.
5. Pankwar, R., et al., *World Allergy Organization (WAO) white book on allergy: Update 2013. Executive Summary*. . 2013.
6. ISAAC Steering Committee, Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Lancet*, 1998. 351(9111): p. 1225-32.
7. Gold, M.S. and A.S. Kemp, Atopic disease in childhood. *MJA Practice Essentials - Pediatrics*, 2005(182): p. 298-304.
8. Sarria, E.E., et al., Atopy, cytokine production, and airway reactivity as predictors of pre-school asthma and airway responsiveness. *Pediatr Pulmonol*, 2014. 49(2): p. 132-9.
9. Matricardi, P.M., 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: controversial aspects of the 'hygiene hypothesis'. *Clin Exp Immunol*, 2010. 160(1): p. 98-105.
10. Souza da Cunha, S., et al., Asthma cases in childhood attributed to atopy in tropical area in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*, 2010. 28 (6).
11. Murphy, K., P. Travers, and M. Walport, *Janeway Immunologie*, ed. K. Mahlke. Vol. 7. 2009, Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
12. He, S.H., et al., IL-9(+) IL-10(+) T cells link immediate allergic response to late phase reaction. *Clin Exp Immunol*, 2011. 165(1): p. 29-37.
13. Verstraelen, S., et al., Cell types involved in allergic asthma and their use in in vitro models to assess respiratory sensitization. *Toxicol In Vitro*, 2008. 22(6): p. 1419-31.
14. Dreborg, S. and A. Frew, Position Paper: Allergen standardization and skin tests. *Allergy*, 1993. 48: p. 49-54.
15. Board of Directors, Position Statement: Allergen skin testing. *J Allergy Clin Immunol*, 1993. 92(5): p. 636-7.
16. Heinzerling, L., et al., The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy*, 2013. 3(1): p. 3.

17. Wood, R., et al., A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 1999. 103(5 Pt 1): p. 773-9.
18. Riezzo, I., et al., Ceftriaxone intradermal test-related fatal anaphylactic shock: a medico-legal nightmare. *Allergy*, 2010. 65(1): p. 130-1.
19. Lockey, R., et al., Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol*, 1987. 79(4): p. 660–677.
20. Gleich, G.J. and J.W. Yunginger, The radioallergosorbent test: a method to measure IgE antibodies, IgG blocking antibodies, and the potency of allergy extracts. *Bull N Y Acad Med*, 1981. 57(7): p. 559-567.
21. Tschopp, J., et al., Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Allergy*, 1998. 53(6): p. 608-13.
22. Demoly, P., et al., Allergy Diagnosis, in *Allergy Frontiers: Diagnosis and Health Economics*, e.a.e. Pawankar, Editor. 2009, Springer. p. 21-47.
23. Thomsen, S., et al., Change in prevalence of asthma in Danish children and adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2004. 92(5): p. 506-11.
24. Spergel, J., From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2010. 105(2): p. 99-106.
25. Zheng, T., et al., The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2011. 3(2): p. 67-73.
26. Barnetson, R.S.C. and M. Rogers, Childhood atopic eczema. *British Medical Journal, International edition*, 2002. 324(7350): p. 1376.
27. Sears, M.R., Predicting asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol*, 2015. 136(4): p. 829-36.
28. Arruda, L., K., and e. al., Risk factors for asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2005. 5(2): p. 153-9.
29. Havstad, S.L., et al., Tobacco smoke exposure and allergic sensitization in children: a propensity score analysis. *Respirology*, 2012. 17(7): p. 1068-72.
30. Figueiredo, C.A., et al., Environmental conditions, immunologic phenotypes, atopy, and asthma: new evidence of how the hygiene hypothesis operates in Latin America. *J Allergy Clin Immunol*, 2013. 131(4): p. 1064-8, 1068 e1.
31. Strachan, D.P., Hay fever, hygiene and household size. *Br Med J*, 1989. 299: p. 1259-60.
32. Rook, G., R. Martinelli, and L. Brunet, Innate immune responses to mycobacteria and the downregulation of atopic responses. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2003. 3(5): p. 337-42.
33. Haahtela, T., et al., The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organization Journal*, 2013. 6(3).

34. Brown, E.M., M.C. Arrieta, and B.B. Finlay, A fresh look at the hygiene hypothesis: how intestinal microbial exposure drives immune effector responses in atopic disease. *Semin Immunol*, 2013. 25(5): p. 378-87.
35. D'Amato, G., et al., Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization. *World Allergy Organ J*, 2015. 8(1): p. 25.
36. Mikhail, I. and M.H. Grayson, Asthma and viral infections: An intricate relationship. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019.
37. Amat, F., et al., RSV-hRV co-infection is a risk factor for recurrent bronchial obstruction and early sensitization 3 years after bronchiolitis. *J Med Virol*, 2018. 90(5): p. 867-872.
38. Shirakawa, T., et al., The Inverse Association Between Tuberculin Responses and Atopic Disorder. *Science*, 1997. 275: p. 77-79.
39. Byrne, A.L., et al., Asthma and atopy prevalence are not reduced among former tuberculosis patients compared with controls in Lima, Peru. *BMC Pulm Med*, 2019. 19(1): p. 40.
40. Obihara, C.C., et al., Inverse association between Mycobacterium tuberculosis infection and atopic rhinitis in children. *Allergy*, 2005. 60(9): p. 1121-5.
41. Andersson, N.W., et al., Prenatal maternal stress and atopic diseases in the child: a systematic review of observational human studies. *Allergy*, 2016. 71(1): p. 15-26.
42. Boulet, L.P., Obesity and atopy. *Clin Exp Allergy*, 2015. 45(1): p. 75-86.
43. Cvejaska-Cholakovska, V., et al., The Association between Asthma and Obesity in Children - Inflammatory and Mechanical Factors. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019. 7(8): p. 1314-1319.
44. Mai, X.M., et al., Fast food consumption counters the protective effect of breastfeeding on asthma in children? *Clin Exp Allergy*, 2009. 39(4): p. 556-61.
45. Kozyrskyj, A.L., S. Bahreinian, and M.B. Azad, Early life exposures: impact on asthma and allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2011. 11(5): p. 400-6.
46. Noverr, M.C. and G.B. Huffnagle, The 'microflora hypothesis' of allergic diseases. *Clin Exp Allergy*, 2005. 35(12): p. 1511-20.
47. Arshad, S.H., Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2005. 116(1): p. 3-14; quiz 15.
48. Lau, S., What is new in the prevention of atopy and asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2013. 13(2): p. 181-6.
49. Yao, T.C., et al., Tobacco smoke exposure and multiplexed immunoglobulin E sensitization in children: a population-based study. *Allergy*, 2016. 71(1): p. 90-8.
50. Shargorodsky, J., et al., Allergic sensitization, rhinitis, and tobacco smoke exposure in U.S. children and adolescents. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2015. 5(6): p. 471-6.

