

Aus dem Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Professor Dr. med. Dennis Nowak

und

dem Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
Sachgebiet für Arbeits- und Umweltbezogenen Gesundheitsschutz
Leitung: Professorin Dr. med. Caroline Herr

***Umwelteinflüsse und atemwegsassoziierte
Erkrankungen bei Kindern***

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

vorgelegt von

Susanne Verena Kutzora, M.Sc.

aus

München

Jahr

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Caroline Herr

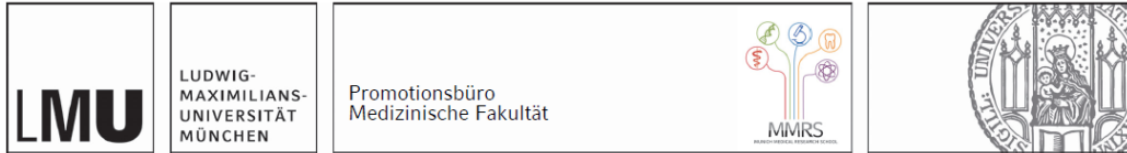
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Karl Reiter
PD Dr. Rudolf A. Jörres

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Stefanie Heinze, MPH

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.2021

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Kutzora, Susanne Verena

Name, Vorname

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

Umwelteinflüsse und atemwegsassoziierte Erkrankungen bei Kindern

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, den 21.07.2021

Susanne Kutzora

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Inhaltsverzeichnis

Affidavit	3
Inhaltsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Publikationsliste	6
Ihr Beitrag zu den Veröffentlichungen.....	7
1.1 Beitrag zu Paper I	7
1.2 Beitrag zu Paper II	7
2. Einleitung	8
2.1 Hintergrund	8
2.1.1 Grundlagen	8
2.1.2 Atemwegsassoziierte Erkrankungen	8
2.1.3 Ätiologie	10
2.1.4 Epidemiologie	11
2.2 Datengrundlage	12
2.3 Veröffentlichung I.....	13
2.4 Veröffentlichung II.....	14
3. Zusammenfassung	16
4. Abstract	20
5. Paper I.....	23
6. Paper II.....	24
7. Literaturverzeichnis.....	25

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
GME	Gesundheits-Monitoring-Einheiten
ISSAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LGL	Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
OR	Odds Ratio
SAS	Statistical Analysis System
SEU	Schuleingangsuntersuchung

Publikationsliste

Veröffentlichung I

Kutzora S , Puerto Valencia L, Weber A, Huß J, Hendrowarsito L, Nennstiel-Ratzel U, Herr C, Heinze S. Residential crowding and asthma in preschool children, a cross-sectional study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(4):386-400. doi: 10.1016/j.aller.2018.12.008.

Veröffentlichung II

Kass B, Kutzora S, Weinberger A, Nennstiel U, Heißenhuber A, Herr C, Heinze S; GME Study Group. Poststratification as a suitable approach to generalize findings of two cross-sectional studies along the Bavarian compulsory school entrance examination: An exemplary poststratified analysis for asthma, hay fever and wheezing. *Int J Hyg Environ Health*. 2021 Mar 16;234:113718. doi: 10.1016/j.ijheh.2021.113718.

Ihr Beitrag zu den Veröffentlichungen

Die Doktorandin der vorliegenden kumulativen Dissertationsschrift war maßgeblich in die Koordination der Datenerhebung in den Gesundheits-Monitoring-Einheiten (GME) involviert. Dies beinhaltete die Erstellung und Überarbeitung der Fragebögen, sowie die Planung und Durchführung der Datenerhebung. Die Doktorandin war an der Erarbeitung von Analysekonzepten und Datenanalysen zu den jeweiligen Fragestellungen für die Veröffentlichungen in weiten Teilen beteiligt. Zudem betreute die Doktorandin Masterarbeiten, in denen Daten der GME-Studie verwendet und ausgewertet wurden. Sie erarbeitete relevante Fragestellungen und war daran beteiligt, Hypothesen zu generieren.

1.1 Beitrag zu Paper I

Die erste Veröffentlichung der Dissertation verfasste die Doktorandin als Erstautorin. Sie erarbeitete mit den Co-Autor*innen die Forschungsfrage und die Konzeption der Datenauswertung. Ein Großteil der statistischen Analysen in SAS und der Interpretation der Ergebnisse wurden von der Doktorandin vorgenommen. An der Erstellung des Publikationsmanuskriptes war die Autorin zu 90% beteiligt. Vor dem Einreichen des Manuskriptes setzte die Doktorandin Anmerkungen und Änderungsvorschläge der Co-Autor*innen um. Ebenfalls nach Rücksprache mit den Co-Autor*innen setzte die Doktorandin die Anmerkungen der Revision der Begutachter für das Journal um. Die Revision wurde zu 100% durch die Autorin bearbeitet. Der Impact-Faktor lag für das Jahr 2017 bei 1,644.

1.2 Beitrag zu Paper II

Als Zweit-Autorin war die Doktorandin an der zweiten Veröffentlichung beteiligt. Sie war zu großen Teilen an der Entwicklung und Konzeption der Fragestellung und damit verbunden am Auswertekonzept der zugrunde liegenden Daten beteiligt. Im Veröffentlichungsprozess arbeitete die Doktorandin wesentlich an der Erstellung des Publikationsmanuskriptes mit und unterstützte sowohl die Veröffentlichung, als auch die Überarbeitungen bei den Revisionen. Der Impact-Faktor des Journals lag für 2019 bei 4,801.

2. Einleitung

2.1 Hintergrund

2.1.1 Grundlagen

Allergische Rhinitis, Asthma und obstruktive Bronchitis gehören zu Erkrankungen des atopischen Formenkreises und können einzeln oder auch gleichzeitig auftreten. Bei diesen Krankheiten werden spezifische Abwehrreaktionen im Körper durch für Gesunde ungefährliche Stoffe, den Allergenen, ausgelöst. Bei Kontakt mit Allergenen finden bei Betroffenen überschießende Immunreaktionen gegenüber diesen statt (1). Dadurch können sich chronische Entzündungen in den oberen Atemwegen und der Nasenschleimhaut als allergische Rhinitis und in den unteren Atemwegen als Asthma manifestieren. Häufig ist bei Betroffenen auch ein sogenannter „Etagenwechsel“ zu beobachten. Hierbei wandern Entzündungsreaktionen von den oberen in die unteren Atemwege und eine bestehende allergische Rhinitis kann sich zu einem allergischen Asthma ausweiten. Bei den beschriebenen allergischen Reaktionen handelt es sich um Soforttyp-Reaktionen vom Typ I. Hierbei kommt es nach einem Erstkontakt des Körpers mit einem Allergen zu einer Sensibilisierung, indem Antikörper (Immunglobulin E) gebildet werden. Durch diesen Vorgang ist das Immunsystem gegenüber den Allergenen sensibilisiert. Bei jedem weiteren Kontakt mit dem Allergen wird eine Immunglobulin E-vermittelte Reaktion ausgelöst und es kann zu typischen Symptomen von Asthma oder allergischer Rhinitis kommen (2). In diesem Zusammenhang typische Allergene sind Hausstaubmilben, Tierhaare, Pollen und Schimmelpilzsporen.