51. Ciaccio, C.E., et al., Association of tobacco smoke exposure and atopic sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013. 111(5): p. 387-90.
52. Elazab, N., et al., Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics*, 2013. 132(3): p. 666-76.
53. Genuneit, J., et al., The combined effects of family size and farm exposure on childhood hay fever and atopy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2013. 24(3): p. 293-8.
54. Ege, M.J., Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *The New England Journal of Medicine*, 2011. 364(8): p. 701-9.
55. Holbreich, M., et al., Amish children living in northern Indiana have a very low prevalence of allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol*, 2012. 129(6): p. 1671-73.
56. Forno, E., et al., Asthma in Latin America. *Thorax*, 2015. 70(9): p. 898-905.
57. Dadvand, P., et al., Risks and benefits of green spaces for children: a cross-sectional study of associations with sedentary behavior, obesity, asthma, and allergy. *Environ Health Perspect*, 2014. 122(12): p. 1329-35.
58. van den Berg, M., et al., Health Benefits of Green Spaces in the Living Environment: A Systematic Review of Epidemiological Studies. *Urban Forestry & Urban Greening*, 2015. 14(4): p. 806-816.
59. von Mutius, E., The microbial environment and its influence on asthma prevention in early life. *J Allergy Clin Immunol*, 2016. 137(3): p. 680-9.
60. Ruokolainen, L., et al., Green areas around homes reduce atopic sensitization in children. *Allergy*, 2015. 70(2): p. 195-202.
61. Valkonen, M., et al., Bacterial Exposures and Associations with Atopy and Asthma in Children. *PLoS One*, 2015. 10(6): p. e0131594.
62. Lockett, G.A., et al., Epigenomics and allergic disease. *Epigenomics*, 2013. 5(6): p. 685-699.
63. Nutten, S., Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2015. 66(1): p. 8-16.
64. Williams, H.C., Ph.D., Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2005. 352(22): p. 2314-24.
65. AWMF, A.d.W.M.F., Leitlinie (S2k) Neurodermitis, D.D. Gesellschaft, Editor. 2008.
66. Schroder, K., et al., [Seasonal and Perennial Allergic Rhinoconjunctivitis]. *Laryngorhinootologie*, 2017. 96(2): p. 89-97.
67. Brozek, J.L., et al., Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 126(3): p. 466-76.
68. Pariente et. al, P., Quality-of-life outcomes and the use of antihistamines in a French national population-based sample of patients with perennial rhinitis. *Pharmacoeconomics*, 1997. 12(5): p. 585-95.

69. The Global Initiative for Asthma, G., Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (for Adults and Children Older than 5 Years), in What is known about Asthma? 2015, Global Initiative for Asthma.
70. Sullivan, P.W., et al., The national burden of poorly controlled asthma, school absence and parental work loss among school-aged children in the United States. *Journal of Asthma*, 2017. 55(6): p. 659-667.
71. Scheurer, S., M. Toda, and S. Vieths, What makes an allergen? *Clin Exp Allergy*, 2015. 45(7): p. 1150-61.
72. Schmitz, R., et al., [Prevalence of common allergies in children and adolescents in Germany: results of the KiGGS study: first follow-up (KiGGS Wave 1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2014. 57(7): p. 771-8.
73. Ellwood, P., et al., ISAAC III Manual. 2000, ISAAC International Data Centre: Auckland, New Zealand.
74. van Bever, H.P., et al., OPINION: Primary prevention of allergy - Will it soon become a reality? *Pediatr Allergy Immunol*, 2016. 27(1): p. 6-12.
75. Kay, J., et al., The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol*, 1994. 30: p. 35-9.
76. Asher, M., et al., Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*, 2006. 368: p. 733-43.
77. Caffarelli, C., et al., Progress in Pediatrics in 2012: choices in allergy, endocrinology, gastroenterology, hematology, infectious diseases, neurology, nutrition and respiratory tract illnesses. *Ital J Pediatr*, 2013. 39(26).
78. Kawakami, T., et al., Mast cells in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol*, 2009. 21(6): p. 666-78.
79. Beasley, R., A. Semprini, and E.A. Mitchell, Risk factors for asthma: is prevention possible? *The Lancet*, 2015. 386(9998): p. 1075-1085.
80. Cork, M.J., et al., New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. 118(1): p. 3-21; quiz 22-3.
81. O'Regan, G.M., et al., Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. 124(3 Suppl 2): p. R2-6.
82. Broide, D.H., The pathophysiology of allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy Asthma Proc*, 2007. 28(4): p. 398-403.
83. Gross, G.N., What are the primary clinical symptoms of rhinitis and what causes them? *Immunol Allergy Clin North Am*, 2011. 31(3): p. 469-80.
84. Fireman, P., Understanding asthma pathophysiology. *Allergy Asthma Proc*, 2003. 24(2): p. 79-83.

85. Werfel, T., Atopische Dermatitis, in *Allergologie*. 2016. p. 249-259.
86. Spergel, J.M. and A.S. Paller, Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. 112(6 Suppl): p. S118-27.
87. Werfel, T., et al., The Diagnosis and Graded Therapy of Atopic Dermatitis. *Dtsch Arztebl Int*, 2014. 111: p. 509-20.
88. Heppt, M. and W. Heppt, Allergische Erkrankungen in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, in *Allergologie*. 2016. p. 367-383.
89. Bachert, C., Allergische Rhinokonjunktivitis: Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Allergie und klinische Immunologie (DGAI). *Allergo J*, 2003. 12: p. 182-94.
90. Vogelmaier, C. and A. Klemmer, Bronchiale Hyperreagibilität und Asthma bronchiale, in *Allergologie*. 2016. p. 325-337.
91. Wark, P.A. and P.G. Gibson, Asthma exacerbations . 3: Pathogenesis. *Thorax*, 2006. 61(10): p. 909-15.
92. King, G.G. and P.B. Noble, Airway remodelling in asthma: It's not going away. *Respirology*, 2016. 21(2): p. 203-4.
93. Brożek, J.L.B., Jean, Baena-Cagnani, Carlos E., Bonini, Sergio, Canonica, G. Walter, Casale, Thomas B., van Wijk, Roy Gerth, Ohta, Ken, Zuberbier, Torsten, Schünemann, Holger J., Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010. 126(3): p. 466-476.
94. Pfaar, O., et al., Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int*, 2014. 23(8): p. 282-319.
95. Yoshida, K., et al., Factors associated with the severity of childhood rhinoconjunctivitis. *Allergology International*, 2016. 65(2): p. 166-171.
96. Cibella, F., et al., The Burden of Rhinitis and Rhinoconjunctivitis in Adolescents. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, 2015. 7(1): p. 44.
97. Abrahamsson, T.R., et al., Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy*, 2014. 44(6): p. 842-50.
98. Peden, D.B. and R.K. Bush, Advances in environmental and occupational disorders in 2014. *J Allergy Clin Immunol*, 2015. 136(4): p. 866-71.
99. Sánchez, J. and L. Caraballo, Repercusión de la contaminación del aire en la aparición de asma. *Revista Alergia México*, 2015. 62: p. 287-301.

100. Pearce, N., J. Pekkanen, and R. Beasley, How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax*, 1999. 54(3): p. 268-72.
101. Castro-Rodriguez, J., et al., Clinical, functional, and epidemiological differences between atopic and nonatopic asthmatic children from a tertiary care hospital in a developing country. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007. 98(3): p. 239-44.
102. Ahn, K., The role of air pollutants in atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014. 134(5): p. 993-999.
103. Meinert, R., et al., Influence of skin prick test criteria on estimation of prevalence and incidence of allergic sensitization in children. *Allergy*, 1994. 49(7): p. 526-32.
104. Forno, E., et al., Diversity of the gut microbiota and eczema in early life. *Clinical and Molecular Allergy*, 2008. 6(11).
105. Wang, M., et al., Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2008. 121(1): p. 129-134.
106. Simons, E., et al., Maternal second-hand smoke exposure in pregnancy is associated with childhood asthma development. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014. 2(2): p. 201-7.
107. D'amato, G., et al., Effects on asthma and respiratory allergy of Climate change and air pollution. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 2015. 10(1): p. 39.
108. Goksör, E., et al., Early fish introduction and neonatal antibiotics affect the risk of asthma into school age. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2013. 24(4): p. 339-344.
109. Medsker, B., et al., Prenatal Stress, Prematurity, and Asthma. *Obstet Gynecol Surv*, 2015. 70(12): p. 773-9.
110. Kero, J., et al., Mode of Delivery and Asthma – Is There a Connection? *Pediatric Research*, 2002. 52: p. 6-11.
111. Chu, S., et al., Cesarean section without medical indication and risk of childhood asthma, and attenuation by breastfeeding. *PLoS One*, 2017. 12(9): p. e0184920.
112. Sevelsted, A., J. Stokholm, and H. Bisgaard, Risk of Asthma from Cesarean Delivery Depends on Membrane Rupture. *J Pediatr*, 2016. 171: p. 38-42 e1-4.
113. Tollanes, M.C., et al., Cesarean section and risk of severe childhood asthma: a population-based cohort study. *J Pediatr*, 2008. 153(1): p. 112-6.
114. Boker, F., et al., Cesarean Section and Development of Childhood Bronchial Asthma: Is There A Risk? *Open Access Maced J Med Sci*, 2019. 7(3): p. 347-351.
115. Kusel, M.M.H., et al., Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007. 119(5): p. 1105-1110.
116. Daley, D., The evolution of the hygiene hypothesis: the role of early-life exposures to viruses and microbes and their relationship to asthma and allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2014. 14(5): p. 390-6.

117. Kumar, S., et al., *Mycoplasma pneumoniae* infection and asthma in children. *Tropical Doctor*, 2018. 49(2): p. 117-119.
118. Webley, W.C. and D.L. Hahn, Infection-mediated asthma: etiology, mechanisms and treatment options, with focus on *Chlamydia pneumoniae* and macrolides. *Respir Res*, 2017. 18(1): p. 98.
119. Kaleyias, J., et al., Skin-prick test findings in atopic asthmatic children: A follow-up study from childhood to puberty. *Pediatric Allergy Immunology*, 2002. 13(5): p. 368-74.
120. Cooper, P.J., et al., Asthma in Latin America: a public health challenge and research opportunity. *Allergy*, 2009. 64(1): p. 5-17.
121. Liu, M., et al., Genetic variants of TSLP and asthma in an admixed urban population. *PLoS One*, 2011. 6(9): p. e25099.
122. Cheraghi, M. and S. Salvi, Environmental tobacco smoke (ETS) and respiratory health in children. *Eur J Pediatr*, 2009. 168(8): p. 897-905.
123. Koppelman, G.H. and M.C. Nawijn, Recent advances in the epigenetics and genomics of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2011. 11(5): p. 414-9.
124. Bonfim, C., D. Dos Santos, and M. Barreto, The association of intrafamilial violence against children with symptoms of atopic and non-atopic asthma: A cross-sectional study in Salvador, Brazil. *Child Abuse Negl*, 2015. 50: p. 244-53.
125. Gilbert, L., et al., Childhood adversity and adult chronic disease: an update from ten states and the District of Columbia, 2010. *Am J Prev Med*, 2015. 48(3): p. 345-9.
126. Brehler, R., B. Stöcker, and S. Grundmann, Allergy - current insights into prevention and diagnostic workup of immediate-type allergy and treatment of allergic rhinoconjunctivitis. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2015. 13(8): p. 747-764.
127. Haahtela, T., et al., The Finnish Allergy Programme 2008-2018 - scientific rationale and practical implementation. *Asia Pacific Allergy*, 2012. 2(4): p. 275.
128. Sitarik, A.R., et al., Breast-feeding and delivery mode modify the association between maternal atopy and childhood allergic outcomes. *J Allergy Clin Immunol*, 2018. 142(6): p. 2002-2004 e2.
129. Friedman, N.J. and R.S. Zeiger, The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2005. 115(6): p. 1238-48.
130. Fleischer, D., et al., Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2013. 1(1): p. 29-36.
131. Berdel, D., v.A. Berg, and L. S., Ansätze primärer Prävention von Atemwegsallergien im Kindesalter. *Allergo J*, 1997. 6: p. 145-52.
132. Bunyavanich, S., et al., Peanut, milk, and wheat intake during pregnancy is associated with reduced allergy and asthma in children. *Clin Immunol*, 2014. 133(1): p. 373-82.
133. Liu, A.H., Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2015. 136(4): p. 860-5.

134. Bremner, S.F. and E.L. Simpson, Dust mite avoidance for the primary prevention of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015. 26(7): p. 646-54.
135. Arroyave, W.D., et al., Impermeable dust mite covers in the primary and tertiary prevention of allergic disease: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014. 112(3): p. 237-48.
136. Schäfer, T., C. Bauer, and K. Beyer, S3-Leitlinie Allergieprävention - Update 2014. *Allergo J*, 2014.
137. Riiser, A., The human microbiome, asthma, and allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2015. 11: p. 35.
138. Harmsen, H.J.M., et al., Analysis of Intestinal Flora Development in Breast-Fed and Formula-Fed Infants by Using Molecular Identification and Detection Methods. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2000. 30(1): p. 61-67.
139. Dethlefsen, L., et al., The Pervasive Effects of an Antibiotic on the Human Gut Microbiota, as Revealed by Deep 16S rRNA Sequencing. *PLoS Biology*, 2008. 6(11): p. e280.
140. Tanaka, S., et al., Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2009. 56(1): p. 80-7.
141. Fuertes, E., et al., Greenness and allergies: evidence of differential associations in two areas in Germany. *J Epidemiol Community Health*, 2014. 68: p. 787-90.
142. James, P., et al., A Review of the Health Benefits of Greenness. *Curr Epidemiol Rep*, 2015. 2(2): p. 131-142.
143. Lau, S., et al., 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): p. 1040-7.
144. Lau, S., Oral application of bacterial lysate in infancy diminishes the prevalence of atopic dermatitis in children at risk for atopy. *Benef Microbes*, 2014. 5(2): p. 147-9.
145. Schuijs, M.J., et al., Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. *Science*, 2015. 349: p. 1106-1110.
146. Ahanchian, H., et al., Respiratory viral infections in children with asthma: do they matter and can we prevent them? *BMC Pediatrics*, 2012. 12(147).
147. Maslova, E., et al., Fish intake during pregnancy and the risk of child asthma and allergic rhinitis – longitudinal evidence from the Danish National Birth Cohort. *British Journal of Nutrition*, 2013. 110(07): p. 1313-1325.
148. Klemens, C.M., D.R. Berman, and E.L. Mozurkewich, The effect of perinatal omega-3 fatty acid supplementation on inflammatory markers and allergic diseases: a systematic review*. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2011. 118(8): p. 916-925.
149. Roncada, C., et al., Burden of asthma among inner-city children from Southern Brazil. *J Asthma*, 2016. 53(5): p. 498-504.

150. Baldaçara, R.P., et al., Prevalence of allergen sensitization, most important allergens and factors associated with atopy in children. *Sao Paulo Med J*, 2013. 131(5): p. 301-8.
151. Yug, Lateinamerika (nur spanisch- und portugiesischsprachige Länder), in de.wikipedia.org, Map-Latin_America2.png, Editor. 2009.
152. Arshad, S.H., et al., Sensitization to Common Allergens and Its Association With Allergic Disorders at Age 4 Years: A Whole Population Birth Cohort Study. *Pediatrics*, 2001. 108(2): p. E33.
153. Sears, M., et al., A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med*, 2003. 349(15): p. 1414-22.
154. Pereira, M.U., et al., Nonatopic asthma is associated with helminth infections and bronchiolitis in poor children. *Eur Respir J*, 2007. 29(6): p. 1154-60.
155. Weinmayr, G., et al., Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. 176(6): p. 565-74.
156. Endara, P., et al., Effect of urban vs. rural residence on the association between atopy and wheeze in Latin America: findings from a case-control analysis. *Clin Exp Allergy*, 2015. 45(2): p. 438-47.
157. Figueiredo, C.A., et al., Chronic intestinal helminth infections are associated with immune hyporesponsiveness and induction of a regulatory network. *Infect Immun*, 2010. 78(7): p. 3160-7.
158. Alcântara-Neves, N., et al., Effects of helminth co-infections on atopy, asthma and cytokine production in children living in a poor urban area in Latin America. *BMC Res Notes*, 2014. 7(817).
159. Sánchez, J., et al., Atopic Dermatitis Guideline. Position Paper from the Latin American Society of Allergy, Asthma and Immunology. *Revista Alergia México*, 2014. 61: p. 178-211.
160. Solé, D., et al., Prevalence of Symptoms of Eczema in Latin America: Results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2010. 20(4): p. 311-23.
161. Björkstén, B., et al., Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol*, 2008. 19(2): p. 110-24.
162. Ait-Khaled, N., et al., Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*, 2009. 64(1): p. 123-48.
163. Ait-Khaled, N., et al., Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*, 2009. 64(1): p. 123-148.
164. Fornadley, J., Skin testing for inhalant allergy. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014. 4(2): p. S41-5.