2.1.2 Atemwegsassoziierte Erkrankungen

2.1.2.1 Allergische Rhinitis

Die allergische Rhinitis zählt zu den häufigsten allergischen Erkrankungen (3). Es handelt sich dabei um eine allergisch bedingte Erkrankung der Nasenschleimhaut, die nach einer Allergenexposition durch eine Immunglobulin E-vermittelte Entzündungsreaktion entsteht (4). Allergische Rhinitis kann schon im frühen Kindesalter beginnen und unter anderem Auswirkungen auf die schulische Leistungsfähigkeit der betroffenen Kinder haben (5). Bei allergischer Rhinitis liegt häufig eine Komorbidität mit Asthma, Nahrungsmittelallergien oder anderen atopischen Erkrankungen vor (4). Niesen, juckende Augen und Nase, geschwollene Nasenschleimhäute und Beschwerden bei der Nasenatmung gehören unter anderem zu den typischen Symptomen einer allergischen Rhinitis (4).

2.1.2.2 Asthma

Der Begriff Asthma stammt aus dem Griechischen (ἀσθμα) und bedeutet im Deutschen so viel wie „Keuchen“. Asthma ist eine chronische, entzündliche Erkrankung der Atemwege, das Krankheitsbild ist heterogen und seine Genese multifaktoriell (6). Grundsätzlich wird zwischen allergischen und nicht-allergischen Asthmaformen unterschieden, meist tritt jedoch beides gleichzeitig auf (gemischtförmiges Asthma). Ausgehend von einer chronischen Entzündung der Atemwege besteht bei den Betroffenen eine Überempfindlichkeit des respiratorischen Systems gegenüber exogenen Faktoren. Dies kann eine Verengung der Bronchien verursachen und zu typischen Asthmasymptomen, wie schwere Atemnot, pfeifende Atemgeräusche (Giemen), Engegefühl in der Brust sowie zu Husten führen. Diese Symptome sind durch eine angemessene Behandlung reversibel (7). Die Diagnostik von Asthma ist überwiegend klinisch. Neben der Anamnese, dem Feststellen Asthma-typischer Symptome, wird die Funktion der Lunge (Atemwiderstand) mittels Lungenfunktionstests überprüft. Bei Kindern bis zum Schuleintrittsalter gestaltet sich eine angemessene Lungenfunktionsdiagnostik häufig schwierig. Dies ist durch die mangelnde Kooperationsbereitschaft der Kinder zu erklären (7). Daher wird bei frühkindlichem Asthma häufig das Giemen als Leitsymptom herangezogen (8). Granell et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass insbesondere giemende Kinder im Alter von einem halben Jahr bis zu 7 Jahren ein erhöhtes Risiko für schlechte Werte im Lungenfunktionstest haben (9). Verschiedene Erscheinungsformen des Giemens, wie das dauerhafte Giemen, haben sich als geeignete Proxy-Maße für Asthmadefinitionen in epidemiologischen Studien erwiesen (10). Inwieweit das Symptom Giemen im Vorschulalter, welches auch im Rahmen von Infektionen auftreten kann, Hinweise zu einem tatsächlichen frühkindlichen Asthma geben könnte, ist nach wie vor Gegenstand der aktuellen Asthma-Forschung (11, 12). Im deutschsprachigen Raum wird bei Kindern häufig die alternative ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) Asthma-Definition angewandt: Das Vorliegen mindestens einer ärztlichen Asthmadiagnose oder mehrfach ärztlich diagnostizierter asthmatischer, spastischer oder obstruktiver Bronchitis. Hintergrund hierfür ist, dass im Deutschen der Begriff Asthma früher häufig vermieden und durch spastische oder obstruktive Bronchitis ersetzt wurde (10). Die *S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma* gibt an, dass rezidivierend auftretende obstruktive Bronchitiden Ausdruck eines frühkindlichen Asthmas sein können (13). Im Allgemeinen gelten frühkindliche Atemwegsinfektionen insbesondere der unteren Atemwege als Risikofaktor für die spätere Entwicklung von Asthma (14, 15).

2.1.3 Ätiologie

Die Ätiologie der allergischen Rhinitis und des Asthmas, sowie die genauen Mechanismen, die zur Entstehung dieser Krankheiten beitragen, sind nicht vollständig erforscht. Es wird angenommen, dass ein komplexes, interaktives Zusammenspiel verschiedener Faktoren auf die Entwicklung von allergischer Rhinitis und Asthma Einfluss nimmt. Hierbei nehmen die (epi-)genetische Prädisposition des Betroffenen sowie Umwelteinflüsse, wie z. B. die Exposition gegenüber Allergenen oder Zigarettenrauch, eine entscheidende Rolle ein (16). Typische Allergene sind Tierhaare, Blütenpollen, Schimmelpilzsporen oder der Kot von Hausstaubmilben. Sowohl die Interaktionen verschiedener Gene untereinander als auch das Zusammenspiel von Genen mit Umwelteinflüssen spielt eine Rolle (17, 18). Entscheidend ist die genetisch veranlagte, übersteigerte Immunreaktion beim Kontakt mit Allergenen, die zusätzlich durch Umwelteinflüsse, insbesondere in der Kindheit, in ihrer Ausprägung beeinflusst wird (19, 20). Zu individuellen Risikofaktoren für Asthma-assoziierte Erkrankungen zählen unter anderem ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) (21, 22), Frühgeburtlichkeit oder ein geringes Geburtsgewicht (23), Virusinfektionen, kein Stillen oder auch eine kurze Stilldauer (24, 25). Bei kindlichem Asthma gilt das männliche Geschlecht als Risikofaktor. Die Gründe für den geschlechtsspezifischen Unterschied im Kindesalter sind bislang nicht geklärt (26). Eine mögliche Erklärung könnten die Unterschiede in der Größe der Lunge und der Atemwege sein, die bei Jungen im Säuglingsalter kleiner als bei Mädchen sind (15). Die in der Literatur am häufigsten berichteten Umweltfaktoren, die mit der Entstehung von Asthma in Zusammenhang gebracht werden, sind das Rauchen während der Schwangerschaft, Passivrauchexposition im Kindesalter (27) und Luftverschmutzung (28).

In diesem Zusammenhang ist die 1988 von Strachan et al. beschriebene Hygienehypothese zu nennen (29). Strachan et al. konnten zeigen, dass mit abnehmender Anzahl von Familienmitgliedern die Häufigkeit von Heuschnupfen zunahm (29). Weitere Studien konnten diese Ergebnisse replizieren und stellten fest, dass Kinder, die häufig in Kontakt mit anderen Kindern waren, später seltener an Heuschnupfen erkrankten (30, 31). Später konnten mehrere epidemiologische Studien einen inversen Zusammenhang zwischen dem Aufwachsen auf einem Bauernhof und der Entwicklung von Heuschnupfen, Asthma und atopischen Sensibilisierungen dokumentieren (32-35). Davon ausgehend wurde die Hygiene-Hypothese zur Bauernhof-Hypothese erweitert. Beiden Hypothesen liegt die Annahme zugrunde, dass durch die verringerte frühkindliche Exposition gegenüber harmlosen mikrobiellen Einflüssen, Keimen oder Parasiten, das Immunsystem nicht ausreichend sensibilisiert wird (36-39). Die Hygienehypothese wird oft als Erklärungsansatz für die in den letzten Jahrzehnten angestiegene Asthma- und Heuschnupfenprävalenzen in den westlichen Ländern herangezogen (40).