165. Norris, E.T., et al., Genetic ancestry, admixture and health determinants in Latin America. *BMC Genomics*, 2018. 19(Suppl 8): p. 861.
166. Mallol, J., et al., Prevalence, Severity, and Treatment of Recurrent Wheezing During the First Year of Life: A Cross-Sectional Study of 12,405 Latin American Infants. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2016. 8(1): p. 22-31.
167. Neffen, H., et, and al., Asthma control in Latin America: the Asthma Insights an Reality (AIRLA) in Latin America survey. *Pan Am J Public Health*, 2005. 17(3).
168. Choudhry, S., et al., Dissecting complex diseases in complex populations: asthma in latino americans. *Proc Am Thorac Soc*, 2007. 4(3): p. 226-33.
169. Brandão, H.V., et al., Hospitalizations for asthma: impact of a program for the control of asthma and allergic rhinitis in Feira de Santana, Brazil. *J Bras Pneumol*, 2009. 35(8): p. 723-729.
170. Barreto, M.L., et al., Poverty, dirt, infections and non-atopic wheezing in children from a Brazilian urban center. *Respir Res*, 2010. 11: p. 167.
171. Cooper, P.J., L.C. Rodrigues, and M.L. Barreto, Influence of poverty and infection on asthma in Latin America. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2012. 12(2): p. 171-8.
172. Baer, J.-C., Assoziation zwischen Umweltbedingungen und kindlichem Asthma bronchiale im südlichen Zentralchile, in Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin. 2011, Ludwig-Maximilians-Universität München: München.
173. Alcantara-Neves, N.M., et al., The effect of single and multiple infections on atopy and wheezing in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012. 129(2): p. 359-367.e3.
174. Exley, D., A. Norman, and M. Hyland, Adverse childhood experience and asthma onset: a systematic review. *European Respiratory Review*, 2015. 24(136): p. 299-305.
175. Chong, N., H. J., et al., Asthma and Rhinitis in South America: How Different They are From Other Parts of the World. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2012. 4(2): p. 62-7.
176. Paim, J., et al., The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet*, 2011. 377(9779): p. 1778-97.
177. The World Factbook. South America: Brazil. 2020 [cited 2016 15. Nov]; Available from: <https://www.cia.gov/library/>.
178. World DataBank. Population, total. 2015 [cited 2016 15. Nov]; Available from: <http://databank.worldbank.org>.
179. Pasternak, J., What is the future of the Brazilian Public Health System? *Einstein (Sao Paulo)*, 2018. 16(4): p. eED4811.
180. Giovanella, L. and M.F.d.S. Porto, Gesundheitswesen und Gesundheitspolitik in Brasilien, in Arbeitspapier Nr. 25 / 2004, F.a.M.Z.d.P.G.d.M. Klinikum der Johann Wolfgang Goethe -Universität and I.f.r.M. Soziologie, Editors. 2004.

181. Demo, M.L.O., L.C. Orth, and C.E.M. Marcon, Brazil's health-care system. *The Lancet*, 2019. 394(10213).
182. Dirceu Solé, Á.C., *The Global Asthma Report 2018*, in Global Asthma Network, 2018. 2018: Auckland, New Zealand.
183. Ellwood, P., et al., *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Phase Three rationale and methods*. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005. 9(1): p. 10-16.
184. Solé, D., et al., Prevalence of atopic eczema and related symptoms in Brazilian schoolchildren: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 3. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2006. 16(6): p. 367-76.
185. Rosario-Filho, N.A., et al., Pediatric allergy and immunology in Brazil. *Pediatr Allergy Immunol*, 2013. 24(4): p. 402-9.
186. Solé, D., et al., Prevalence of rhinitis among Brazilian schoolchildren: ISAAC phase 3 results. *Rhinology* 2007. 45(2): p. 122-8.
187. Garcia-Marcos, L., et al., International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010. 21(5): p. 878-88.
188. Solé, D., et al., Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Rev Paul Pediatr*, 2014. 23(1): p. 114-25.
189. Soares, F., et al., Indoor allergen sensitization profile in allergic patients of the allergy clinic in the University Hospital in Uberlândia, Brazil. *Rev Assoc Med Bras*, 2007. 53(1): p. 25-8.
190. Pena, S., et al., DNA tests probe the genomic ancestry of Brazilians. *Braz J Med Biol Res.*, 2009. 42(10): p. 870-6.
191. Pastorino, A.C., et al., Sensitisation to aeroallergens in Brazilian adolescents living at the periphery of large subtropical urban centres. *Allergol Immunopathol*, 2008. 36(1): p. 9-16.
192. Sarinho, E.C., et al., Sensitisation to aeroallergens among asthmatic and non-asthmatic adolescents living in a poor region in the Northeast of Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2009. 37(5): p. 239-43.
193. Kartendaten © 2016 Google, São Sebastião, S.S.-G. Maps, Editor. 2016.
194. Kartendaten © 2016 Google, I., Brasilien, in Google Maps, B.-G. Maps, Editor. 2016.
195. IBGE. São Sebastião. 2020 [cited 2020 24. Nov]; Available from: <https://www.ibge.gov.br>.
196. Weiland, S.K., et al., Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J*, 2004. 24(3): p. 406-12.
197. Radon, K., et al., Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: a case-control study. *Pediatrics*, 2007. 120(2): p. 354-61.

198. Matheson, M.C., et al., Early-life risk factors and incidence of rhinitis: results from the European Community Respiratory Health Study--an international population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 2011. 128(4): p. 816-823.
199. OCULUS Optikgeräte GmbH, C-Test einzeln, Tafel 1 - Reihen 2,6' Optotypenabstand, in oculus-onlineshop.de. OCULUS Optikgeräte GmbH.
200. Setia, M.S., Methodology Series Module 2: Case-Control Studies. *Indian Journal of Dermatology*, 2016. 61(2): p. 146–151.
201. Raulf-Heimsoth, M., et al., Vorkommen und gesundheitliche sowie allergologische Relevanz von Schimmelpilzen aus der Sicht der Umwelt- und Arbeitsmedizin, der Innenraumhygiene und der Epidemiologie. *Allergo J*, 2010. 19: p. 464-476.
202. Grimes, D. and K. Schulz, Compared to what? Finding controls for case-control studies. *Lancet.*, 2005. 365(9468): p. 1429-33.
203. Stralen, v.K.J., et al., Case-Control Studies - An Efficient Observational Study Design. *Nephron Clinical Practice*, 2010. 114(1): p. c1-c4.
204. Martínez, R. and A. Fernández, The Social and economic impact of illiteracy: analytical model and pilot study, OREALC/UNESCO, Editor. 2010: Santiago.
205. IBGE/Pnad. Taxa de analfabetismo da população de 15 anos ou mais. 9 - Alfabetização e alfabetismo funcional de jovens e adultos 2018 [cited 2020 24. Nov]; Available from: <http://www.observatoriodopne.org.br>.
206. Bernstein, I., et al., Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008. 100(3): p. S1-148.
207. Santos Galvão, C.E. and F.F. Morato Castro, As alergias respiratórias. *Rev Med (São Paulo)*, 2005. 84(1): p. 18-24.
208. Araujo, M., et al., Inverse association between skin response to aeroallergens and *Schistosoma mansoni* infection. *Int Arch Allergy Immunol*, 2000. 123(2): p. 145-8.
209. Cooper, P.J., et al., Risk factors for atopy among school children in a rural area of Latin America. *Clin Exp Allergy*, 2004. 34(6): p. 845-52.
210. Tariq, S., et al., The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.*, 1998. 101(5): p. 587-93.
211. Moncayo, A.L., et al., Risk factors for atopic and non-atopic asthma in a rural area of Ecuador. *Thorax*, 2010. 65(5): p. 409-16.
212. Von Linstow, M., et al., Prevalence and predictors of atopy among young Danish adults. *Clin Exp Allergy.*, 2002. 32(4): p. 520-5.
213. Ferraz, E., et al., Atopy risk factors at birth and in adulthood. *J Pediatr (Rio J)*. 2011. 87(4): p. 336-42.
214. Govaere, E., et al., The influence of age and gender on sensitization to aero-allergens. *Pediatr Allergy Immunol*, 2007. 18(8): p. 671-8.