Ein weiterer Faktor, bei welchem vermutet wird, mit der Entwicklung von kindlichem Asthma im Zusammenhang zu stehen, ist „Crowding“, was so viel bedeutet wie beengte Wohnverhältnisse. Eine zu geringe Wohnfläche pro Person bzw. eine Überbelegung des vorhandenen Wohnraums kann für eine erhöhte Exposition gegenüber Allergenen im Innenraum, beispielweise Hausstaub, mikrobielle Belastung und einen niedrigen Sozialstatus stehen. Dies sind alle Faktoren, die mit der Entwicklung von Asthma in Zusammenhang gebracht werden (41-46). Eine positive Assoziation zwischen einer hohen Bewohnerdichte und Giemen oder Asthma wurde bereits zum Teil in der Literatur beschrieben (43, 47-49). Andererseits gibt es auch Studien, die protektive Effekte zeigen konnten (50), welche durch die oben genannte, erweiterte Hygiene-Hypothese gestützt werden. Die Ergebnisse der aktuellen Studienlage sind inkonsistent und einige Studien können keine Assoziation für beengte Wohnverhältnisse mit Asthma-assoziierten Erkrankungen finden (51-53).

2.1.4 Epidemiologie

Die „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KiGGS) ist eine seit dem Jahr 2003 vom Robert Koch-Institut durchgeführte Langzeitstudie, die Gesundheitsdaten von Kindern und Jugendlichen in Deutschland erhebt. Die Auswertungen der KiGGS Welle 2 (2014–2017) ergaben eine Lebenszeitprävalenz für allergische Rhinitis bei unter 17-jährigen Kindern von 11,0%. Mädchen erhielten hierbei seltener eine Diagnose als Jungen (8,9% vs. 13,0%). Die Jahresprävalenz betrug insgesamt 8,8%, 7,2% für Mädchen und 10,4% für Jungen (54).

Mit einer Prävalenz von ca. 10% ist Asthma eine der häufigsten chronischen Erkrankungen bei Kindern in Europa (55). Nach einem Anstieg der Prävalenz von allergischen Erkrankungen und Asthma in den westlichen Ländern in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts (56-60) stagnieren die Zahlen dort seit einigen Jahren (54, 61-66). Die jüngsten Daten der KiGGS-Welle 2 aus dem Jahr 2018 legen dar, dass 6,0% der unter 17-jährigen Kinder in ihrem Leben eine ärztliche Asthadiagnose erhielten. Jungen waren mit 7,5% häufiger betroffen als Mädchen mit 4,5%. Die Jahresprävalenz von Asthma betrug für beide Geschlechter 3,5%, für Jungen 4,4% und für Mädchen 2,6% (54). Vergleichbare Zahlen zeigen die Auswertungen des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland. Nach Analysen von vertragsärztlichen Abrechnungsdaten für die Jahre 2009 bis 2016 ergibt sich eine Prävalenz von 5,1% für ärztlich diagnostiziertes Asthma bei Kindern und Jugendlichen (67). Gerade bei Prävalenzen im Kindesalter unterscheiden sich die Angaben in der Literatur zum Teil stark und sind nur bedingt miteinander vergleichbar. Dies liegt an zahlreichen unterschiedlichen Definitionen, die in epidemiologi-

schen Asthmastudien zu finden sind. Van Wonderen et al. konnten in 122 veröffentlichten Studien bis zu 60 verschiedene Definitionen von "Asthma im Kindesalter" extrahieren (68).

Komorbidität von allergischer Rhinitis mit Asthma wurde bereits in der Literatur bei Kindern und bei Erwachsenen beschrieben. Bis zu 80% der Asthmatiker sind von allergischer Rhinitis betroffen, und umgekehrt haben bis 10 - 40% der Patienten mit allergischer Rhinitis gleichzeitig Asthma (3, 69, 70).

2.2 Datengrundlage

Die Daten, die in den Auswertungen beider Veröffentlichungen verwendet wurden, stammen aus den Erhebungen der Gesundheits-Monitoring-Einheiten (GME) und der Schuleingangsuntersuchungen (SEU) in Bayern. Bei den GME handelt es sich um Querschnittsstudien, die seit 2004 alle 2 Jahre in Bayern durchgeführt werden. Hierbei werden mit Hilfe von Fragebögen, die im Rahmen der SEU an Eltern von Vorschülern verteilt werden, standardisiert Daten zur Gesundheit und Lebensumwelt der Kinder erhoben. Die Teilnahme an den GME ist, im Gegensatz zu den verpflichtenden SEU, freiwillig. Bei der Durchführung der GME kooperiert das Bayerische Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) mit externen Partnern aus dem universitären Bereich und den lokalen Gesundheitsbehörden. Durchgeführt werden die GME in drei ländlichen (Landkreise Bamberg, Günzburg und Schwandorf) und drei städtischen Regionen (Bamberg Stadt, Ingolstadt und München). Gegenstand der GME-Fragebögen zur Kindergesundheit sind sozioökonomische und soziodemografische Faktoren. Zu den jeweiligen Erhebungen werden Fragen zu wechselnden Schwerpunktthemen integriert. Diese spiegeln aktuelle und relevante Gesundheitsthemen wieder, wie beispielsweise respiratorische oder allergische Erkrankungen der Kinder oder das Sonnenschutzverhalten der Eltern. Die Ergebnisse, die sich aus den Auswertungen der erhobenen GME-Daten ergeben, werden beispielweise genutzt, um Interventions- und Präventionsstrategien zu entwickeln, zu evaluieren und weiterzuentwickeln. Weitere Details zur Methodik der GME sind in der Publikation von Bolte et al. zu finden (71). Ein positives Votum der Ethikkommission liegt für die GME vor.

Die SEUs sind in ganz Deutschland gesetzlich vorgeschrieben. Sie finden innerhalb der beiden Jahre vor der Einschulung nach Einladung des ortsansässigen Gesundheitsamtes statt. Die SEU dienen dazu, gesundheitliche Beeinträchtigungen der Kinder, die für den Schulbesuch relevant sein könnten, wie etwa beim Seh- oder Hörvermögen, frühzeitig zu erkennen. Somit soll vermieden werden, dass ein Kind in seinen ersten Schul-

jahren aufgrund von unerkannten gesundheitlichen oder entwicklungsbezogenen Einschränkungen vermindert leistungsfähig ist. Durchgeführt wird der erste Teil der SEU, der alle Kinder betrifft, durch Fachkräfte der Sozialmedizin, z.B. durch Kinderkrankenschwestern. In Einzelfällen folgt eine schulärztliche Untersuchung durch eine Ärztin/einen Arzt des örtlichen Gesundheitsamtes.

Die Eltern, die zusätzlich zur Teilnahme an den SEU auch an den GME teilnehmen, werden nach dem Ausfüllen der GME-Fragebögen um ihr Einverständnis zur Verknüpfung der GME-Daten mit den SEU-Daten gebeten. Im Falle einer Zustimmung der Eltern, wurden die Daten aus den GME und den SEU zusammengeführt. Somit bildet die GME-Population für jede Erhebung eine Subpopulation der SEU-Gesamtheit. Die GME-Daten bilden gemeinsam mit den verknüpften SEU-Daten die Datengrundlage für diese Dissertationsschrift.