215. Pearce, N., et al., Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*, 2007. 62(9): p. 758-66.
216. Sozanska, B., et al., Changes in atopy prevalence and sibship effect in rural population at all ages. *Allergy*, 2015. 70(6): p. 661-6.
217. Azad, M., et al., Infant gut microbiota and the hygiene hypothesis of allergic disease: impact of household pets and siblings on microbiota composition and diversity. *Allergy Asthma Clin Immunol.*, 2013. 9(15).
218. Santos, N.P., et al., Assessing individual interethnic admixture and population substructure using a 48-insertion-deletion (INSEL) ancestry-informative marker (AIM) panel. *Hum Mutat*, 2010. 31(2): p. 184-90.
219. Gold, D., et al., Race and gender differences in respiratory illness prevalence and their relationship to environmental exposures in children 7 to 14 years of age. *Am Rev Respir Dis.*, 1993. 148(1): p. 10-8.
220. Lester, L.A., et al., Ethnic differences in asthma and associated phenotypes: collaborative study on the genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2001. 108(3): p. 357-62.
221. Nelson, D., et al., Ethnic differences in the prevalence of asthma in middle class children. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 1997. 78(1): p. 21-6.
222. Vergara, C., et al., African ancestry is a risk factor for asthma and high total IgE levels in African admixed populations. *Genet Epidemiol*, 2013. 37(4): p. 393-401.
223. Kumar, R., et al., Factors associated with degree of atopy in Latino children in a nationwide pediatric sample: the Genes-environments and Admixture in Latino Asthmatics (GALA II) study. *J Allergy Clin Immunol.*, 2013. 132(4): p. 896-905.
224. Kuyucu, S., et al., Determinants of atopic sensitization in Turkish school children: effects of pre- and post-natal events and maternal atopy. *Pediatr Allergy Immunol.*, 2004. 15(1): p. 62-71.
225. de Meer, G., S.A. Reijneveld, and B. Brunekreef, Wheeze in children: the impact of parental education on atopic and non-atopic symptoms. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010. 21(5): p. 823-30.
226. Lessard, A., et al., Obesity and asthma: a specific phenotype? *Chest*, 2008. 134(2): p. 317-23.
227. Ali, Z. and C.S. Ulrik, Obesity and asthma: a coincidence or a causal relationship? A systematic review. *Respir Med*, 2013. 107(9): p. 1287-300.
228. Stream, A. and E. Sutherland, Obesity and asthma disease phenotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.*, 2012. 12(1): p. 76-81.
229. Visness, C.M., et al., Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. 123(5): p. 1163-9, 1169 e1-4.

230. Cibella, F., et al., A cross-sectional study assessing the relationship between BMI, asthma, atopy, and eNO among schoolchildren. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2011. 107(4): p. 330-6.
231. Huang, S., G. Shiao, and P. Chou, Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan. *Clin Exp Allergy.*, 1999. 29(3): p. 323-9.
232. Leung, T., et al., Association between obesity and atopy in Chinese schoolchildren. *Int Arch Allergy Immunol.*, 2009. 149(2): p. 133-40.
233. Schachter, L., J. Peat, and C. Salome, Asthma and atopy in overweight children. *Thorax.*, 2003. 58(12): p. 1031-5.
234. Hancox, R.J., et al., Sex differences in the relation between body mass index and asthma and atopy in a birth cohort. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. 171(5): p. 440-5.
235. Yoo, S., et al., Association between obesity and the prevalence of allergic diseases, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in Korean adolescents. *Int Arch Allergy Immunol.*, 2011. 154(1): p. 42-8.
236. Kattan, M., et al., Asthma control, adiposity, and adipokines among inner-city adolescents. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 125(3): p. 584-92.
237. Santamaria, F., et al., Asthma, atopy, and airway inflammation in obese children. *J Allergy Clin Immunol.*, 2007. 120(4): p. 965-7.
238. von Mutius, E., et al., Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax.* , 2001. 56(11): p. 835-8.
239. Tam, A., et al., The role of female hormones on lung function in chronic lung diseases. *BMC Womens Health*, 2011. 11: p. 24.
240. Vieira, V., et al., Elevated atopy in healthy obese women. *Am J Clin Nutr.* , 2005. 82(3): p. 504-9.
241. Alvarez Zallo, N., et al., The influence of gender and atopy in the relationship between obesity and asthma in childhood. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017. 45(1).
242. Murray, C.S., et al., Body mass index in young children and allergic disease: gender differences in a longitudinal study. *Clin Exp Allergy*, 2011. 41(1): p. 78-85.
243. Boneberger, A., et al., Environmental risk factors in the first year of life and childhood asthma in the Central South of Chile. *J Asthma*, 2011. 48(5): p. 464-9.
244. Hatzler, L., S. Hofmaier, and N.G. Papadopoulos, Allergic airway diseases in childhood - marching from epidemiology to novel concepts of prevention. *Pediatr Allergy Immunol*, 2012. 23(7): p. 616-22.
245. Schaub, B., R. Lauener, and E. von Mutius, The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. 117(5): p. 969-77; quiz 978.
246. Taye, B., et al., Is *Helicobacter Pylori* infection inversely associated with atopy? A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*, 2015. 45(5): p. 882-90.

247. Feary, J., J. Britton, and J. Leonardi-Bee, Atopy and current intestinal parasite infection: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 2011. 66(4): p. 569-78.
248. Cooper, P., et al., Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. *J Allergy Clin Immunol.*, 2003. 111(5): p. 995-1000.
249. Pereira, E.B., et al., Detection of Intestinal Parasites in the Environments of a Public School in the Town of Diamantina , Minas Gerais State, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2016. 58: p. 51.
250. Castro, E.D., et al., Enteropathogens detected in a daycare center, Southeastern Brazil: bacteria, virus, and parasite research. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2015. 57(1): p. 27-32.
251. Prestes-Carneiro, L.E., et al., Seroprevalence of toxoplasmosis, toxocariasis and cysticercosis in a rural settlement, Sao Paulo State, Brazil. *Pathog Glob Health*, 2013. 107(2): p. 88-95.
252. Hawlader, M.D., et al., *Ascaris lumbricoides* Infection as a Risk Factor for Asthma and Atopy in Rural Bangladeshi Children. *Trop Med Health*, 2014. 42(2): p. 77-85.
253. Alcantara-Neves, N.M., et al., The presence of serum anti-*Ascaris lumbricoides* IgE antibodies and of *Trichuris trichiura* infection are risk factors for wheezing and/or atopy in preschool-aged Brazilian children. *Respir Res*, 2010. 11: p. 114.
254. Cooper, P., Interactions between helminth parasites and allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.*, 2009. 9(1): p. 29-37.
255. Douwes, J., et al., Farm exposure in utero may protect against asthma, hay fever and eczema. *Eur Respir J*, 2008. 32(3): p. 603-11.
256. von Mutius, E., 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: farm lifestyles and the hygiene hypothesis. *Clin Exp Immunol*, 2010. 160(1): p. 130-5.
257. Rodrigues, L.C., et al., Early infection with *Trichuris trichiura* and allergen skin test reactivity in later childhood. *Clin Exp Allergy*, 2008. 38(11): p. 1769-77.
258. Cooper, P.J., et al., Hygiene, atopy and wheeze-eczema-rhinitis symptoms in schoolchildren from urban and rural Ecuador. *Thorax*, 2014. 69(3): p. 232-9.
259. Peisong, G., et al., An asthma-associated genetic variant of STAT6 predicts low burden of ascaris worm infestation. *Genes Immun*, 2004. 5(1): p. 58-62.
260. Moller, M., et al., Genetic haplotypes of Th-2 immune signalling link allergy to enhanced protection to parasitic worms. *Hum Mol Genet*, 2007. 16(15): p. 1828-36.
261. Leonardi-Bee, J., D. Pritchard, and J. Britton, Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 174(5): p. 514-23.
262. Veiga, R.V., et al., Chronic virus infections suppress atopy but not asthma in a set of children from a large Latin American city: a cross-section study. *BMC Pulm Med*, 2011. 11: p. 24.