2.3 Veröffentlichung I

Ziel der ersten Veröffentlichung ist es, den Anteil der bayerischen Vorschulkinder, die in beengten Wohnverhältnissen leben, im Zeitraum von 2004 bis 2014 zu analysieren. Darüber hinaus werden mögliche Zusammenhänge zwischen beengten Wohnverhältnissen und verschiedenen Asthma- und Atemwegssymptomen analysiert. In der Literatur gibt es verschiedene Definitionen beengter Wohnverhältnisse. So gibt es Angaben in Form eines Dichtemaßes, wie eine bestimmte Anzahl von Personen im Verhältnis zur verfügbaren Wohnfläche, Angaben zur Anzahl der Personen pro Schlafzimmer (50) oder pro Haushalt (72). Beengte Wohnverhältnisse können ein Marker für bestimmte Lebensumstände, wie beispielsweise einen schlechten sozialen Status darstellen und gelten als ein Anzeichen für inadäquate Lebensverhältnisse. Sie können jedoch auch die Luftqualität und Hygiene des Innenraums beeinflussen und durch erhöhte Feuchtigkeit im Wohnraum und damit einhergehend zu erhöhter mikrobieller Belastung führen (73, 74). Mögliche Assoziationen mit einem erhöhten Risiko für Atemwegserkrankungen wurden bereits berichtet (43, 47-49). Hierbei steht die Hypothese, dass eine hohe Bewohnerdichte zu Infektionskrankheiten und auch zur Entwicklung von Asthma beitragen kann im Gegensatz zur Hygienehypothese, bei der durch mehr mikrobielle Umweltreize im Kindesalter von einem protektiven Effekt bezüglich der Entwicklung von Allergien und Asthma ausgegangen wird. Es finden sich zu beiden Thesen Ergebnisse aus Studien, die die jeweilige Hypothese stützen. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung lagen wenige aktuelle Studien vor, die den Zusammenhang zwischen beengten Wohnverhältnissen und Asthma-assoziierten Erkrankungen untersucht hatten. Studien über die Auswirkungen von überbelegtem Wohnraum auf Allergie- und Asthmaprävalenzen sind nicht konsistent

und bedürfen weiterer Forschung (75, 76). 2019 lebten nach Angaben des Statistischen Bundesamts 7,8% der Deutschen in einer überbelegten Wohnung, mit einer leicht steigenden Tendenz im Vergleich zu den Vorjahren (77). In der zugrundeliegenden europäischen Erhebung „LEBEN IN EUROPA (EU-SILC)“ wurde jedoch eine andere Definition von beengten Wohnverhältnissen angesetzt, als die in der wissenschaftlichen Literatur geläufigen Definitionen.

Ziel der ersten Veröffentlichung ist es zum einen zu untersuchen, ob sich der Anteil der bayerischen Vorschulkinder, die im Zeitraum von 2004 bis 2014 an den GME teilnahmen und in beengten Wohnverhältnissen leben, verändert hat. Des Weiteren soll der Zusammenhang von beengten Wohnverhältnissen mit dem Auftreten von Atemwegssymptomen und kindlichem Asthma analysiert werden. Die für die Auswertungen herangezogenen gesundheitlichen Endpunkte waren das Vorliegen einer ärztlichen Asthma-Diagnose und/oder mehrmals ärztlich diagnostizierte asthmatische, spastische oder obstruktive Bronchitis (ISAAC-Asthma), sowie das Auftreten der Symptome Giemen oder Husten. Für die Analysen in Veröffentlichung I wurde eine hohe Bewohnerdichte definiert als „mehr als eine Person pro Raum (Küche und Bad ausgenommen)“ oder „weniger als 20 m² Wohnfläche pro Person in einem Haushalt“. Mögliche Assoziationen bei Kindern aus Haushalten mit hoher Bewohnerdichte mit der Atemwegsgesundheit sollen untersucht werden.

2.4 Veröffentlichung II

Ziel der zweiten Veröffentlichung ist es, die Repräsentativität der GME in Bezug auf die SEU zu prüfen und exemplarisch mögliche Einflussfaktoren für drei allergie- und asth-mabezogene Endpunkte zu untersuchen. In Bayern finden zur Einschulung im Zuge der verpflichtenden SEU in sechs ausgewählten Regionen zusätzlich jedes zweite Jahr die Befragungen im Rahmen der GME statt. Da es bereits einige, z.B. umweltmedizinische, Ergebnisse aus Auswertungen der GME-Daten gibt, wäre es von hoher Public-Health Relevanz zu wissen, ob sich die Ergebnisse aus der GME-Subpopulation auf alle bayerischen Vorschulkinder, also auf die Population der SEU übertragen lassen. Zuverlässige Daten zum Gesundheitsmonitoring, sowie zu gesundheitsbezogenen Umweltexpositionen und Lebensbedingungen sowie deren Veränderung im Laufe der Zeit sind Voraussetzung für die Implementierung und Weiterentwicklung von Interventions- und Präventionsprogrammen. Ob und in welchem Maße die Ergebnisse der GME-Erhebungen auf die SEU-Population übertragbar sind, wurde, bis auf Analysen im Rahmen der sechsten GME-Erhebung (2012/13) noch nicht untersucht. Die Ergebnisse der Analysen der sechsten GME von Nairz et al. zeigten, dass bei separater Betrachtung von städtischen

und ländlichen GME-Regionen, diese Regionen die soziodemografischen Variablen der SEU zufriedenstellend widerspiegeln. Dass die GME-Subpopulation jedoch repräsentativ für alle bayerische Vorschulkinder ist, konnte nicht gezeigt werden, da Unterschiede im Teilnahmeverhalten an den GME festgestellt wurden (78). Ein Ziel von Veröffentlichung II war es, durch die statistische Methode der Poststratifizierung anhand zwei verschiedener GME-Befragungen die Repräsentativität der GME zu prüfen und die Ergebnisse gegebenenfalls durch Gewichtungsfaktoren auf die SEU-Population übertragbar zu machen. Ein weiteres Ziel war exemplarisch mögliche soziodemografische und umweltbezogene Einflussfaktoren für drei allergie- und asthmabezogene Endpunkte (Gie-men, Heuschnupfen und Asthma) vor und nach der Poststratifizierung zu untersuchen.

3. Zusammenfassung

Hintergrund

Zu den häufigsten chronischen Erkrankungen bei Kindern zählen atemwegsassoziierte Erkrankungen, wie allergische Rhinitis oder Asthma. Ärztliche Asthma-Diagnosen im Vorschulalter sind häufig schwierig zu stellen, weshalb teilweise auf alternative Diagnosen oder phänotypische Definitionen zurückgegriffen wird. Die Entwicklung von Asthma-assoziierten Erkrankungen kann mit verschiedenen Umwelt- oder soziodemografischen Faktoren im Zusammenhang stehen. In Veröffentlichung I liegt der Fokus darauf, inwiefern sich die Wohnverhältnisse, repräsentiert durch die Bewohnerdichte, im Laufe der Zeit bei Familien von Vorschulkindern in Bayern verändert haben und inwiefern eine hohe Bewohnerdichte im Zusammenhang mit Asthmasymptomen und Asthma bei den Vorschulkindern steht. In Veröffentlichung II werden mögliche Assoziationen weiterer sozioökonomischer und soziodemografischer Einflussfaktoren mit allergischer Rhinitis, Asthma und dessen Leitsymptom Giemen untersucht. Die den beiden Veröffentlichungen zugrundeliegenden Studienpopulationen sind zum einen die Teilnehmenden an den Gesundheits-Monitoring-Einheiten und zum anderen die Kinder, die an den Schuleingangsuntersuchungen in Bayern teilgenommen haben. Die GME werden in sechs bayerischen Landkreisen und Städten durchgeführt und sind daher als Subpopulation der Teilnehmenden an den SEU zu betrachten. In Veröffentlichung II wird daher überprüft, ob die Subpopulation der GME ein repräsentatives Abbild der SEU-Population, also aller bayerischer Vorschulkinder, ist und wie mögliche Verzerrungen dieser Stichprobe statistisch auszugleichen sind. Exemplarisch wird der Einfluss der Postratifizierung auf die Ergebnisse der Analysen zu Assoziationen von Einflussfaktoren und allergischer Rhinitis, Giemen und Asthma ausgewertet. Repräsentative Ergebnisse aus den GME könnten für präventive und interventionsbasierte Public-Health-Maßnahmen in Bayern einen Gewinn darstellen.