263. Bager, P., et al., Age at childhood infections and risk of atopy. *Thorax.*, 2002. 57(5): p. 379-82.
264. UNICEF. Immunization coverage by antigen, country, regional and global trends. 2019 [cited 2020 24. Nov]; Available from: data.unicef.org.
265. Soysal, A., et al., Lack of an inverse association between tuberculosis infection and atopy: by T-cell-based immune assay (RD1-ELISpot). *Pediatr Allergy Immunol*, 2008. 19(8): p. 709-15.
266. Pyun, B.Y., Natural history and risk factors of atopic dermatitis in children. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2015. 7(2): p. 101-5.
267. Stein, M.M., et al., Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *N Engl J Med*, 2016. 375(5): p. 411-21.
268. Kim, H.Y., Y.H. Shin, and M.Y. Han, Determinants of sensitization to allergen in infants and young children. *Korean J Pediatr*, 2014. 57(5): p. 205-10.
269. Murray, C.S., et al., Cumulative exposure to indoor allergens: Association with sensitisation and respiratory symptoms in the first 3 years of life. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*, 2002. 109(1): p. 177.
270. Mortaz, E., et al., Cigarette smoke suppresses in vitro allergic activation of mouse mast cells. *Clin Exp Allergy*, 2009. 39(5): p. 679-87.
271. Garcia-Marcos, L., et al., A different pattern of risk factors for atopic and non-atopic wheezing in 9-12-year-old children. *Pediatr Allergy Immunol*, 2005. 16(6): p. 471-7.
272. Karvonen, A.M., et al., Moisture damage and asthma: a birth cohort study. *Pediatrics*, 2015. 135(3): p. e598-606.
273. Heederik, D. and E. von Mutius, Does diversity of environmental microbial exposure matter for the occurrence of allergy and asthma? *J Allergy Clin Immunol*, 2012. 130(1): p. 44-50.
274. Tischer, C., et al., Urban Dust Microbiome: Impact on Later Atopy and Wheezing. *Environ Health Perspect*, 2016. 124(12): p. 1919-1923.
275. Rönmark, E., et al., Different pattern of risk factors for atopic and nonatopic asthma among children--report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study. *Allergy.*, 1999. 54(9): p. 926-35.
276. Blatter, J., et al., Fungal Exposure, Atopy, and Asthma Exacerbations in Puerto Rican Children. *Annals of the American Thoracic Society*, 2014. 11(6): p. 925-932.
277. Hu, Y., et al., Home dampness, childhood asthma, hay fever, and airway symptoms in Shanghai, China: associations, dose-response relationships, and lifestyle's influences. *Indoor Air*, 2014. 24(5): p. 450-63.
278. Amr, S., et al., Environmental allergens and asthma in urban elementary schools. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2003. 90(1): p. 34-40.

279. Crain, E., et al., Home and allergic characteristics of children with asthma in seven U.S. urban communities and design of an environmental intervention: the Inner-City Asthma Study. *Environ Health Perspect.*, 2002. 110(9): p. 939-45.
280. Santos, A.B.R., et al., Cockroach allergens and asthma in Brazil: Identification of tropomyosin as a major allergen with potential cross-reactivity with mite and shrimp allergens. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*, 1999. 104(2): p. 329-37.
281. Tobias, K., et al., Exposure to indoor allergens in homes of patients with asthma and/or rhinitis in southeast Brazil: effect of mattress and pillow covers on mite allergen levels. *Int Arch Allergy Immunol.*, 2004. 133(4): p. 365-70.
282. Santos, A.B., et al., Cross-reactive IgE antibody responses to tropomyosins from *Ascaris lumbricoides* and cockroach. *J Allergy Clin Immunol*, 2008. 121(4): p. 1040-6 e1.
283. Phipatanakul, W., et al., Mouse allergen exposure, wheeze and atopy in the first seven years of life. *Allergy*, 2008. 63(11): p. 1512-8.

8 Anhang

1. Einverständniserklärung für Eltern – Portugiesisch
2. Studieninformation für Eltern – Portugiesisch
3. Screenshots des Fragebogens – Portugiesisch
4. Screenshots der Eingabemaske für den Hautpricktest und Visustest

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL

LEGAL

.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:Asma em ambientes em transicao.....

PESQUISADOR : ...Dr. Tim Markus Müller.....

CARGO/FUNÇÃO:Pediatra..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº

UNIDADE DO HCFMUSP:Prof. Fábio Castro.....

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : ...6 meses.....

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa a investigar a relação entre fatores ambientais e o origem de doenças alérgicas como rinite e asma em crianças e adolescentes.

Sua participação requer responder a um questionário e ser submetido a um teste de alergia chamado prick teste. Em seguida o questionário e o teste serão explicados:

No questionário vamos coletar informações sobre sintomas de doenças alérgicas, condições de vida e exposição a substâncias que podem causar alergia no início da vida e neste momento além do histórico familiar que contribuirão a estudar prevalência e epidemiologia de doenças alérgicas. Os questionários são identificados por um número em um banco de dados protegido por senha. Nenhum nome será armazenado junto com o questionário para garantir a privacidade do participante

Além do questionário aplicaremos um teste cutâneo de alergia, também chamado “prick teste”. Neste exame aplicaremos extratos de alergenos (substâncias que podem causar alergia) no antebraço do participante e o extrato será introduzido através de perfuração da camada superficial da pele com uma ponta de uma agulha sem causar sangramento. Trata-se de um exame rotineiro que raramente causa eventos adversos (não desejados). As reações decorrentes são lidas em 15 a 20 minutos. Em caso de alergia aparecerá uma pápula e eritema (pequena elevação e vermelhidão na pele parecida com uma picada de pernilongo) que desaparecerá normalmente em poucas horas.

O teste sempre inclui histamina (controle positivo) que pode causar coceira no local da aplicação.

Em raros casos podem ocorrer reações alérgicas locais, como inchaço e cozeira intensa no local da injeção, ou em casos extremamente raros reações sistêmicas como falta de ar com sibilos ou reação alérgica generalizada (anafilaxia).

Como benefício para o participante será aplicado um teste de acuidade visual gratuito.

No final do estudo esperamos poder concluir a presença de algum benefício para pessoas alérgicas e não alérgicas, apresentando fatores de risco para a gênese de alergias.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr **Tim Müller** que pode ser encontrado no endereço: **Rua Capitão Luiz Soares, 557, São Sebastião, SP, CEP 11.600-000** Telefone: 12 3892 1037

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20 – e-mail: cappesq@hcnnet.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

Se você quiser informações sobre os resultados da pesquisa por favor não hesite em contactá-nos.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Compromissamos de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo ”.”

Eu discuti com _____ sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

neuer Patient Patienten-ID: **Anotação:**

ID: aktuelles Datum: 29.02.2012

Doppelklick für nächste ID Interviewer:

1. Dados pessoais

nome:

nome mãe: rua: telefone:

nome pai: número: de quem:

sexo: cidade: e-mail:

data de nascimento: bairro: em companhia de

idade: anos CEP:

2. Participação

participação Verweigerung outra razão:

se não, porque? residência "outra cidade"

companhia "outra pessoa"

deficiência mental

3. Características clínicas

doença asma asma desde que idade: anos doença rinite rinite desde que idade: anos

bronquite bronquite desde que idade: anos dermatite dermatite que idade: anos

controle

4. Consentimento

consentimento de quem?

questionário

prick teste

entrar em contato

amostra de poeira

esfregaço mucosa bucal



1. Perguntas gerais

- 1.1 País de nascimento do seu filho:
- 1.2 Cidade / região onde seu filho passou seu primeiro ano de vida
- 1.3 A criança já mudou de casa alguma vez? de para a que idade? anos
de para a que idade? anos
- 1.4 Como você descreveria a raça/cor do seu filho
- 1.5 Quanto pesou seu filho ao nascer?
- 1.6 Seu filho nasceu três semanas ou mais antes da data prevista

2. Saúde e respiração

(Se você não conhecer um dos seguintes termos, por favor marque "Não sei")

- 2.1 Alguma vez no passado, seu filho teve chiado no peito ou sibilos?
- 2.2 Nos últimos 12 meses, seu filho teve chiado no peito (sibilos)?
- wenn nein, Sprung zu 2.3*
- 2.3 Nos últimos 12 meses seu filho teve tosse seca à noite sem estar gripado ou com infecção respiratória?
- 2.4 Nos últimos 12 meses seu filho teve chiado no peito durante ou após exercícios físicos?
- 2.5 Seu filho já acordou com dificuldades respiratórias alguma vez?
- 2.6 Alguma vez na vida seu filho teve asma?
- 2.6B Alguma vez na vida seu filho teve bronquite?
- 2.7 O diagnóstico de asma / bronquite foi confirmado por um médico?
- falls nein, Sprung zu 2.8*
- 2.8 Nos últimos 12 meses, seu filho teve algum problema com espirros, coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal (nariz entupido) quando não estava gripado ou resfriado?
- 2.9 Nos últimos 12 meses, esse problema nasal foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos?
- falls nein, Sprung zu 2.10*
- 2.10 Seu filho teve alguma vez alergia nasal, incluindo febre de feno ou rinite?
- 2.11 Alguma vez na vida seu filho teve manchas com coceira na pele (eczema), que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses?
- 2.12 Nos últimos 12 meses, seu filho teve essas manchas na pele (eczema)?
- falls nein, Sprung zu 3*



3. Sua família

3.1 Quantos irmãos ou irmãs mais velhos tem seu filho?

3.2 Quantos irmãos ou irmãs mais novos tem seu filho?

3.3 Quantas pessoas moram na casa do seu filho? crianças **inclusive paciente**
 adultos

3.4 Quantas pessoas moravam na casa do seu filho durante seu primeiro ano de vida? crianças
 adultos

3.5 A mãe da criança já teve alguma das seguintes doenças? Asma
 Febre do feno ou Rinite alérgica
 Eczema atópico ou Dermatite alérgica

3.6 O pai da criança já teve alguma das seguintes doenças? Asma
 Febre do feno ou Rinite alérgica
 Eczema atópico ou Dermatite alérgica

4. Doenças

Seu filho já teve uma das seguintes doenças?

bei Mehrfacherkrankung Angabe wann die Krankheit zum ERSTEN MAL auftrat

4.1 Tuberculose A que idade? anos

Se seu filho não recebeu todas as vacinas do posto, qual das seguintes vacinas ele não recebeu?

5.2 Tuberculose/BCG

5.3 DTB (contra Difteria, Tétano e Coqueluche)

5.4 Polio (contra paralisia infantil)

5.5 HIB (contra Haemophilus influenzae tipo B)

5.6 Triplice viral (contra sarampo, caxumba e rubéola)

5.7 Pneumococos (contra pneumonia)

5.8 Rotavirus

5.9 Hepatite B

5.2 Seu filho/a recebeu alguma das seguintes vacinas adicionais (pagas, particulares ou especiais)?

5.10 Meningococco C

5.11 Influenza

5.12 Hepatite A

5.13 Varicela

5.14 Febre amarela

6. Sua Casa

ID:

6.1 Como descreveria a área em que a casa onde mora seu filho atualmente está situada?

- Área rural
- Área Suburbana, com muitos parques e jardins (árvores / mato)
- Área suburbana, com poucos parques e jardins
- Área urbana, sem parques nem jardins

6.2 Como descreveria a área em que a casa onde seu filho/a vivia durante seu primeiro ano de vida estava situada?

- Área rural
- Área Suburbana, com muitos parques e jardins (árvores / mato)
- Área suburbana, com poucos parques e jardins
- Área urbana, sem parques nem jardins
- Grande cidade
 - São Paulo
 - Rio de Janeiro
 - outra cidade grande:

6.3 Nos último 12 meses você percebeu na casa do seu filho alguma vez presença de

- Pulgas
- Baratas
- Ratões ou Ratazanas

6.4 No primeiro ano de vida do seu filho você percebeu em casa alguma vez presença de

- Pulgas
- Baratas
- Ratões ou Ratazanas

6.5 Seu filho tem ou teve pelo menos uma vez por semana contato com qualquer dos seguintes animais?

- Vacas, bois, bezerros
- Porcos
- Ovelhas
- Galinhas
- Cavalos
- Cabras
- Coelhos, Lebres
- Cachorros
- Gatos
- Outros animais:

6.6 Em que período da sua vida seu filho teve contato regular (pelo menos uma vez por semana) com os seguintes animais?

	primeiro ano	de 2 a 6 anos	agora
<input type="checkbox"/> Vacas, bois, bezerros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Porcos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Ovelhas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Galinhas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Cavalos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Cabras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Coelhos, Lebres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/> Cachorros	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Gatos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outros animais: <input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6.6 Seu filho/a frequentou berçário, creche, jardim de infância ou escolinha?

A partir de que idade? anos

6.7 A mãe da criança fuma ou fumava?

Atualmente?

Durante o primeiro ano de vida da criança?

Durante a gravidez com a criança?

6.8 O pai da criança fuma ou fumava?

Atualmente?

Durante o primeiro ano de vida da criança?

Durante a gravidez da mãe da criança

6.9 Fuma ou fumava outra pessoa dentro da casa da criança?

Atualmente?

Durante o primeiro ano de vida da criança?