Methodik

Für beide Veröffentlichungen wurden Querschnittsdaten aus Bayern aus den GME und in der zweiten Veröffentlichung zusätzlich aus den SEU verwendet. Dabei handelt es sich in beiden Fällen um Daten, die aus durch Eltern der Vorschulkinder ausgefüllten Fragebögen stammen. Insgesamt wurden die Surveys 1 bis 7 (S1=2004/05, S2=2005/06, S3=2006/07, S4=2008/09, S5=2010/11, S6=2012/13, S7=2014/15) als Datengrundlage herangezogen. Die Studienpopulationen variierten von $N_{\text{gesamt}} = 3.798$ (6. Survey) bis $N_{\text{gesamt}} = 6.483$ (3. Survey).

In der ersten Veröffentlichung wird zunächst ein Überblick über den aktuellen Stand der Literatur gegeben. Aufgelistet werden Veröffentlichungen, die Zusammenhänge zwischen Infektions- und Atemwegserkrankungen mit der Exposition „beengte Wohnverhältnisse“ untersuchen. Veränderungen der Häufigkeit der Exposition im Laufe der Zeit werden durch logistische Regressionsanalysen unter Einbezug der soziodemografischen Variablen Wohnort, elterliche Bildung und Migrationsstatuts als Co-Faktoren berechnet. Für die Auswertungen werden die Daten von sieben GME-Erhebungen herangezogen. Deskriptiv werden die Häufigkeiten der Exposition „hohe Bewohnerdichte“ für die sieben Erhebungszeitpunkte zusätzlich nach elterlichem Bildungsstand stratifiziert dargestellt.

Um Verzerrungen in der GME-Population im Vergleich zu den SEU nachträglich anzupassen, wird in der zweiten Veröffentlichung die statistische Methode der Poststratifizierung angewandt. Hierbei handelt es sich um ein Gewichtungsverfahren, welches angewandt wird, um Verzerrungen, wie beispielsweise eine veränderte Zusammensetzung von Alter und Geschlecht, in einer Subpopulation nachträglich auszugleichen. In einem ersten Schritt wird hierfür überprüft, ob die Zusammensetzung der Merkmalsvariablen in der Subpopulation anteilig so häufig vorkommen wie in der Grundgesamtheit. Über- bzw. unterrepräsentierte Merkmale werden durch ein Gewichtungsverfahren in einem nächsten Schritt an ihren Anteil in der Grundgesamtheit angepasst. Sie wird die gewichtete Verteilung in der Subpopulation an die Verteilung in der Grundgesamtheit angepasst und liefert eine repräsentative Merkmalsverteilung.

In beiden Veröffentlichungen werden Assoziationen zwischen atemwegsassozierten Erkrankungen mit Umwelteinflüssen und soziodemographischen Merkmalen ausgewertet. Für die Analysen in Veröffentlichung I wird eine hohe Bewohnerdichte definiert als entweder mindestens eine Person im Haushalt pro Zimmer (einschließlich Küche und ohne Bad) oder weniger als 20m² Wohnfläche pro Person. In beiden Veröffentlichungen werden Zusammenhänge von Umwelt- und soziodemografischen Einflüssen mit Atemwegsassozierten Erkrankungen mittels logistischer Regressionsanalysen unter Einbezug von Co-Faktoren und in Veröffentlichung II jeweils vor und nach der Poststratifizierung berechnet. In Veröffentlichung I werden die Co-Faktoren Nationalität, Berufstätigkeit der Eltern, elterliche Bildung und Wohnort (Stadt/Land) berücksichtigt. In Veröffentlichung II werden die Co-Faktoren Alter, Geschlecht, Geschwister, Nationalität, elterliche Schulbildung, elterliche Berufstätigkeit, alleinerziehendes Elternteil, Wohnort (Stadt/Land), beengte Wohnverhältnisse und der BMI berücksichtigt.

Ergebnisse

Die Literaturrecherche in Veröffentlichung I ergab sechs Studien, die den Zusammenhang von Asthma mit einer hohen Bewohnerdichte untersuchten, darunter keine, die in Deutschland durchgeführt wurde. Die Ergebnisse sind inkonsistent und Schätzer liegen nur für zwei Studien aus Saudi-Arabien und Brasilien vor. Die Definitionen für beengte Wohnverhältnisse unterscheiden sich zwischen den Studien. Studien, die eine positive Assoziation für eine hohe Bewohnerdichte mit Asthma beschreiben, nutzen keine Definition, die die Anzahl von Personen ins Verhältnis mit der Anzahl der Zimmer oder der vorhandenen Wohnfläche setzt, so wie sie in Veröffentlichung I Anwendung findet. Zudem können Unterschiede in den Asthmadefinitionen festgestellt werden. Dementsprechend könnten die beobachteten Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen aus der Literatur und unserer Studie auf die unterschiedlichen Definitionen zurückgeführt werden. Der Anteil der Kinder, die in beengten Wohnverhältnissen leben, hat sich von 2004 bis 2015 in den GME-Regionen in Bayern nicht wesentlich geändert und beträgt im Mittel 19,1%. Der Median der Personen pro Zimmer beträgt 0,75 (Interquartilsabstand = 0,40). Nach dem Bildungsstand der Eltern stratifizierte deskriptive Auswertungen deuten auf einen Anstieg der Häufigkeiten von hoher Bewohnerdichte in städtischen Haushalten, in denen die Eltern ein niedriges Bildungsniveau haben, hin (47,9 % in 2004/05 und 55,8 % in 2014/15).

Die Poststratifikation in Veröffentlichung II findet Abweichungen in den Populationsmerkmalen der GME und der SEU. So sind die Merkmale „Muttersprache eines Elternteils“, „vollständiger Impfstatus“ und „auffällige visuomotorische Testergebnisse“ bei den SEU positiv mit der Teilnahme an den GME-Surveys assoziiert. Mit diesen Ergebnissen werden Gewichtungsfaktoren berechnet, um die Subpopulation strukturell der SEU-Population anzupassen und um bei der Interpretation der Ergebnisse Rückschlüsse auf die gesamte SEU-Population ziehen zu können.

In keinem GME-Survey, der in Veröffentlichung I analysiert wurde, zeigt sich eine signifikante Assoziation zwischen der hohen Bewohnerdichte und ärztlich diagnostiziertem Asthma (z.B. in 2014/15 adjustiertes OR = 1,30; 95%-KI: [0,82 – 2,06]). Auch in Bezug auf das Asthmasymptom Giemen kann kein Zusammenhang in den adjustierten Modellen festgestellt werden. Einzig im adjustierten Model in Survey 7 kann ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen beengten Wohnverhältnissen und dem Symptom Husten (adjustiertes OR = 1,42; 95%-KI: [1,20 - 1,69]) identifiziert werden. In Veröffentlichung II kann für das männliche Geschlecht, sowohl vor als auch nach der Poststratifizierung, ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit Heuschnupfen (z.B. in 2014/15 nach Poststratifikation, OR=2,06; 95%-KI: [1,35 – 3,14]), ISSAC Asthma (z.B. in 2014/15

nach Poststratifikation, OR = 1,65; 95%-KI: [1,21 – 2,26]), und häufigem Giemen (z.B. in 2014/15 nach Poststratifikation, OR = 2,51; 95%-KI: [1.15–5.49]) festgestellt werden. Ein hoher BMI (Erhöhung um eine Einheit) ist positiv mit Asthma assoziiert (z. B. 2005/2006 nach Poststratifikation, OR = 1,12; 95%- KI: [1,05 - 1,20]). Nach Anwendung der Poststratifizierung können Veränderungen in den Schätzern und in der statistischen Signifikanz der Ergebnisse festgestellt werden. So verschwindet beispielsweise im Erhebungszeitrum 2012/13 die statistisch signifikante, positive Assoziation von niedrigem elterlichen Bildungsstand sowohl mit ISAAC-Asthma als auch mit Heuschnupfen (z. B. 2005/2006, Heuschnupfen vor Poststratifikation, OR = 0,63; 95%- KI: [0,43 – 0,92], nach Poststratifikation, OR = 0,72; 95%- KI: [0,46 – 1,13]).

Schlussfolgerungen

In der vorliegenden ersten Veröffentlichung kann kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer hohen Bewohnerdichte und Giemen, ärztlich diagnostiziertem Asthma oder ISAAC Asthma festgestellt werden. Vergleiche mit vorhandener Literatur legen Unterschiede in den Definitionen der Exposition und den gesundheitlichen Endpunkten dar. Dies könnte der Grund für abweichende Ergebnisse im Vergleich mit der vorhandenen Literatur sein. In der zweiten Veröffentlichung können bereits etablierte Risikofaktoren für Asthma-assoziierte Erkrankungen, wie männliches Geschlecht oder ein erhöhter BMI bestätigt werden. Das Gewichtungungsverfahren der Poststratifizierung und das Anwenden von Gewichtungsfaktoren auf die Subpopulation der GME könnten in Zukunft Ergebnisse der GME auf die Gesamtpopulation der SEU übertragbar machen. Zudem könnte die Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus den GME mit denen der SEU verbessert werden.

4. Abstract

Background:

Among the most common chronic diseases in children are respiratory diseases such as asthma and allergic rhinitis. Medical diagnoses of asthma in preschool children are often difficult to establish, which is why alternative diagnoses or phenotypic definitions are sometimes applied. It is possible that the development of asthmatic diseases is linked to various environmental or sociodemographic factors. Publication I focuses on how housing conditions, represented by housing density, have changed over time in families of Bavarian preschool children and if a high housing density is associated with asthma symptoms and asthma. Publication II examines possible associations of further socioeconomic and sociodemographic factors with allergic rhinitis, asthma and its main symptom, wheezing. The study populations on which the two publications are based on are the surveys of the Health Monitoring Units (HMU) and the School Entrance Examination (SEE) in Bavaria. The HMU are conducted in six Bavarian districts and cities and are considered as a subpopulation of the participants in the SEU. Publication II examines whether the HMU subpopulation is representative of the SEU population, the total population of all Bavarian preschool children, and how possible biases in the sample can be corrected statistically. For example, the influence of poststratification on the results of the analyses on associations of influencing factors on allergic rhinitis, wheezing and asthma is evaluated. Representative results from the HMU could be a foundation for preventive and intervention based public health programmes in Bavaria.

Methods:

For both publications, cross-sectional data from Bavaria from the HMU and in the second publication additionally from the SEU were used. In both cases, the data was taken from questionnaires filled out by the parents of preschool children. Seven Surveys (S1=2004/05, S2=2005/06, S3=2006/07, S4=2008/09, S5=2010/11, S6=2012/13, S7=2014/15) were used as data basis. The study populations varied from $N_{\text{total}} = 3,798$ (6th survey) to $N_{\text{total}} = 6,483$ (3rd survey).

In the first publication, an overview of the current state of the literature is given. Publications are summarized that examine the relationship between infectious and respiratory diseases and exposure to crowding. Changes in the frequency of exposure over time are calculated by logistic regression analyses including the socio-demographic variables place of residence, parental education and migration status as co-factors. Data from seven HMU surveys are used for the analyses. The frequencies of exposure to crowding are additionally stratified by parental education status.

In order to adjust for structural differences between the HMU and the SEU population, the statistical method of poststratification is applied in the second publication. This is a weighting procedure that is used to subsequently compensate for distortions, such as a change in the composition of age and gender, in a sub-population. In a first step, it is checked whether the composition of the characteristic variables occurs proportionally as often in the subpopulation as in the population. Over- or underrepresented characteristics are adjusted to their share in the population by a weighting procedure in a next step. This adjusts the weighted distribution in the subpopulation to the distribution in the population and provides a representative distribution of characteristics.

In both publications, associations between respiratory diseases and environmental factors as well as sociodemographic characteristics are analysed. For the analyses in publication I, crowding is defined as either at least one person per room (including kitchen and excluding bathroom) or less than 20m² living space per person. In both publications, associations of environmental and sociodemographic influences with respiratory diseases are calculated using logistic regression analyses including co-factors. In publication II associations were calculated before and after poststratification. In publication I, the co-factors nationality, parental occupation, parental education and place of residence (city/rural) are considered. In Publication II, the co-factors age, gender, siblings, nationality, parental education, parental occupation, single parent, place of residence (urban/rural), crowding and BMI are taken into account.

Results:

In the course of the literature search in Publication I, six studies were found that investigated the association of asthma with crowding, none of them conducted in Germany. The results are inconsistent and only two studies from Saudi Arabia and Brazil reported estimates. Definitions of crowding differ between studies. Studies describing a positive association for crowding with asthma do not use a definition that links the number of people living in a home with the number of rooms or the amount of living space available per person, as used in publication I. Furthermore, definitions of asthma are not consistent. Thus, the observed differences between the literature and our study could be attributed to the different definitions. The percentage of children living in crowded conditions did not change significantly from 2004 to 2015 in the HMU regions in Bavaria and amounts to 19.1% on average. The median number of persons per room is 0.75 (interquartile range = 0.40). Descriptive analyses stratified by parents' education level indicate an increase in crowding in urban households where parents have a low level of education (47.9% in 2004/05 and 55.8% in 2014/15).

The poststratification in Publication II reveals variations in the population characteristics of the HMU and the SEU. For example, the characteristics mother tongue of a parent, complete vaccination status and conspicuous visuomotor test results are positively associated with participation in the HMU surveys in the SEUs. With these results, weighting factors are calculated to structurally match the subpopulation to the SEU population and to allow conclusions about the entire SEU population when interpreting the results.

No HMU survey in the analyses in publication I shows a significant association between crowding and physician-diagnosed asthma (e.g. in 2014/15 adjusted OR = 1.30; 95% CI: [0.82 - 2.06]). Also with regard to the asthma symptom wheezing, no association can be found in the adjusted models. Only in the adjusted model in survey 7, a statistically significant association between crowding and the symptom cough (adjusted OR = 1.42; 95% CI: [1.20 - 1.69]) can be identified. In publication II, a statistically significant association between hay fever (e.g. in 2014/15 after poststratification, OR=2.06; 95% CI: [1.35 - 3.14]), ISAAC asthma (e.g. in 2014/15 after poststratification, OR =1.65; 95% CI: [1.21 - 2.26]), and frequent wheezing (e.g. in 2014/15 after poststratification, OR =1.65; 95% CI: [1.21 - 2.26]) and male sex, both before and after poststratification, can be observed. A high BMI (increase of one unit) is positively associated with asthma (e.g. in 2005/2006 after poststratification, OR = 1.12; 95%- CI: [1.05 - 1.20]). Changes in the estimators and in the statistical significance of the results can be observed after applying poststratification. For example, in the 2012/13 survey, the statistically significant positive association of low parental education level with both ISAAC asthma and hay fever disappears (e.g. 2005/2006, hay fever before poststratification, OR = 0.63; 95% CI: [0.43 - 0.92], after poststratification, OR = 0.72; 95% CI: [0.46 - 1.13]).

Conclusion:

In this first publication, no statistically significant association can be found between crowding and physician-diagnosed asthma, ISAAC asthma or wheezing. Comparisons with existing literature suggest differences in definitions of exposure and health outcomes. This could be the reason for highly divergent results when compared with the existing literature. In the second publication, already established risk factors for asthma-associated diseases, such as male gender or increased BMI, can be confirmed. The weighting procedure of poststratification and the application of weighting factors to the HMU subpopulation could make HMU results transferable to the overall SEU population in the future. In addition, the comparability of the HMU results with those of the SEU could be improved.

5. Paper I

Residential crowding and asthma in preschool children, a cross-sectional study

Authors: Susanne Kutzora, Laura Puerto Valencia, Alisa Weber, Jonas Huß, Lana Hendrowarsito, Uta Nennstiel-Ratzel, Carolin Herr, Stefanie Heinze

Journal: Allergologia et Immunopathologia (Madr.)

Volume (Issue): 47(4)

Pages: 386-400

Year: 2019

DOI: 10.1016/j.aller.2018.12.008

6. Paper II

Residential crowding and asthma in preschool children, a cross-sectional study

Authors: Bernhard Kass, Susanne Kutzora, Alisa Weinberger, Uta Nennstiel, Annette Heißenhuber, Caroline Herr, Stefanie Heinze, GME Study Group

Journal: International Journal of Hygiene and Environmental Health

Volume (Issue): 234

Year: 2021

DOI: [10.1016/j.ijheh.2021.113718](https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113718)

7. Literaturverzeichnis

1. Biedermann T, Heppt W, Renz H, Röcken M. Allergologie: Springer 2016.
2. Lemanske RF, Jr., Busse WW. 6. Asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 2003;111(2 Suppl):S502-19.
3. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 2001;108(5 Suppl):S147-334.
4. Bachert C, Borchard U, Wedi B, Klimek L, Rasp G, Riechelmann H, et al. Leitlinie der DGAI zur allergischen Rhinokonjunktivitis. Allergologie. 2003;26:147 - 62.
5. Schuler Iv CF, Montejo JM. Allergic Rhinitis in Children and Adolescents. Pediatric clinics of North America. 2019;66(5):981-93.
6. (GINA) GIfA. Online Appendix Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020 [cited: 2021-04-02].
7. Bundesärztekammer (BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Langfassung 4. Auflage. 2020 [cited: 2021-02-02];Version 1.
8. Pescatore AM, Dogaru CM, Duembgen L, Silverman M, Gaillard EA, Spycher BD, et al. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough. The Journal of allergy and clinical immunology. 2014;133(1):111-8.e1-13.
9. Granell R, Henderson AJ, Sterne JA. Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: A population-based birth cohort. The Journal of allergy and clinical immunology. 2016;138(4):1060-70.e11.
10. Depner M, Fuchs O, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvärinen A, Kaulek V, et al. Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. American journal of respiratory and critical care medicine. 2014;189(2):129-38.
11. Cano-Garcinuño A, Mora-Gandarillas I. Wheezing phenotypes in young children: an historical cohort study. Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group. 2014;23(1):60-6.
12. Paul SP, Bhatt JM. Preschool wheeze is not asthma: a clinical dilemma. Indian journal of pediatrics. 2014;81(11):1193-5.
13. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) DA, Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma [cited: 2021-01-19]. Registernummer 020-009 2017;Version 2017-11_1. 2017(<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-009.html>).
14. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. Lancet (London, England). 2006;368(9537):763-70.
15. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. The New England journal of medicine. 1995;332(3):133-8.
16. Noutsios GT, Floros J. Childhood asthma: causes, risks, and protective factors; a role of innate immunity. Swiss medical weekly. 2014;144:w14036.
17. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 1999;104(6):1139-46.

18. Ober C, Vercelli D. Gene-environment interactions in human disease: nuisance or opportunity? *Trends in genetics* : TIG. 2011;27(3):107-15.
19. Busse WW, Lemanske RF, Jr. Asthma. *The New England journal of medicine*. 2001;344(5):350-62.
20. Khreis H, Kelly C, Tate J, Parslow R, Lucas K, Nieuwenhuijsen M. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environment international*. 2017;100:1-31.
21. Boulet LP. Asthma and obesity. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2013;43(1):8-21.
22. von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax*. 2001;56(11):835-8.
23. den Dekker HT, Sonnenschein-van der Voort AMM, de Jongste JC, Anessi-Maesano I, Arshad SH, Barros H, et al. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: A meta-analysis of 25,000 children. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;137(4):1026-35.
24. Oddy WH, de Klerk NH, Sly PD, Holt PG. The effects of respiratory infections, atopy, and breastfeeding on childhood asthma. *Eur Respir J*. 2002;19(5):899-905.
25. Oddy WH. Breastfeeding, Childhood Asthma, and Allergic Disease. *Annals of nutrition & metabolism*. 2017;70 Suppl 2:26-36.
26. Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms Driving Gender Differences in Asthma. *Current allergy and asthma reports*. 2017;17(3):19.
27. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):735-44.
28. Wong GW, Lai CK. Outdoor air pollution and asthma. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2004;10(1):62-6.
29. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *British Medical Journal* 1989;299(6710):1259-60.
30. Krämer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet (London, England)*. 1999;353(9151):450-4.
31. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *The New England journal of medicine*. 2000;343(8):538-43.
32. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2000;30(2):194-200.
33. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Böhm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2000;30(2):187-93.
34. Braun-Fahrländer C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1999;29(1):28-34.

35. von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nature reviews Immunology*. 2010;10(12):861-8.
36. Heinrich J, Bolte G, Hölscher B, Douwes J, Lehmann I, Fahlbusch B, et al. Allergens and endotoxin on mothers' mattresses and total immunoglobulin E in cord blood of neonates. *Eur Respir J*. 2002;20(3):617-23.
37. Douwes J, van Strien R, Doekes G, Smit J, Kerkhof M, Gerritsen J, et al. Does early indoor microbial exposure reduce the risk of asthma? The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;117(5):1067-73.
38. Gehring U, Bischof W, Fahlbusch B, Wichmann HE, Heinrich J. House dust endotoxin and allergic sensitization in children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(7):939-44.
39. Braun-Fahrländer C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *The New England journal of medicine*. 2002;347(12):869-77.
40. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8(3):483-91.
41. Burr JA, Mutchler JE, Gerst K. Patterns of residential crowding among Hispanics in later life: immigration, assimilation, and housing market factors. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2010;65(6):772-82.
42. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *The New England journal of medicine*. 1990;323(8):502-7.
43. Dekker C, Dales R, Bartlett S, Brunekreef B, Zwanenburg H. Childhood asthma and the indoor environment. *Chest*. 1991;100(4):922-6.
44. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1997;99(6 Pt 1):763-9.
45. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(6):1202-5.
46. Barnes KC. Genetic epidemiology of health disparities in allergy and clinical immunology. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;117(2):243-54; quiz 55-6.
47. Hughes HK, Matsui EC, Tschudy MM, Pollack CE, Keet CA. Pediatric Asthma Health Disparities: Race, Hardship, Housing, and Asthma in a National Survey. *Academic pediatrics*. 2017;17(2):127-34.
48. Al-Kubaisy W, Ali SH, Al-Thamiri D. Risk factors for asthma among primary school children in Baghdad, Iraq. *Saudi medical journal*. 2005;26(3):460-6.
49. BinSaeed AA, Torchyan AA, Alsadhan AA, Almidani GM, Alsubaie AA, Aldakhail AA, et al. Determinants of asthma control among children in Saudi Arabia. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2014;51(4):435-9.
50. Cardoso MRA, Cousens SN, de Góes Siqueira LF, Alves FM, D'Angelo LAV. Crowding: risk factor or protective factor for lower respiratory disease in young children? *BMC Public Health*. 2004;4(1):19.
51. Anderson HR, Bland JM, Patel S, Peckham C. The natural history of asthma in childhood. *Journal of epidemiology and community health*. 1986;40(2):121-9.

52. Lebowitz MD, Holberg CJ, Martinez FD. A longitudinal study of risk factors in asthma and chronic bronchitis in childhood. *European journal of epidemiology*. 1990;6(4):341-7.
53. Ratageri VH, Kabra SK, Dwivedi SN, Seth V. Factors associated with severe asthma. *Indian pediatrics*. 2000;37(10):1072-82.
54. Thamm R, Poethko-Müller C, Hüther A, Thamm M. Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland—Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring*. 2018;3(3):03-18.
55. Mallo J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergologia et immunopathologia*. 2013;41(2):73-85.
56. Nowak D, Suppli Ulrik C, von Mutius E. Asthma and atopy: has peak prevalence been reached? *Eur Respir J*. 2004;23(3):359-60.
57. Maziak W, Behrens T, Brasky TM, Duhme H, Rzehak P, Weiland SK, et al. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Münster, Germany. *Allergy*. 2003;58(7):572-9.
58. Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *The New England journal of medicine*. 2001;344(1):30-7.
59. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 1997;8(4):161-76.
60. Wieringa MH, Vermeire PA, Brunekreef B, Weyler JJ. Increased occurrence of asthma and allergy: critical appraisal of studies using allergic sensitization, bronchial hyper-responsiveness and lung function measurements. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2001;31(10):1553-63.
61. Robert Koch Institut. Allergien und atopische Erkrankungen 2020 [cited: 2020-12-12]. (Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/Allergien/Allergien_node.html).
62. Braun-Fahrländer C, Gassner M, Grize L, Takken-Sahli K, Neu U, Stricker T, et al. No further increase in asthma, hay fever and atopic sensitisation in adolescents living in Switzerland. *Eur Respir J*. 2004;23(3):407-13.
63. Zöllner IK, Weiland SK, Piechotowski I, Gabrio T, von Mutius E, Link B, et al. No increase in the prevalence of asthma, allergies, and atopic sensitisation among children in Germany: 1992-2001. *Thorax*. 2005;60(7):545-8.
64. Grize L, Gassner M, Wüthrich B, Bringolf-Isler B, Takken-Sahli K, Sennhauser FH, et al. Trends in prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in 5-7-year old Swiss children from 1992 to 2001. *Allergy*. 2006;61(5):556-62.
65. Weber A, Herr C, Hendrowarsito L, Meyer N, Nennstiel-Ratzel U, von Mutius E, et al. No further increase in the parent reported prevalence of allergies in Bavarian preschool children: Results from three cross-sectional studies. *Int J Hyg Environ Health*. 2016;219(4-5):343-8.
66. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr*. 2019;7:246.
67. Akmatov M, Holstiege J, Steffen A, Bätzing J. Diagnoseprävalenz und -inzidenz von Asthma bronchiale – Ergebnisse einer Studie mit Versorgungsdaten aller

- gesetzlich Versicherten in Deutschland (2009 – 2016). (Versorgungsatlas-Bericht; Nr 18/08). 2018;[cited: 2021-03-25].
68. Van Wonderen KE, Van Der Mark LB, Mohrs J, Bindels PJ, Van Aalderen WM, Ter Riet G. Different definitions in childhood asthma: how dependable is the dependent variable? *Eur Respir J*. 2010;36(1):48-56.
69. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;106(5 Suppl):S201-5.
70. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2013;68(5):569-79.
71. Bolte G, Heissenhuber A, von Kries R, Liebl B, Zapf A, Wildner M, et al. [Health monitoring units in Bavaria. Concept, aims and thematic focus of the first survey on children's environment and health]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2007;50(4):476-83.
72. Grey A. Definitions of Crowding and the effects of crowding on health: a literature review. Wellington, New Zealand: Ministry of Social Policy 2001.
73. von Mutius E. The microbial environment and its influence on asthma prevention in early life. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;137(3):680-9.
74. Antova T, Pattenden S, Brunekreef B, Heinrich J, Rudnai P, Forastiere F, et al. Exposure to indoor mould and children's respiratory health in the PATY study. *Journal of epidemiology and community health*. 2008;62(8):708-14.
75. Cardoso MR, Cousens SN, de Góes Siqueira LF, Alves FM, D'Angelo LA. Crowding: risk factor or protective factor for lower respiratory disease in young children? *BMC public health*. 2004;4:19.
76. Gray A. Definitions of Crowding and the Effects of Crowding on Health: A Literature Review. The Ministry of Social Policy, Wellington, New Zealand. 2001.;<https://www.msd.govt.nz/documents/about-msd-and-our-work/publications-resources/archive/2001-definitions-of-crowding.pdf> [cited 2020-01-28].
77. Dales R. Statistisches Bundesamt: Europa in Zahlen URL: <https://www.destatis.de/Europa/DE/Thema/Bevoelkerung-Arbeit-Soziales/Soziales-Lebensbedingungen/Ueberbelegung.html;jsessionid=945443604150EBC2A770745E27CB13A3.live721> [cited 2020-04-02].
78. Nairz F, Hölscher G, Heissenhuber A, Herr C, Wildner M, Liebl B, et al. Soziodemographische Analyse: Stellen die Gesundheits-Monitoring-Einheiten eine repräsentative Auswahl der erstuntersuchten Kinder aus der Schuleingangsuntersuchung dar? *Gesundheitswesen*. 2017;79(04):299-374.