Durante a gravidez da mãe da criança

6.10 Na sua casa tem:

- Rádio ou aparelho de som
- Televisão
- Geladeira
- Aquecedor de água
- Telefone ou celular
- Bicicleta
- Motocicleta
- Automóvel
- Ar condicionado

6.11 Que tipo de combustível utiliza atualmente para cozinhar?

- Gás de cozinha
- Carvão ou lenha
- Outros:

6.13 Como aquece a casa da criança atualmente?

- Fogeira, lareira ou caldeira dentro da casa
- Mais que um fogão ou chaminé ou caldeira dentro da casa
- Tem somente aquecedor elétrico
- Não tem nenhum tipo de aquecedor
- fals elétrico oder nenhum, Sprung zu 6.15*

6.15 Como aquecia a casa durante o primeiro ano de vida da criança?

- Fogeira, lareira ou caldeira dentro da casa
- Mais que um fogão ou chaminé ou caldeira dentro da casa
- Tinha somente aquecedor elétrico

6.15 Como aquecia a casa durante o primeiro ano de vida da criança?

- Fogeira, lareira ou caldeira dentro da casa
- Mais que um fogão ou chaminé ou caldeira dentro da casa
- Tinha somente aquecedor elétrico
- Não tinha nenhum tipo de aquecedor
- fals elétrico oder nenhum, Sprung zu 6.17*

6.17 A casa da criança atualmente tem fungos ou bolor nas paredes ou no teto?

6.12 Que tipo de combustível utilizava para cozinhar durante o primeiro ano de vida da criança?

- Gás de cozinha
- Carvão ou lenha
- Outros:

6.14 Que tipo de combustível usa atualmente para a calefação da casa da criança?

- Gás
- Querosene
- Carvão
- Lenha
- Outro

6.16 Que tipo de combustível usava durante o primeiro ano de vida da criança para a calefação da casa?

- Gás
- Querosene
- Carvão

6.16 Que tipo de combustível usava durante o primeiro ano de vida da criança para a calefação da casa?

- Gás
- Querosene
- Carvão
- Lenha
- Outros

6.18 A casa teve fungos ou mofo nas paredes ou no teto durante o primeiro ano de vida da criança?

7. Alimentação

7.1 Seu filho foi amamentado ao peito?

falls nein, Sprung zu 7.4

7.2 Durante quanto tempo?

7.3 Durante quanto tempo seu filho foi amamentado somente ao seio materno sem receber qualquer outro alimento ou suco?

7.4 Que tipo de leite seu filho tomou durante o primeiro ano de vida?

Leite de fórmula (NAN, Aptamil, etc)

Leite de soja ou outros tipos de leite (cabra ou ovelha)

Leite de vaca industrializada (leite em pó, caixinha, etc.)

Leite do campo

8. Perguntas finais

8.1 Qual é a escolaridade dos pais?

mãe Primeiro grau

Segundo grau

Tercero grau

Posgraduação mãe

pai Primeiro grau

Segundo grau

Tercero grau

Posgraduação

8.2 Quem respondeu a este questionário?

mãe

pai

ID:

data atual

neuer Patient

Doppelklick für nächste ID

altura: cm

peso: kg

raça/ cor

comentário:

Prick Teste

Prick sim data Prick:

durchgeführt durch

Prick Teste válido? **NaCl 0,9% negativo
Histamina > 3x3 mm**

Prick não exclusão prick

medicação atual:

IgE específico

data IgE:

IgE companhia

IgE positivo

Dermatophagoides pteronyssinus: kU/L

Dermatophagoides farinae: kU/L

Blomia tropicalis: kU/L

Lolium perenne: kU/L

Cão: kU/L

Gato: kU/L

	Diametro mais grande	Diametro ortogenal ao centro	Pseudo podien	Prick positivo
controle positivo:	<input type="text" value="9"/> x <input type="text" value="9"/> mm		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dermatophagoides pteronyssinus:	<input type="text" value="7"/> x <input type="text" value="7"/> mm		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dermatophagoides farinae:	<input type="text" value="7"/> x <input type="text" value="9"/> mm		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Blomia tropicalis:	<input type="text" value="8"/> x <input type="text" value="9"/> mm		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lolium perenne:	<input type="text"/> x <input type="text"/> mm		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Diametro mais grande	Diametro ortogenal ao centro	Pseudo podien	Prick positivo
Controle negativo:	<input type="text"/> x <input type="text"/> mm		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cão:	<input type="text"/> x <input type="text"/> mm		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gato:	<input type="text"/> x <input type="text"/> mm		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fungos:	<input type="text"/> x <input type="text"/> mm		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Barata (mix):	<input type="text"/> x <input type="text"/> mm		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

teste de visão feito?

resultado direito:

normal?

se não -> Oftalmologista

resultado esquerdo:

(≤ 0,9)

9 Danksagung

Seit Beginn der Studienvorbereitungen im Oktober 2011 sind mehrere Jahre vergangen und ich blicke auf eine spannende, arbeitsreiche und lehrreiche Zeit zurück. An dieser Stelle möchte ich meiner Doktormutter und allen beteiligten Personen des VERMEE II-Studienteams meinen großen Dank aussprechen. Ohne ihre unermessliche Hilfe und stete Unterstützung wäre die Fertigstellung meiner Doktorarbeit nicht möglich gewesen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dennis Nowak, der das VERMEE II-Studienteam im Hintergrund unterstützte.

Frau Prof. Katja Radon, meiner Doktormutter, möchte ich besonders danken. Ihre fachliche Kompetenz, Freundlichkeit und Geduld begleiteten mich stets von der Entstehung der Studie bis zur Fertigung dieser Arbeit. Durch ihre produktiven Anregungen und Unterstützung bei Fragen konnte ich jedes Hindernis überwinden.

Herr Dr. med. Tim Müller gilt ebenfalls mein großer Dank. Er stand uns vor Ort mit großem Engagement, Kompetenz und Freundlichkeit bei der Durchführung der Feldphase bei und half uns unermüdlich alle organisatorischen und logistischen Hürden zu überwinden. Die Feldphase wäre ohne seine Unterstützung nicht möglich gewesen.

Bei Frau Dr. Mara Possamai möchte ich mich ganz herzlich bedanken. Sie lehrte uns mit großer Sorgfalt und Geduld die richtige Pricktechnik und auch bei alltäglichen Dingen, die das Leben im Ausland mit sich bringen, stand sie uns stets freundlich und unterstützend bei.

Dem Team der Kinderarztpraxis „Caracol Pediatria“ in São Sebastião möchte ich für ihre unschätzbare Hilfe, Freundlichkeit und Offenheit danken. Wir wurden herzlichst empfangen und stets bei der Patientenrekrutierung unterstützt. Dank ihnen war die Zeit in São Sebastião nicht nur lehrreich und spannend, sondern auch schön und geprägt von einem freundschaftlichen Miteinander. Obrigada por tudo.

Herr Prof. Dr. Fábio Fernandes Morato Castro, unser Projektpartner in Brasilien und Mitglied der medizinischen Fakultät der Universidade de São Paulo, half uns bei der Erstellung des Ethikantrags für die Ethikkommission der Universidade São Paulo und stand uns bei inhaltlichen Fragen stets zur Seite. Herzlichen Dank dafür. Auch möchte ich seinen Mitarbeitern danken, die uns bei der Erstellung der Fragebogenmaske geholfen haben.

Frau Jenny Schlichtiger MSc möchte ich für die statistische Analyse der Studiendaten danken und für ihre stete Hilfe und Geduld bei allen Fragen, die in diesem Zusammenhang auftraten.

Frau Judith Arnold möchte ich herzlich danken. Zu zweit haben wir die Feldphase dieser Arbeit durchgeführt. Durch ihre unermüdliche Energie und stete Positivität war unsere gemeinsame Zeit nicht nur von Produktivität und Zielstrebigkeit geprägt, sondern auch von gemeinsamen Unternehmungen und Freundschaft.

Meinen Eltern Carola und Juan José, sowie meinen Geschwistern Ramón, Kira und Tobias danke ich von ganzem Herzen für ihre liebevolle Unterstützung in allen Phasen dieser Arbeit. Meinem Partner Simon und meinen Freunden danke ich für ihren unermüdlichen Zuspruch und die zahlreichen Hilfestellungen bei Bildbearbeitung, Excel-Tabellenerstellung und Durchsicht der Arbeit.

10 Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Chaparro Schmiel, Laura

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Asthma in sich ändernden Umwelten - Umweltbedingungen und Atopie im Schwellenland Brasilien.

.....

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 19.11.2021

Ort, Datum

Laura Chaparro Schmiel_____

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand