

Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

Klinikum der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dennis Nowak

**Berufliche und umweltbedingte Risikofaktoren
für die Entstehung und den Verlauf von Asthma
bei jungen Erwachsenen**

vorgelegt von

Dr. Tobias Weinmann

2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
1. Einleitung	3
2. Hintergrund	4
3. Zielsetzung	7
4. Methoden und Ergebnisse	8
4.1 Private Nutzung von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln als Risikofaktor für Asthma	9
4.2 Berufliche Nutzung Reinigungs- und Desinfektionsmitteln als Risikofaktor für Asthma	11
4.3 Berufsbezogener Stress als Risikofaktor für Asthma	13
4.4 Langfristige Wirkung von Asthma-Medikation auf den Verlauf von Asthma-Symptomen	14
4.5 Verringerung der Passivrauchexposition bei Kindern aus sozial benachteiligten Familien	16
4.6 Design, Methoden und initiale Datenanalyse der dritten Follow-Up-Phase der SOLAR-Studie	19
4.7 Etablierung einer Geburtskohorte zur Untersuchung des Verlaufs von Asthma über drei Generationen	20
5. Zusammenfassung und Ausblick	23
6. Literaturverzeichnis	24
7. Originalarbeiten in der Habilitationsschrift	28

1. Einleitung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine kumulative Habilitationsschrift, die verschiedene Originalarbeiten aus Fachzeitschriften mit wissenschaftlicher Qualitätssicherung (Peer Review) zusammenfasst. Zielsetzung des Habilitationsvorhabens war es, den Einfluss von beruflichen und Umweltfaktoren auf die Entstehung und den Verlauf von Asthma bei jungen Menschen zu beleuchten. Zudem wurden auch Präventionsmaßnahmen zur Reduktion der durch Asthma verursachten Krankheitslast anhand je eines Beispiels für primäre und tertiäre Prävention untersucht. Zuletzt sollte auf Fragestellungen und Methoden zukünftiger Forschung zum Thema Asthma in Zusammenhang mit Beruf und Umwelt eingegangen werden. Der Großteil der in das Habilitationsvorhaben eingebrachten Publikationen entstammt einer longitudinalen epidemiologischen Studie mit Untersuchungszentren in Dresden und München. Nur bei einer Publikation (Abschnitt 4.5) handelt es sich um eine Mixed-Methods-Studie mit qualitativer und quantitativer Erhebung.

2. Hintergrund

Asthma bronchiale stellt eine komplexe und heterogene Krankheitsentität dar, deren primäre Kennzeichen eine chronische Entzündung und/oder reversible Obstruktion der Atemwege sowie bronchiale Hyperreagibilität sind (Global Initiative for Asthma 2020). Charakteristische Symptome sind sich wiederholende Perioden von Atemnot, ein Engegefühl in der Brust sowie Husten oder giemenden Atemgeräusche (Buhl et al. 2017). Diese Symptome führen bei Erkrankten häufig zu reduzierter Lebensqualität (McDonald et al. 2018, Stubbs et al. 2019) und Beeinträchtigungen bei der Ausübung ihrer beruflichen Tätigkeit (Nurmagambetov et al. 2017, Taponen et al. 2018). Dem jüngsten Update der „Global Burden of Disease“-Studie zufolge waren chronische Atemwegserkrankungen im Jahr 2017 der weltweit dritthäufigste Grund für vorzeitigen Tod (Soriano et al. 2020). Unter den nicht-übertragbaren respiratorischen Erkrankungen ist Asthma nach chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) die zweithäufigste Form mit einer globalen Punktprävalenz von etwa 3,5%. Dabei herrschen starke interregionale Unterschiede, so dass die geschätzte Prävalenz zwischen etwas über 2% in den südasiatischen Ländern und durchschnittlich über 5% in westlichen Industriegesellschaften streut (Soriano et al. 2020). In Deutschland beträgt die 12-Monats-Prävalenz von Asthma der vom Robert-Koch-Institut koordinierten Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA)“ zufolge bei Erwachsenen circa 6%, womit Asthma zu den häufigsten chronischen Erkrankungen in der Bundesrepublik zählt (Steppuhn et al. 2017).

Neben den bereits erwähnten Konsequenzen für Wohlbefinden und Lebensqualität der Betroffenen, sorgt Asthma auch aus volkswirtschaftlicher Perspektive für beträchtliche Kosten (Bahadori et al. 2009). Hierzu zählen zum einen direkte Kosten, z.B. für Krankenhausaufenthalte oder Medikamente. In den USA zum Beispiel werden pro Patient*in jährliche direkte medizinische Kosten von über 3.000 Dollar veranschlagt (Nurmagambetov et al. 2018). Hinzu kommen indirekte Kosten, beispielsweise aufgrund von krankheitsbedingter Abwesenheit von Beschäftigten von der Arbeit (Bousquet et al. 2005). Darüber hinaus kann auch der monetäre Wert der mit Krankheit verbrachten oder durch vorzeitigen Tod verlorenen Lebensjahre berechnet werden, der sich für chronische respiratorische Krankheiten im Jahr 2019 in den damals noch 28 Mitgliedstaaten der Europäischen Union auf geschätzte 280 Milliarden Euro belief (Soriano et al. 2020). In Deutschland summierte sich die durch Asthma verursachten Krankheitskosten laut einer Berechnung des statistischen Bundesamts im Jahr 2015 auf beinahe 2 Milliarden Euro (Statistisches Bundesamt 2021).

Hinsichtlich der Entstehung von Asthma werden eine Reihe von potenziellen Risikofaktoren diskutiert, die von genetischen (Kabesch und Tost 2020) und epigenetischen Effekten (Gomez 2019) über den persönlichen Lebensstil (Morales et al. 2019) zu Einflüssen in der Umwelt (Cecchi et al. 2018) und am Arbeitsplatz (Tarlo und Lemiere 2014) reichen. Was beruflich assoziiertes Asthma betrifft, unterscheidet man zwischen bereits prävalentem Asthma, das durch Faktoren am Arbeitsplatz verschlimmert wird („work-exacerbated asthma“), und durch berufliche

Expositionen hervorgerufenes Asthma („occupational asthma“) (Tarlo et al. 2008, Henneberger et al. 2011, Tiotiu et al. 2020). Zu letzterem werden sowohl Noxen mit sensibilisierender Wirkung (z.B. Allergene oder Latexprodukte) als auch solche mit irritativer Wirkung (z.B. bestimmte Metalle oder Aldehyde) gezählt (Tarlo und Lemiere 2014), wobei manchen Stoffen wie z.B. Reinigungsmitteln das Potential sowohl für Sensibilisierung als auch für chemisch-toxische Irritation der Atemwege zugeschrieben wird (Vandenplas et al. 2013). Unabhängig vom genauen zugrundeliegenden Mechanismus, tragen Faktoren am Arbeitsplatz insgesamt zu einem beträchtlichen Anteil der Asthma-Inzidenz im Erwachsenenalter bei (Kogevinas et al. 2007). So können Schätzungen verschiedener Studien zufolge zwischen 5 und 25% aller inzidenten Fälle von Asthma beruflichen Expositionen zugeschrieben werden, womit berufsbedingtes Asthma zu den häufigsten Berufskrankheiten zählt (Torén und Blanc 2009, Baur et al. 2012, Global Initiative for Asthma 2020).

Als besonders kritische Phase für die Entstehung von berufsbedingtem Asthma werden die ersten Berufsjahre angesehen (Remen et al. 2013, Dumas et al. 2019). Wie sich am Beispiel der Forschung zu Reinigungsmitteln und deren potenzieller Assoziation mit der Entstehung von Asthma zeigt, werden der Großteil der epidemiologischen Studien in diesem Bereich jedoch an älteren Probandinnen und Probanden durchgeführt (Weinmann et al. 2019). Dasselbe gilt für eine andere Arbeitsplatzbelastung, nämlich die psychologische Komponente von berufsbedingtem Stress. Auch hier gibt es Untersuchungen, die auf einen Zusammenhang zwischen beruflichem Stress und Asthma hindeuten (Eng et al. 2011, Loerbroks et al. 2017), jedoch einen Mangel an Studien, die diese Fragestellung speziell bei jungen Berufstätigen erforschen (Forster et al. 2019). Erkenntnisse zu Krankheitsentstehung bei jungen Berufstätigen könnten dabei jedoch besonders interessant sein, um Präventions- und Interventionsstrategien zu entwickeln, die gleich zu Beginn des Berufslebens, und damit auch deren entsprechenden beruflichen Expositionen, ansetzen (Radon et al. 2016). Zusätzlich gibt es, beispielsweise in Bezug auf Lebensstilfaktoren wie Tabakkonsum, Hinweise auf transgenerationale Effekte, denen zufolge sich sowohl Expositionen der Mutter als auch der Großmutter auf das Asthma- und Allergierisiko der nachfolgenden Generation auswirken können, wobei Geburtskohorten als besonders probates Studiendesign gelten, um solche Effekte zu beleuchten (Arshad et al. 2017, Morkve Knudsen et al. 2018).

Ein möglichst umfassendes Verständnis des Einflusses verschiedener Risikofaktoren auf die Ätiologie von Asthma ist auch für die Entwicklung geeigneter Präventionsmaßnahmen zur Reduktion der oben beschriebenen, durch Asthma bedingten Krankheitslast essentiell (Beasley et al. 2015). Was primäre Präventionsmaßnahmen betrifft, wird neben einer Verringerung beruflicher Expositionen die Reduzierung der Belastung gegenüber Passivrauch als zentraler Schritt empfohlen (Beasley et al. 2015, Burbank et al. 2017). Aufgrund ihrer besonderen Vulnerabilität gegenüber gesundheitsgefährdenden Effekten des Passivrauchens wurden Kinder und Jugendliche als primäre Zielgruppe für solche Präventionsmaßnahmen identifiziert (Kuntz und Lampert 2016), wobei Kinder aus sozial

benachteiligten Familien als besonders von Passivrauch betroffen gelten (Rowa-Dewar et al. 2015, Milcarz et al. 2018, Madureira et al. 2020). Der bestmögliche Weg zum Schutz von jungen Menschen vor Passivrauch wäre zweifelsfrei ein vollständiger Rauchstopp im häuslichen Umfeld, d.h. wenn ihre Eltern gänzlich aufhören würden, zu rauchen. Entsprechende Rauchentwöhnungsprogramme bei Eltern sind oft jedoch nur bedingt erfolgreich (Rosen et al. 2014). Dasselbe gilt für Interventionsmaßnahmen, die auf eine zumindest teilweise Reduzierung der kindlichen Passivrauchbelastung, und nicht einen völligen Rauchstopp, im häuslichen Umfeld setzten (Rosen et al. 2015). Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass solche Interventionen oft einem Top-Down-Prozess verfolgen, während gerade bei sozial benachteiligten Familien partizipative Ansätze als erfolgversprechender gelten (O'Mara-Eves et al. 2015, Warren und White 2018).

Bezüglich Präventions- bzw. Interventionsmaßnahmen, die nach Krankheitsentstehung einsetzen (tertiäre Präventionsmaßnahmen), spielt die pharmakologische Behandlung eine zentrale Rolle. Diese zielt bei an Asthma erkrankten Personen in erster Linie auf eine Kontrolle der mit der Krankheit verbundenen Symptomen ab (Guenther et al. 2018). Die Wirksamkeit der entsprechenden Medikation auf Asthma-Kontrolle wurde bisher größtenteils in randomisierten klinischen Studien geprüft, die trotz zahlreicher Vorteile gegenüber epidemiologischen Beobachtungsstudien (z.B. bei der Kontrolle möglicher Confounder) den Nachteil besitzen, dass eine klinische Studie nicht notwendigerweise einen „Real-Life-Kontext“ beschreibt, u.a. weil die auf Basis sehr spezieller Kriterien ausgewählten Studienteilnehmer*innen oft wenig repräsentativ sind für die gesamte Zielpopulation (Herland et al. 2005). Darüber hinaus bieten longitudinale Beobachtungsstudien den Vorteil, dass die Proband*innen über einen wesentlich längeren Zeitraum begleitet werden können als dies üblicherweise in einer klinischen Studie der Fall ist, so dass bessere Erkenntnisse zur langfristigen Wirkung der Medikamente gewonnen werden können. Die wissenschaftliche Evidenz, die Behandlungsempfehlungen für Asthma zugrunde liegt, sollte daher aus einer Kombination von klinischen Studien und epidemiologischen Beobachtungsstudien bestehen (Price et al. 2015), zumal erste Ergebnisse aus Beobachtungsstudien darauf hindeuten, dass die Asthma-Kontrolle bei betroffenen Patient*innen oft nicht so gut zu funktionieren scheint wie gewünscht (Papaioannou et al. 2015). Zusammenfassend bestehen somit noch offene Fragen hinsichtlich geeigneter Maßnahmen zur Verringerung der durch Asthma verursachten Krankheitslast.

3. Zielsetzung

Auf Grundlage dieser Erwägungen war es daher das Ziel des vorliegenden Habilitationsvorhabens, den Einfluss von beruflichen und Umweltfaktoren auf die Entstehung und den Verlauf von Asthma bei jungen Erwachsenen zu untersuchen. Als potenzielle Risikofaktoren wurden dabei die private und berufliche Nutzung von Reinigungsmitteln sowie arbeitsbedingter Stress betrachtet. Darüber hinaus sollten auch Präventionsmaßnahmen zur Reduktion der durch Asthma verursachten Krankheitslast anhand je eines Beispiels für primäre und tertiäre Prävention beleuchtet werden. Abschließend sollte erörtert werden, wie mit Hilfe künftiger Erhebungen neue Fragestellungen wie die nach dem transgenerationalen Verlauf von Asthma erforscht werden können.

4. Methoden und Ergebnisse

Um die oben genannten Ziele zu erreichen, wurden im Rahmen des vorliegenden Habilitationsvorhabens folgende Fragestellungen untersucht:

1. Private Nutzung von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln als Risikofaktor für Asthma
2. Berufliche Nutzung von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln als Risikofaktor für Asthma
3. Berufsbezogener Stress als Risikofaktor für Asthma
4. Langfristige Wirkung von Asthma-Medikation auf den Verlauf von Asthma-Symptomen
5. Verringerung der Passivrauchexposition bei Kindern aus sozial benachteiligten Familien
6. Design, Methoden und initiale Datenanalyse der dritten Follow-Up-Phase der SOLAR-Studie
7. Etablierung einer Geburtskohorte zur Untersuchung des Verlaufs von Asthma über drei Generationen

Mit Ausnahme der Interventionsstudie zur Verringerung der Passivrauchbelastung bei Kindern (siehe Abschnitt 4.5) wurden alle genannten Fragestellungen anhand der „Studie in Ost- und Westdeutschland zu beruflichen Allergierisiken (SOLAR)“ untersucht.

Die SOLAR-Studie stellt eine Fortsetzung des deutschen Studienteils der zwischen 1995 und 1996 durchgeführten zweiten Phase der „International Study on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II)“ (Weiland et al. 2004) dar. In den beiden deutschen ISAAC II-Studienzentren in Dresden und München wurden Daten zu möglichen Risikofaktoren (z.B. Geburtsgewicht, Impfungen, Ernährung oder Exposition gegenüber Passivrauch) für Asthma, atopische Rhinitis und Dermatitis bei einer Stichprobe von 6933 Kindern im Alter von 9-11 Jahren erhoben (Teilnahmebereitschaft: 85%) (Weiland et al. 2004). Zwischen 2002 und 2003 wurde dann unter dem Titel „Studie in Ost- und Westdeutschland zu beruflichen Allergierisiken“ die erste Folgeerhebung (SOLAR I) durchgeführt (Radon et al. 2006), an der insgesamt 3785 Probandinnen und Probanden (Alter: 16 bis 18 Jahre) teilnahmen (Teilnahmebereitschaft: 77%). Ziel von SOLAR I war es, den Verlauf von Asthma und Allergien sowie den möglichen Einfluss von Umwelt- und beruflichen Faktoren zu erfassen (Radon et al. 2006). Zwischen 2007 und 2009 fand das zweite Follow-Up statt (SOLAR II), zu dem sich 2051 junge Erwachsene (Teilnahmebereitschaft: 71%), die inzwischen 19 bis 24 Jahre alt waren, bereit erklärten (Heinrich et al. 2011). Da sich die Proband*innen somit in der Lebensphase nach Schulabschluss und zu Beginn des Berufslebens oder Studiums befanden, erhob SOLAR II u.a. Daten zu beruflichen Faktoren wie der Nutzung von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln (siehe Abschnitt 4.2) oder berufsbedingtem Stress (siehe Abschnitt 4.3). Mit Hilfe dieser Angaben sollten insbesondere Erkenntnisse zum Asthma- und Allergie-Risiko in den ersten Berufsjahren gewonnen werden. Das dritte und bis dato letzte Follow-Up (SOLAR III) wurde ab 2017 initiiert. Die spezielle Zielsetzung und Methodik von SOLAR III wird in Abschnitt 4.6 näher

ausgeführt. Darüber hinaus wird mit der Studie ACROSSOLAR eine Geburtskohorte aufgebaut, die sich aus den Kindern der SOLAR-Teilnehmer*innen zusammensetzt und die in Abschnitt 4.7 erläutert wird.

4.1 Private Nutzung von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln als Risikofaktor für Asthma

4.1.1 Hintergrund und Zielsetzung

Ergebnisse früherer Studien deuten darauf hin, dass sowohl die private als auch die berufliche Nutzung von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln zu einem höheren Asthma-Risiko führen können (Zock et al. 2007, Le Moual et al. 2012, Dumas et al. 2017, Walters et al. 2018). Jedoch gab es bisher keine Studien speziell zu jungen Erwachsenen, obwohl diese als eine für diese Fragestellung besonders interessante Gruppe erscheinen – hinsichtlich der privaten Nutzung, da zu erwarten ist, dass mit dem Auszug aus dem Elternhaus und der ersten eigenen Wohnung auch der Beginn der (regelmäßigen) Nutzung von Reinigungsmitteln verbunden ist, und hinsichtlich der beruflichen Nutzung, weil in Folge des Berufseinstiegs ebenfalls mit dem Beginn der Exposition gerechnet werden muss. Ziel der Arbeit war es daher, den möglichen Zusammenhang sowohl zwischen häuslicher als auch privater Nutzung von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln und dem Risiko, an Asthma zu erkranken, speziell bei jungen Erwachsenen zu untersuchen.

4.1.2 Methoden

Um die Studienfrage zu beantworten, wurden zwei separate Analysen im Rahmen der SOLAR-Studie durchgeführt.

Für die Untersuchung der privaten Nutzung wurden die Daten von 1695 der insgesamt 2051

Studienteilnehmer*innen der SOLAR II-Studie analysiert. 356 Teilnehmer*innen wurden von den Analysen ausgeschlossen, da bei diesen aufgrund beruflicher Tätigkeit im Gesundheits- oder Reinigungswesen von einer relevanten berufsbedingten Exposition gegenüber Reinigungs- und Desinfektionsmitteln ausgegangen wurde. Diese Personen wurden stattdessen in die spezielle Analyse zu beruflicher Nutzung einbezogen (siehe Abschnitt 4.2).

Von allen übrigen 1695 Proband*innen (Alter: 19-24 Jahre, 56% weiblich) wurde die häusliche Nutzung von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln basierend auf den Erhebungsmethoden des European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) erfasst (Zock et al. 2007). Dabei wurden die Teilnehmer*innen gefragt, an wie vielen Tagen pro Woche (0, <1, 1-3, 4-7 Tage) sie eines von verschiedenen Reinigungsmitteln (z.B. Glasreiniger, Ofenreiniger, Handdesinfektionsmittel) verwenden. Mittels dieser Angaben aus dem Studienfragebogen wurde anschließend für jede Proband*in ein Gesamtnutzungsscore berechnet, wobei zwischen den Kategorien „Reinigungssprays“ und „Desinfektionsmittel“ differenziert wurde. Zuletzt wurden die Proband*innen anhand der Verteilung der beiden Gesamtscores in eine der folgenden vier Expositionskategorien klassifiziert: „keine

Nutzung“ (Gesamtscore=0), „geringe Nutzung“ (Gesamtscore zwischen 1 und dem Median), „mittlere Nutzung“ (Median bis 90. Perzentil), „hohe Nutzung“ (ab 90. Perzentil).

In Bezug auf die Definition des Endpunkts wurde zunächst zwischen aktuellem Asthma und aktuellem Giemen unterschieden. Aktuelles Asthma wurde definiert als das Vorliegen einer ärztlichen Asthma-Diagnose und Giemen ohne Erkältung oder Einnahme von Asthma-Medikation während der letzten zwölf Monate vor der Befragung. Aktuelles Giemen wurde dagegen als prävalent angesehen, wenn die Proband*innen Giemen ohne Erkältung oder die Einnahme von Asthma-Medikation während der letzten zwölf Monate vor der Befragung berichteten, unabhängig von davon, ob zusätzlich eine ärztlichen Asthma-Diagnose vorlag. Um den Verlauf der beiden Endpunkte vom Kindes- bis ins junge Erwachsenenalter (d.h. von ISAAC II über SOLAR I bis SOLAR II) berücksichtigen zu können, wurden vier sich gegenseitig ausschließende Kategorien gebildet:

- Niemals Asthma: kein Asthma entsprechend der o.g. Definition zu keinem der drei Erhebungszeitpunkte
- Inzidentes Asthma: kein Asthma bei ISAAC II oder SOLAR I, aber Vorliegen von Asthma bei SOLAR II
- Persistierendes Asthma: Asthma bei ISAAC II und/oder SOLAR I sowie bei SOLAR II
- Remittierendes Asthma: Asthma bei ISAAC II und/oder SOLAR I, aber nicht bei SOLAR II

Mit der gleichen Logik wurden auch für den Endpunkt Giemen vier entsprechende Kategorien gebildet. Zur Berechnung des Zusammenhangs zwischen der Exposition gegenüber Reinigungs- und Desinfektionsmitteln und den beiden Endpunkten Asthma und Giemen wurden im letzten Auswertungsschritt multinomiale logistische Regressionsmodelle zur Berechnung von Odds Ratios (OR) mit 95% Konfidenzintervallen (95% KI) ausgeführt.

4.1.3 Ergebnisse

Nach Berücksichtigung potentieller Confounder wie Alter, Geschlecht oder Rauchen zeigte sich für Proband*innen mit hoher Nutzung von Desinfektionsmitteln im Vergleich zu den Personen mit keiner Nutzung eine mehr als zweifach erhöhte Wahrscheinlichkeit für inzidenten Asthma (OR: 2,79; 95% KI: 1,14-6,83). Für einen Zusammenhang zwischen der Nutzung von Reinigungssprays und inzidentem Asthma wurde hingegen keine eindeutige Evidenz beobachtet (OR: 2,79; 95% KI: 0,84-9,20). Ebenso wenig ergaben sich statistisch signifikante Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen den beiden Expositionsvariablen und inzidentem Giemen.

4.1.4 Schlussfolgerung

Insgesamt unterstützen die Ergebnisse die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen der häuslichen Nutzung von Desinfektionsmitteln und Asthma. Die SOLAR-Studie ist dabei eine der ersten Untersuchungen, die eine solche Assoziation bereits bei jungen Erwachsenen beobachten konnte. Aufgrund von Limitationen im Studiendesign

sowie der Tatsache, dass der zugrundeliegende biologische Wirkmechanismus noch nicht vollständig bekannt ist, sind jedoch keine Aussagen zu einem Ursache-Wirkungs-Zusammenhang möglich. Um die möglichen Wirkmechanismen besser erforschen zu können, könnte in zukünftigen Studien eine noch exaktere Expositionserfassung, beispielsweise mit genauer Erhebung und Analyse der verwendeten Produkte und Inhaltsstoffe, hilfreich sein. Eine weitere interessante Fragestellung für künftige Forschung ist, inwieweit in Folge des deutlichen Anstiegs der privaten Nutzung von Desinfektionsmitteln in Zusammenhang mit der Covid-19-Pandemie (Hora et al. 2020, Zheng et al. 2020) in den nächsten Jahren ein Anstieg der Asthma-Inzidenz zu beobachten sein wird.

4.2 Berufliche Nutzung Reinigungs- und Desinfektionsmitteln als Risikofaktor für Asthma

4.2.1 Hintergrund und Zielsetzung

Bei dieser Arbeit handelt es sich um die Komplementäranalyse zur oben beschriebenen Untersuchung des Einflusses der privaten Nutzung von Reinigungsmitteln. Dabei wurden nun speziell die 356 im Gesundheits- oder Reinigungssektor tätigen Proband*innen in die Auswertung einbezogen, die nicht Teil der ersten Analyse zur privaten Nutzung waren. Die untersuchte Hypothese war, dass diejenigen Teilnehmer*innen mit einem höheren Level der Exposition ein höheres Risiko für Asthma und Giemen haben.

4.2.2 Methoden

Aufgrund der geringeren Stichprobengröße konzentrierte sich die Analyse zur beruflichen Exposition speziell auf die Nutzung von Desinfektionsmitteln, wobei auch in diesem Fall die Teilnehmer*innen anhand ihrer selbstberichteten Nutzungshäufigkeit der entsprechenden Mittel in Expositionskategorien eingeteilt wurden. Diese Kategorien bezogen sich speziell auf die Gesamtdauer der bisherigen Nutzung von Desinfektionsmitteln: keine Nutzung / Nutzung seit 1-12 Monaten / Nutzung seit mehr als 12 Monaten. Die Bestimmung der Endpunkte Asthma und Giemen geschah auf Basis der Methoden des ECRHS (Burney et al. 1994) und unterschied zwischen den folgenden Outcome-Kategorien:

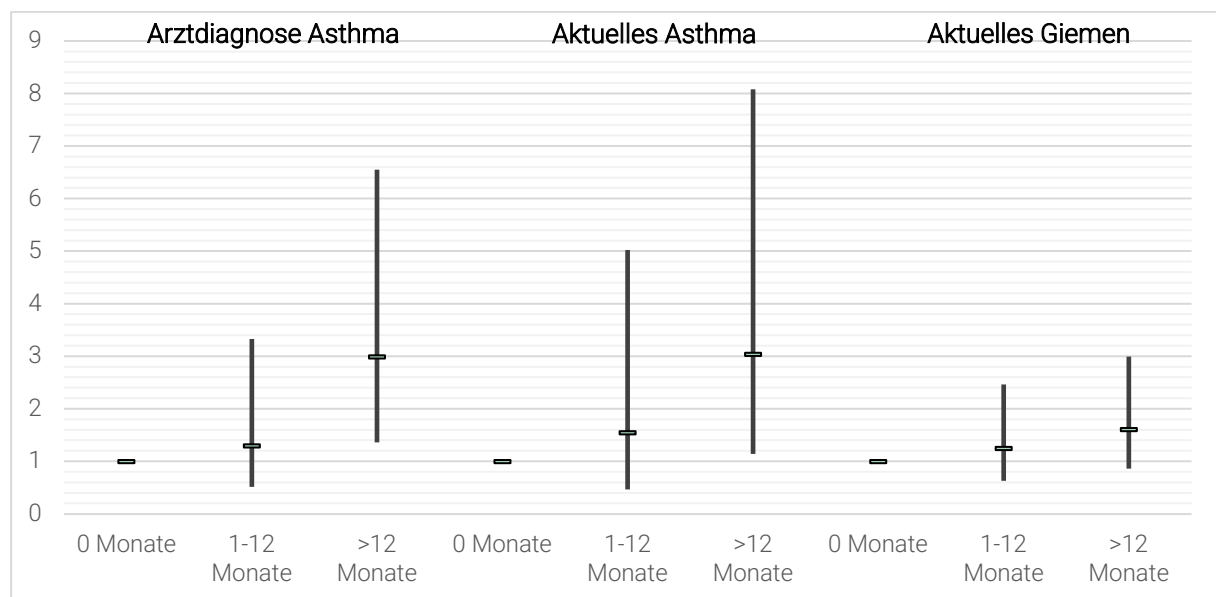
- Ärztlich diagnostiziertes Asthma, d.h. ob jemals im bisherigen Leben Asthma ärztlich diagnostiziert wurde
- Aktuelles Asthma, d.h. ob jemals im bisherigen Leben Asthma ärztlich diagnostiziert wurde und ob von den Proband*innen Giemen ohne Erkältung oder die Nutzung von Asthma-Medikation im Lauf der letzten 12 Monate berichtet wurde
- Aktuelles Giemen, d.h. ob von den Proband*innen Giemen ohne Erkältung oder die Nutzung von Asthma-Medikation im Lauf der letzten 12 Monate berichtet wurde, unabhängig von einer ärztlichen Asthma-Diagnose

In der statistischen Auswertung wurden neben deskriptiven Analysen zur Beschreibung der Stichprobe und zur Prävalenz der untersuchten Endpunkte logistische Regressionsmodelle berechnet, um den Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Desinfektionsmitteln (keine Exposition, Exposition seit 1-12 Monaten, Exposition seit >12 Monaten) zu analysieren. Dabei wurden sowohl rohe als auch für potentielle Confounder adjustierte Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervallen errechnet.

4.2.3 Ergebnisse

In den nach Alter, Geschlecht, Studienort, Rauchen und häuslicher Nutzung von Desinfektionsmitteln adjustierten logistischen Regressionsmodellen ergab sich bei den Proband*innen mit einer Expositionsdauer von über 12 Monaten im Vergleich zu den Nicht-Exponierten eine etwa dreifach erhöhte Wahrscheinlichkeit sowohl für ärztlich-diagnostiziertes Asthma (OR: 2,99; 95% KI: 1,36-6,55) als auch für aktuelles Asthma (OR: 3,04; 95% KI: 1,14-8,08). Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Dauer der Nutzung von Desinfektionsmitteln und aktuellem Giemen war schwächer (>12 Monate Exposition vs. Keine Exposition: OR=1,61; 95% KI=0,86-2,99) (Abbildung 1).

Abbildung 1: Mittels logistischer Regressionsmodelle errechnete Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervallen für den Zusammenhang zwischen Dauer der beruflichen Nutzung von Desinfektionsmitteln und asthmabezogenen Endpunkten (SOLAR-Studie, N=356); alle Analysen adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchen, Studienzentrum und private Nutzung von Desinfektionsmitteln.



4.2.4 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der logistischen Regressionsmodelle unterstützen die Evidenz aus vorherigen Studien, die für ein erhöhtes Asthmarisiko bei beruflicher Nutzung von Desinfektionsmitteln sprechen. Eine neue Erkenntnis aus den Analysen der SOLAR-Studie ist, dass sich – auch wenn aufgrund des Studiendesigns keine kausalen Schlüsse gezogen werden können – erste Hinweise auf ein erhöhtes Risiko bereits ab einer sehr kurzen Nutzungsdauer von 12 Monaten zeigen.

4.3 Berufsbezogener Stress als Risikofaktor für Asthma

4.3.1 Hintergrund und Zielsetzung

Ein weiterer berufsbedingter Risikofaktor für Asthma, der im Rahmen der SOLAR-Studie untersucht wurde, war berufsbezogener Stress. Hinweise auf einen solchen Zusammenhang gab es aus einigen früheren Studien, bei denen es sich jedoch vornehmlich um Querschnittsanalysen handelte (Hartmann et al. 2017, Loerbroks et al. 2017). Zudem erschien es auch bei dieser Fragestellung besonders interessant, einen speziellen Fokus auf junge Erwachsene am Beginn ihrer beruflichen Laufbahn zu legen und darüber hinaus Hinweisen auf mögliche geschlechtsbedingte Effekte nachzugehen (Hunninghake und Gold 2009, Eng et al. 2011). Ziel dieser Analyse war es daher, die Assoziation zwischen berufsbedingtem Stress und dem Risiko für Asthma bei jungen Erwachsenen im longitudinalen Design und unter besonderer Berücksichtigung von Geschlechtsunterschieden zu untersuchen.

4.3.2 Methoden

Für die Analyse wurden Daten aus allen bis dato realisierten Erhebungszeiträumen (ISAAC II, SOLAR I, SOLAR II) einbezogen. Die Exposition berufsbezogener Stress wurde dabei mittels der Skalen „Arbeitsüberlastung“ und „Unzufriedenheit mit der Arbeit“ des Trierer Inventars für Chronischen Stress (TICS) (Schulz und Schlotz 1999) gemessen. Beide Skalen bestehen aus mehreren Items, die mittels einer 5-Punkte-Likert-Skala Erfahrungen von belastenden Situationen oder Überforderung während der Arbeit messen. Für alle Proband*innen wurde anhand der Beantwortung der einzelnen Items ein Gesamtwert addiert, bei dem ein höherer Score ein größeres Level an Überlastung bzw. Unzufriedenheit bedeutete.

Zur Berechnung des primären Endpunkts (inzidenten Asthma) wurde Asthma als das Vorliegen einer ärztlichen Diagnose und Giemen ohne Erkältung oder Einnahme von Asthma-Medikamenten während der letzten zwölf Monate definiert. Lag Asthma gemäß dieser Definition nicht zur Baseline (ISAAC II), jedoch zu einer der beiden Follow-Up-Erhebungen (SOLAR I und/oder SOLAR II) vor, wurden für die weiteren Analysen von inzidentem Asthma ausgegangen. Proband*innen, bei denen Asthma bereits zur Baseline festgestellt wurde, wurden von den Analysen ausgeschlossen. Diejenigen Teilnehmer*innen, bei welchen Asthma weder zur Baseline noch zum SOLAR I oder II vorlag, wurden als nicht-erkrankte Gruppe in die statistischen Analysen einbezogen. Als sekundäre Endpunkte wurden außerdem Giemen und Rhinitis analysiert.

In den statistischen Auswertungen wurde zunächst die Inzidenzrate von Asthma in der Studienpopulation berechnet. Anschließend wurden mittels logistischer Regressionsmodelle der Zusammenhang zwischen den beiden kontinuierlichen Scores der Stress-Skalen (Arbeitsüberlastung und Arbeitsunzufriedenheit) und inzidentem Asthma (ja/nein) als primärem Endpunkt berechnet. Zur Berücksichtigung möglicher Geschlechtsunterschiede

wurden diese Modelle geschlechtsstratifiziert gerechnet. In alle Modellen wurden mögliche Confounder wie z.B. sozioökonomischer Status, Asthma in der Familiengeschichte oder Rauchen einbezogen. Entsprechende Regressionsmodelle wurden zudem für die beiden anderen Endpunkte Giemen und Rhinitis berechnet.

4.3.3 Ergebnisse

Die Asthma-Inzidenz lag bei 4,0 pro 1.000 Personenjahren bei den männlichen und 4,3 pro 1.000 Personenjahren bei den weiblichen Teilnehmer*innen. In den Regressionsmodellen wurde bei den Frauen eine Erhöhung des Asthma-Risikos um 17% für jeden Anstieg des Gesamtscores der Skala „Arbeitsunzufriedenheit“ (OR: 1,17; 95% KI: 1,04-1,31) beobachtet. Bei den männlichen Probanden lag der äquivalente Effektschätzer (OR) bei 0,93 (95% KI: 0,78-1,10). Hinsichtlich der Skala „Arbeitsüberlastung“ ergaben sich weder bei Frauen (OR: 1,05; 95% KI: 0,97-1,14) noch bei Männern (OR: 0,88; 95% KI: 0,76-1,00) eindeutige Hinweise auf einen Zusammenhang mit inzidentem Asthma. In den sekundären Analysen wurden Hinweise auf eine Assoziation zwischen Arbeitsüberlastung und inzidentem Giemen beobachtet, die sich ebenfalls wieder speziell bei den weiblichen Teilnehmerinnen zeigten (OR: 1,06; 95% KI: 1,02-1,11).

4.3.4 Schlussfolgerung

Die Studie lieferte Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen berufsbedingtem Stress und einem erhöhten Asthma-Risiko speziell bei jungen weiblichen Erwachsenen. Die Ergebnisse unterstreichen damit die Evidenz für einen solchen Zusammenhang, die bereits in früheren Studien beobachtet wurde. Darüber hinaus legt die Studie nahe, dass sowohl Erklärungsmuster für vermutete Geschlechtseffekte als auch unterschiedliche Wirkungen spezieller Dimensionen von berufsbedingtem Stress in Zukunft noch genauer zu beleuchten. Die Ergebnisse solche Projekte könnten dazu beitragen, den Wirkmechanismus zwischen beruflichem Stress und Asthma noch genauer zu verstehen.

4.4 Langfristige Wirkung von Asthma-Medikation auf den Verlauf von Asthma-Symptomen

4.4.1 Hintergrund und Zielsetzung

Neben der Untersuchung potentieller Risikofaktoren für Asthma war ein weiteres Ziel im Rahmen der SOLAR-Studie, auch den Effekt von Medikation zur Kontrolle von Asthma-Symptomen zu untersuchen. Hintergrund zu dieser Fragestellung ist, dass die Wirksamkeit von Asthma-Medikation in der Vergangenheit zwar in zahlreichen klinischen Studien getestet wurde, es jedoch wie eingangs beschrieben kaum Beobachtungsstudien gibt, welche die Erkenntnisse aus diesen klinischen Studien ergänzen. Um dieses Ziel zu erreichen, sollte der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Asthma-Medikation und der Häufigkeit von selbstberichteten Asthma-Symptomen unter den Teilnehmer*innen der SOLAR-Studie mit Hilfe des statistischen Analysetools der Targeted Maximum Likelihood Estimation (TMLE) (Petersen et al. 2014) beleuchtet werden. Diese Methode hat den Vorteil, dass sie bei

longitudinalen Analysen zeitlich bedingte Änderungen in den Ausprägungen der Expositionsvariablen und Confounder berücksichtigt werden können (Robins et al. 2000).

4.4.2 Methoden

Da der Verlauf von Asthma-Symptomen in Zusammenhang mit der Einnahme von Medikation zur Kontrolle dieser Symptome untersucht werden sollte, wurden in diese Analyse ausschließlich diejenigen Teilnehmer*innen der SOLAR-Studie eingeschlossen, die zum ersten Erhebungszeitpunkt, d.h. ISAAC Phase II, als Asthma-Fälle klassifiziert wurden (N=121). Von diesen Personen wurden mittels der Studienfragebögen erhobene Angaben zur Nutzung von Asthma-Medikation (Controller und Reliever) und selbstberichteten Symptomen analysiert. Bezüglich der Medikamenteneinnahme wurden Daten aus den Erhebungszeitpunkten ISAAC Phase II (Baseline; Alter der Proband*innen: 9-10 Jahre) und SOLAR I (erstes Follow-Up; Alter: 16-18 Jahre) berücksichtigt, hinsichtlich des Endpunkts der Asthma-Symptome wurden zusätzlich die Angaben aus dem zweiten Follow-Up (SOLAR II; Alter: 19-24 Jahre) hinzugezogen. Beschwerden wurden als prävalent betrachtet, wenn eine der folgenden drei Symptomgruppen in den letzten zwölf Monaten vor dem jeweiligen Befragungszeitpunkt berichtet wurden: Symptome tagsüber (Husten oder Giemen), Symptome nachts (Aufwachen aufgrund Giemen oder Atemnot), Aktivitätseinschränkung (Atemnot während Ruhephasen oder nach körperlicher Aktivität).

Auch in Bezug auf die Medikamentennutzung wurden die letzten zwölf Monate vor dem jeweiligen Befragungszeitraum betrachtet, wobei die Proband*innen entsprechen ihrer selbstberichteten Einnahme von Medikamenten als exponiert (Einnahme von Controllern während der letzten zwölf Monate) oder nicht-exponiert (keine Einnahme oder lediglich Einnahme von Relievern) kategorisiert wurden.

Für die Zusammenhangsanalysen zwischen Exposition und Endpunkt wurden vier Interventionsszenarien miteinander verglichen: Das erste Szenario („keine Intervention“) nahm an, dass die Einnahme von Asthma-Controllern genauso geschah wie von den Probanden berichtet. Zusätzlich wurden drei hypothetische Szenarien entworfen: „Intervention 1: keinerlei Medikation“ beschrieb ein Szenario, in dem keine*r der Proband*innen weder zur Baseline noch zum ersten Follow-Up Asthma-Controllern eingenommen hätte. Dagegen wurde im zweiten Szenario („Intervention 2: frühe, nicht fortgesetzte Medikation“) angenommen, dass alle Proband*innen nur zur Baseline, nicht aber zum ersten Follow-Up Controller genutzt hätten. Zuletzt umschrieb „Intervention 3: frühe und fortgesetzte Medikation“ die hypothetische Situation, dass alle Teilnehmer*innen sowohl zur Baseline als auch zum ersten Follow-Up Controller eingenommen hätten.

In der anschließenden statistischen Analyse wurde das Instrument der Targeted Maximum Likelihood Estimation eingesetzt, um das Relative Risiko (RR) von selbstberichteten Asthma-Symptomen in Zusammenhang mit den vier Interventionsszenarien zu berechnen.

4.4.3 Ergebnisse

Der Anteil der Proband*innen, welche die Einnahme von Controllern in den zwölf Monaten vor der jeweiligen Befragung berichteten, sank von 50% bei der Baseline-Erhebung auf 15% beim ersten Follow-Up. Etwa ein Drittel der Teilnehmer*innen nutzten zu keinem der zwei Zeitpunkte Medikation zur Asthma-Kontrolle.

In den TMLE-Modellen zeigte sich unter dem hypothetischen Szenario „Intervention 3: frühe und fortgesetzte Medikation“ ein höheres Risiko für Asthma-Symptome im Vergleich zu Szenario „keinerlei Medikation“ (RR: 1,51; 95% KI: 1,19-1,83). Dies bedeutet, dass wenn alle Proband*innen zu beiden Zeitpunkten Controller eingenommen hätten, sich das relative Risiko für Symptome im Vergleich zu keinerlei Medikation um 51% erhöht hätte. Ebenso wurde ein erhöhtes Risiko für Asthma-Symptome beim Vergleich „Intervention 3: frühe und fortgesetzte Medikation“ vs. „frühe nicht fortgesetzte Medikation“ (RR: 1,38; 95% KI: 1,11-1,65) gesehen.

4.4.4 Schlussfolgerung

Die Studie zeigte eine Assoziation zwischen der Einnahme von Asthma-Medikation und dem Risiko für Asthma-Symptome. Dies steht in Widerspruch zu den Ergebnissen verschiedener klinischer Studien, die Hinweise auf eine positive Wirkung der untersuchten Medikamente lieferten. Mögliche Erklärungen für den in der SOLAR-Studie beobachteten negativen Zusammenhang könnten umgedrehte Kausalität, eine fehlende Berücksichtigung des Schweregrads der Asthma-Symptome mangels entsprechender Daten oder auch die geringe Stichprobengröße sein. Die Ergebnisse sollten daher mit Vorsicht interpretiert werden, auch wenn sie trotz aller methodischer Limitationen darauf hindeuten, dass zumindest die langfristige Wirksamkeit von Asthma-Medikation noch verbesserungsbedürftig zu sein scheint. Hervorzuheben ist an dieser Stelle außerdem, dass zwischenzeitlich eine Aktualisierung der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patient*innen mit Asthma vorliegt, welche sowohl neue Erkenntnisse zur Behandlung von Asthma als auch neu zugelassene Medikamente berücksichtigt (Buhl et al. 2021).

4.5 Verringerung der Passivrauchexposition bei Kindern aus sozial benachteiligten Familien

4.5.1 Hintergrund und Zielsetzung

Wie eingangs erläutert, sind Kinder und Jugendliche aus Familien mit niedrigem sozioökonomischen Status sowie Migrationshintergrund besonders stark von häuslicher Exposition gegenüber Passivrauch betroffen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass bei den Eltern ein niedrigeres Bewusstsein bzw. ein geringerer Kenntnisstand über Strategien zur Vermeidung bzw. Reduzierung der Passivrauchexposition ihrer Kinder herrscht. Ziel der Studie war es daher, mittels Entwicklung einer Social-Media-Kampagne das Wissen über die gesundheitlichen Folgen sowie Maßnahmen zur Reduktion von Passivrauch bei sozial benachteiligten Familien zu erhöhen.

4.5.2 Methoden

Das Vorhaben wurde im gemischten Methodenansatz durchgeführt, der die Mitglieder der Zielpopulation im Sinne eines partizipativen Vorgehens in jede von insgesamt drei Projektphasen einband. Dabei handelte es sich um zwei qualitativen und eine quantitative Phase. In der ersten Phase wurden 26 semi-strukturierte Interviews mit Mitgliedern der Zielgruppe durchgeführt, wobei für die Mitgliedschaft zur Zielgruppe folgende Einschlusskriterien angewendet wurden: Eltern von einem Kind bis maximal sechs Jahren, entweder selbst aktiv rauchend oder in einem Raucher-Haushalt lebend sowie niedriger sozialer Status. Zudem wurden Teilnehmer*innen mit verschiedenen kulturellen Hintergründen (z.B. türkischer Migrationshintergrund, kein Migrationshintergrund) rekrutiert. In allen Interviews wurden Normen und Werte sowie Wissen rund um das Thema Passivrauch sowie wahrgenommene Barrieren zu dessen Verringerung erhoben.

Auf Grundlage der Erkenntnisse aus diesen Interviews wurden acht Kernbotschaften zur Studienthematik entwickelt und anschließend von zwei verschiedenen Grafikern für die Verwendung im Rahmen einer Kampagne in sozialen Medien visualisiert. Diese wurden dann im Rahmen von Fokusgruppen (Studienphase 2) 20 der 26 Teilnehmer*innen aus Phase 1 zur Diskussion und Bewertung vorgelegt. Daraufhin wurden die vier am besten bewerteten Botschaften/Illustrationen ausgewählt und auf Basis der Empfehlungen der Teilnehmer*innen noch einmal überarbeitet und verfeinert (z.B. durch Hinzufügen einer Vertonung).

In der abschließenden dritten Studienphase (quantitative Erhebung) wurden die erarbeiteten Illustrationen dann einer größeren Stichprobe von Mitgliedern der oben beschriebenen Zielgruppe mittels eines Online-Fragebogens zur Bewertung vorgelegt (N=121; Durchschnittsalter 35 Jahre). Der Fragebogen erhob neben soziodemographischen Angaben und Fragen zum Rauchverhalten Daten zu folgenden Aspekten: Einstellungen gegenüber Passivrauch, Bewertung der vier einzelnen Illustrationen (Erster Eindruck, Wirkung, Qualität, Intention zur Weiterverbreitung in sozialen Medien) sowie Gesamtbewertung der Kampagne (Eignung für soziale Medien, Inhalt, Effektivität). Die Bewertungen wurden jeweils anhand 5-stufiger Likert-Skalen vorgenommen.

4.5.3 Ergebnisse

In den semi-strukturierten Interviews wurden Wissenslücken bei den 26 Teilnehmer*innen hinsichtlich gesundheitlicher Folgen von Passivrauch identifiziert. Die Interviewten empfahlen daher, dass Kampagnenbotschaften konkrete Informationen zu Krankheiten, die infolge kindlicher Passivrauchexposition entstehen können, mit Tipps für effektive Maßnahmen zur Expositionsverringerung kombinieren sollten. Um die Zielgruppe besser ansprechen zu können, empfahlen die Teilnehmer*innen, die Botschaften aus Sicht der Kinder zu formulieren.

Aus den auf Basis dieser Interviews entwickelten illustrierten Kernbotschaften wurden von den Teilnehmer*innen während der Fokusgruppen vier Illustrationen für die weitere Verwendung ausgewählt. Alle Illustrationen hatten jeweils eine gesundheitliche oder soziale Folge von Passivrauch (von denen sich eine auf Asthma bezog, siehe Abbildung 2) und je eine konkrete Maßnahme zur Reduzierung der Passivrauchexposition (z.B. „Rauchen Sie nur im Freien und nie im Auto!“) zum Thema.

Abbildung 2: Kampagnenbild zum Thema Passivrauch und Asthma.



Mit Blick auf ihre Einstellungen zum Thema Passivrauch gab mehr als die Hälfte der Teilnehmer*innen am Online-Fragebogen an, dass sie es wichtig fänden, das Thema mittels einer Kampagne in den sozialen Medien aufzugreifen. Die für die Kampagne entwickelten Illustrationen wurden hinsichtlich ihrer Wirkung und Qualität von den Befragten insgesamt eher positiv bewertet, wobei die Illustration zum Thema Asthma in Bezug auf Merkmale wie Verständlichkeit, Plausibilität oder Angemessenheit die besten Bewertungen erhielt. Trotz ihrer positiven Evaluation der Illustrationen schätzten es die Teilnehmer*innen insgesamt als unwahrscheinlich ein, dass sie diese selbst auf sozialen Medien teilen würden. Stattdessen sollten diese lieber durch als seriös angesehene Quellen wie z.B. Kinder- und Jugendärzt*innen verbreitet werden.

4.5.4 Schlussfolgerung

Insgesamt konnte im Rahmen des Projekts eine Kampagne zu gesundheitlichen Folgen und Passivrauchbelastung speziell für die Zielgruppe sozial benachteiligter junger Eltern entwickelt werden, deren Inhalte von Mitgliedern dieser Zielgruppe in einem partizipativen Ansatz mit entwickelt und positiv bewertet wurden. Inwieweit die entwickelte Kampagne tatsächlich zu Einstellungs- und Verhaltensänderungen und damit letztlich zu einer Verringerung der Passivrauchexposition von Kindern beitragen kann, sollte im Rahmen einer Folgeerhebung evaluiert werden.

4.6 Design, Methoden und initiale Datenanalyse der dritten Follow-Up-Phase der SOLAR-Studie

4.6.1 Hintergrund und Zielsetzung

Obwohl es Hinweise gibt, dass das Kindesalter eine entscheidende Phase für die Entwicklung von Asthma und Allergien darstellt, die sogar die spätere Berufswahl beeinflussen kann (Radon et al. 2006, Butland et al. 2011, Dumas et al. 2011), beginnen die wenigsten der bisherigen Studien zu berufsbedingten Risikofaktoren für Asthma bereits im Kindesalter. Da die SOLAR-Studie mit ihrem Beginn während des Grundschulalters der Proband*innen hierzu eine hervorragende Möglichkeit bietet, und um den Verlauf von Asthma und Allergien auch über das junge Erwachsenenalter hinaus weiter zu verfolgen, wurde mit SOLAR III ein weiteres Follow-Up initiiert. Zu diesem Zeitpunkt befinden sich die Proband*innen im Altersbereich zwischen 29 und 34 Jahren. Die spezielle Ziele von SOLAR III sind:

- Das weitere Nachverfolgen des Verlaufs von Asthma und Allergien von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter
- Die Fortsetzung der Sammlung von Daten und Informationen zu umwelt- und berufsbedingten sowie psychosozialen Risikofaktoren und die Analyse ihres Zusammenhangs mit Asthma und Allergien

4.6.2 Methoden

Alle 3053 Proband*innen, die während SOLAR I ihr Einverständnis gegeben hatten, wieder kontaktiert zu werden und für die eine gültige postalische oder Email-Adresse vorlag, wurden schriftlich zur Teilnahme an SOLAR III eingeladen und bis zu zwei Mal erinnert. Die Teilnahme beinhaltete ausschließlich das Ausfüllen eines Fragebogens, weitergehende Untersuchungen wie bei den vorherigen Follow-Up-Perioden wurden dagegen nicht durchgeführt. Stattdessen war es bei SOLAR III zum ersten Mal möglich, den Fragebogen auch online auszufüllen.

Der SOLAR III-Fragebogen beinhaltete insgesamt 121 Fragen, die Informationen zu verschiedenen gesundheitsbezogenen Endpunkten wie respiratorischen Symptomen und Erkrankungen, Rhinoconjunctivitis allergica, atopischer Dermatitis und Handekzemen sammelte. Dazu wurden Fragen zu soziodemographischen Angaben sowie möglichen Einflussfaktoren auf die Entstehung der genannten Krankheiten erhoben, wobei im Vergleich zu den vorherigen Erhebungszeitpunkten einige neue Faktoren erfasst wurden, z.B. der Konsum von E-Zigaretten und Wasserpfeifen, Diskriminierung und Belästigung am Arbeitsplatz oder ein Screening in Bezug auf Symptome einer depressiven Erkrankung. Um die Rolle eines Selektionsbias einschätzen und bei den Risikoanalysen berücksichtigen zu können, wurden die Teilnehmer*innen an SOLAR III mit den Nicht-Teilnehmer*innen von SOLAR III hinsichtlich soziodemographischer Charakteristika wie Geschlecht oder sozioökonomischem Status verglichen, zu denen Daten aus den vorherigen Follow-Up-Phasen vorlagen.

4.6.3 Ergebnisse

Insgesamt füllten 1359 Teilnehmer*innen (Teilnahmebereitschaft: 47%) den SOLAR III-Fragebogen aus. Auffällig hierbei waren die Unterschiede in der Teilnahmebereitschaft zwischen den zwei Studienzentren (Dresden: 56%, München: 39%). Der soziodemographische Vergleich der Teilnehmer*innen mit den Nicht-Teilnehmer*innen ergab, dass die Teilnehmer*innen eher weiblich waren (67% der Teilnehmer*innen im Vergleich zu 47% der Nicht-Teilnehmer*innen), einen höheren sozioökonomischen Status hatten (59% der Teilnehmer*innen vs. 46% der Nicht-Teilnehmer*innen) und weniger rauchten (29% vs. 38%).

4.6.4 Schlussfolgerung

Die SOLAR III-Studie bietet die einmalige Gelegenheit, den Verlauf von Asthma und Allergien von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter, d.h. über mehr als zwei Jahrzehnte lang, anhand einer vierstelligen Anzahl an Studienteilnehmer*innen nachzuverfolgen. Darüber hinaus können auch verschiedene Faktoren in Beruf und Umwelt sowie ihr Einfluss auf die Entstehung dieser Erkrankungen in ihrem zeitlichen Verlauf betrachtet werden. Die ersten Analysen zu den soziodemographischen Charakteristika der SOLAR III-Teilnehmer*innen können dabei helfen, den möglichen Einfluss systematischer Verzerrungen durch Selektionsbias auf die Studienergebnisse zu berücksichtigen. Auf diese Weise kann die SOLAR-Studie dazu beitragen, in Zukunft ein noch besseres und detaillierteres Verständnis der Ätiologie von Asthma und allergischen Erkrankungen zu gewinnen.

4.7 Etablierung einer Geburtskohorte zur Untersuchung des Verlaufs von Asthma über drei Generationen

4.7.1 Hintergrund

Trotz der im Rahmen der SOLAR-Studie sowie zahlreicher weiterer epidemiologischer Studien bisher gewonnenen Erkenntnisse, ist das wissenschaftliche Verständnis hinsichtlich der Ätiologie von Asthma weiterhin begrenzt. Weiterer Klärung und damit Forschung bedarf es unter anderem in Bezug auf die Rolle von Gen-Umwelt-Interaktionen (von Mutius 2009, Rava et al. 2015), epigenetischen Mechanismen (Karmaus et al. 2013) sowie transgenerationalen Effekten (Lodge et al. 2018, Vercelli 2018). Um diese Aspekte zu untersuchen, sind Geburtskohorten ein besonders geeignetes Mittel. Sie bieten insbesondere die Gelegenheit, den Einfluss von Expositionen der Eltern- und Großeltern-Generation sowie epigenetischer Mechanismen zu untersuchen. Aus diesem Grund hat die SOLAR-Studie auch zum Ziel, eine aus den Kindern der ursprünglichen Studienteilnehmer*innen basierende Geburtskohorte (ACROSSOLAR) aufzubauen. Neben dem Aufbau einer solchen Geburtskohorte sind die speziellen Ziele von ACROSSOLAR:

- Die Erforschung der Inzidenz von Asthma und Allergien über drei Generationen hinweg
- Die Untersuchung des Einflusses frühkindlicher Expositionen wie elterlicher/großelterlicher Tabakkonsum, beruflicher Expositionen der Eltern oder mütterlicher Stress auf die Inzidenz von Asthma und Allergien
- Die Untersuchung des Einflusses epigenetischer Mechanismen auf die Inzidenz von Asthma und Allergien

4.7.2 Methoden

Im Jahr 2009 wurde begonnen, die Mitglieder der SOLAR-Kohorte alle zwei Jahre zu fragen, ob sie zwischenzeitlich Kinder bekommen haben und, falls dies der Fall sein sollte, sie gemeinsam mit ihrem Kind an der ACROSSOLAR-Geburtskohorte teilnehmen wollen. Die Kontaktierung erfolgt entweder per Email oder, falls keine aktuell gültige Email-Adresse vorliegen sollte, per Post. Die Teilnahme beinhaltet das Ausfüllen eines Fragebogens durch die Eltern zum ersten Lebensjahr des Kindes sowie eine klinische Untersuchung der Kinder und das nochmalige Ausfüllen eines Fragebogens zu den weiteren Lebensjahren des Kindes, wenn diese im Altersbereich von 6-9 Jahren sind.

Der ACROSSOLAR-Fragebogen erfasst Informationen zum betreffenden Kind sowie seinen Eltern und Großeltern. In Bezug auf das Kind selbst werden zunächst Daten zu Geburt (Datum, Größe, Gewicht) und erstem Lebensjahr (Stillen, Anzahl der Personen im Haushalt, medizinische Anamnese) erhoben. Wenn das Kind im Grundschulalter ist, werden per Fragebogen nochmals Daten zu den weiteren Lebensjahren des Kindes (z.B. weitere medizinische Anamnese) erfasst. Bezüglich der Eltern unterscheidet der Fragebogen einen mütterlichen Abschnitt, der u.a. nach dem Verlauf der Schwangerschaft (Infektionen, Schwangerschaftsdiabetes, Medikamenteneinnahme, Rauchen) fragt, sowie einem Abschnitt für die Väter, in dem es um Faktoren wie Berufstätigkeit, Rauchstatus oder die Prävalenz von Asthma und atopischen Erkrankungen geht. Informationen hinsichtlich dieser Krankheitsbilder werden darüber hinaus auch bezüglich der Großeltern des Kindes (sowohl mütterlicher- als auch väterlicherseits) erhoben. Bis Januar 2015 hatten 108 Eltern (73 aus Dresden und 35 aus München) den ersten Fragebogen ausgefüllt, wobei die Berechnung der Stichprobengröße davon ausgeht, dass insgesamt etwa 800 Eltern mit ihren Kindern für die Geburtskohorte gewonnen werden können.

Im Rahmen der klinischen Untersuchung, die erfolgt, wenn die Kinder etwa 6-9 Jahre alt sind, wird ein Lungenfunktionstest durchgeführt und eine Blutprobe entnommen. Letztere werden sowohl für die Messung des Immunglobulin E-Werts als auch für epigenetische Analysen wie z.B. genomweite Methylierungsanalysen verwendet. Analysemethoden für longitudinale Datensätze wie z.B. Poisson-Regressionsmodelle werden anschließend putative Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren während der ersten Lebensjahre und der Inzidenz von Asthma und Allergien unter Berücksichtigung epigenetischer Mechanismen berechnen.

4.7.3 Diskussion

Das ACROSSOLAR-Projekt bietet die Gelegenheit, eine Geburtskohorte auf Grundlage einer bestehenden Kohortenstudie aufzubauen und somit auf einen großen Pool an bereits vorliegenden Daten zu soziodemographischen, gesundheitsbezogenen sowie umwelt- und berufsbedingten Faktoren der Eltern und Großeltern der Mitglieder der Geburtskohorte zurückzugreifen. Auf diese Weise ist es möglich, den Einfluss

vermuteter Risikofaktoren auf die Entstehung von Asthma über drei Generationen hinweg nachzuvollziehen. Zudem bietet das Design der Studie die Möglichkeit, epigenetische Aspekte und die Rolle von Gen-Umwelt-Interaktionen zu beleuchten. Berücksichtigt werden sollten bei diesen Analysen die oben beschriebenen Hinweise aus der SOLAR-Studie auf einen möglichen Selektionsbias, der bedeuten könnte, dass die Rekrutierung von Kindern in die ACROSSOLAR-Studie auf einer Kohorte basiert, die tendenziell weiblicher und besser gebildet ist sowie weniger raucht als die ursprüngliche Kohorte. Trotz dieser und möglicher weiterer Limitationen hat das ACROSSOLAR-Projekt jedoch das Potential, das wissenschaftliche Verständnis hinsichtlich des Verlaufs und der Ätiologie von Asthma signifikant zu erweitern.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Übergeordnetes Ziel des hier präsentierten Habilitationsvorhabens war es, zu einem besseren Verständnis der Ätiologie und des Verlaufs von Asthma mit einem besonderen Fokus auf den Zeitraum von der Kindheit bis ins junge Erwachsenenalter beizutragen. Darüber hinaus sollte auch der Blick auf Möglichkeiten zur Verringerung der durch Asthma verursachten Krankheitslast zu legen, indem jeweils ein Beispiel für primäre und tertiäre Prävention betrachtet wurde. Hinsichtlich der untersuchten potenziellen Risikofaktoren für die Entstehung von Asthma (Nutzung von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln im privaten und beruflichen Bereich sowie berufsbedingter Stress) untermauerten die im Rahmen des Vorhabens gewonnenen Ergebnisse die Hypothese, dass diese Faktoren mit einem erhöhten Asthmarisiko in Verbindung stehen. Hervorzuheben ist, dass diese Ergebnisse an einer im Vergleich zu anderen Studien recht jungen Studienpopulation erlangt wurden, was daraufhin deuten könnte, dass die vermuteten Zusammenhänge bereits nach kurzer Expositionsdauer sichtbar werden. Eine interessante Fragestellung bezüglich der Nutzung von Desinfektionsmitteln für künftige Forschung ist, inwieweit in den kommenden Jahren ein Anstieg der Asthma-Inzidenz als Konsequenz des deutlichen Anstiegs der Nutzung solcher Mittel infolge der Covid-19-Pandemie zu beobachten sein wird. Daneben stehen noch einige andere sowohl potenziell protektive als auch mögliche Risikofaktoren in der Diskussion, deren Zusammenhang mit Asthma bisher noch nicht hinreichend erforscht ist (wie z.B. Sexualhormone (Han et al. 2020), die Nähe der Wohnung zu Grünflächen (Lambert et al. 2017) oder auch generationenübergreifende Effekte (Arshad et al. 2017)). Die hier vorgestellte SOLAR-Kohortenstudie mit ihrem kürzlich abgeschlossenen dritten Follow-Up und die auf SOLAR basierende Geburtskohorte bieten eine hervorragende Datenbasis, um diese Fragestellung in Zukunft zu untersuchen und damit auch weiterhin zu einer Verbesserung des wissenschaftlichen Kenntnisstandes in Bezug auf Asthma beizutragen. Explizit einschließen sollten solche künftigen Forschungsaktivitäten auch Fragen der Prävention und Behandlung von Asthma, um beispielsweise die langfristige Wirksamkeit von Asthma-Medikation noch besser als bisher zu erforschen.

6. Literaturverzeichnis

- Arshad SH, Karmaus W, Zhang H, et al. (2017). Multigenerational cohorts in patients with asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 139(2): 415-421.
- Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, et al. (2009). Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med* 9: 24.
- Baur X, Aasen TB, Burge PS, et al. (2012). The management of work-related asthma guidelines: a broader perspective. *Eur Respir Rev* 21(124): 125-139.
- Beasley R, Semprini A und Mitchell EA (2015). Risk factors for asthma: is prevention possible? *Lancet* 386(9998): 1075-1085.
- Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, et al. (2005). The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ* 83(7): 548-554.
- Buhl R, Bals R, Baur X, et al. (2021). S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma – Addendum 2020. *Pneumologie* 75(03): 191-200.
- Buhl R, Bals R, Baur X, et al. (2017). S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma: herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V., unter Beteiligung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie* 71: 849–919
- Burbank AJ, Sood AK, Kesic MJ, et al. (2017). Environmental determinants of allergy and asthma in early life. *J Allergy Clin Immunol* 140(1): 1-12.
- Burney PG, Luczynska C, Chinn S, et al. (1994). The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 7(5): 954-960.
- Butland BK, Ghosh R, Strachan DP, et al. (2011). Job choice and the influence of prior asthma and hay fever. *Occup Environ Med* 68(7): 494-501.
- Cecchi L, D'Amato G und Annesi-Maesano I (2018). External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* 141(3): 846-857.
- Dumas O, Le Moual N, Lowe AJ, et al. (2019). Influence of Childhood Asthma and Allergies on Occupational Exposure in Early Adulthood: A Prospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health* 16(12): 2163.
- Dumas O, Smit LA, Pin I, et al. (2011). Do young adults with childhood asthma avoid occupational exposures at first hire? *Eur Respir J* 37(5): 1043-1049.
- Dumas O, Wiley AS, Quinot C, et al. (2017). Occupational exposure to disinfectants and asthma control in US nurses. *Eur Respir J* 50(4).
- Eng A, Mannelte A, Pearce N, et al. (2011). Work-related stress and asthma: results from a workforce survey in New Zealand. *J Asthma* 48(8): 783-789.
- Forster F, Weinmann T, Gerlich J, et al. (2019). Work-related stress and incident asthma and rhinitis: results from the SOLAR study. *Int Arch Occup Environ Health* 92(5): 673-681.
- Global Initiative for Asthma (2020). GINA 2020 Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf. Zuletzt abgerufen am 09.04.2021.

- Gomez JL (2019). Epigenetics in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 19(12): 56.
- Guenter K, Boeselt T, Kroenig J, et al. (2018). Die Asthmakontrolle bei Erwachsenen und Kindern muss optimiert werden! *Pneumologie* 72(10): 681-686.
- Han YY, Forno E und Celedón JC (2020). Sex Steroid Hormones and Asthma in a Nationwide Study of U.S. Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 201(2): 158-166.
- Hartmann B, Leucht V und Loerbroks, A (2017). Work stress, asthma control and asthma-specific quality of life: Initial evidence from a cross-sectional study. *J Asthma* 54(2): 210-216.
- Heinrich S, Peters A, Kellberger J, et al. (2011). Study on occupational allergy risks (SOLAR II) in Germany: design and methods. *BMC Public Health* 11: 298.
- Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, et al. (2011). An official american thoracic society statement: work-exacerbated asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 184(3): 368-378.
- Herland K, Akselsen JP, Skjonsberg OH, et al. (2005). How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger "real life" population of patients with obstructive lung disease? *Respir Med* 99(1): 11-19.
- Hora PI, Pati SG, McNamara PJ, et al. (2020). Increased Use of Quaternary Ammonium Compounds during the SARS-CoV-2 Pandemic and Beyond: Consideration of Environmental Implications. *Environ Sci Technol Lett.* 7(9): 622–631.
- Hunninghake GM und Gold DR (2009). Sexual dimorphism: Is it relevant to steroid resistance or asthma control? *J Allergy Clin Immunol* 124(4): 688-690.
- Kabesch M und Tost J (2020). Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin Immunopathol* 42(1): 43-60.
- Karmaus W, Ziyab AH, Everson T, et al. (2013). Epigenetic mechanisms and models in the origins of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 13(1): 63-69.
- Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, et al. (2007). Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 370(9584): 336-341.
- Kuntz B und Lampert T (2016). Smoking and Passive Smoke Exposure Among Adolescents in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 113(3): 23-30.
- Lambert KA, Bowatte G, Tham R, et al. (2017). Residential greenness and allergic respiratory diseases in children and adolescents - A systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 159: 212-221.
- Le Moual N, Varraso R, Siroux V, et al. (2012). Domestic use of cleaning sprays and asthma activity in females. *Eur Respir J* 40(6): 1381-1389.
- Lodge CJ, Bråbäck L, Lowe AJ, et al. (2018). Grandmaternal smoking increases asthma risk in grandchildren: A nationwide Swedish cohort. *Clin Exp Allergy* 48(2): 167-174.
- Loerbroks A, Ding H, Han W, et al. (2017). Work stress, family stress and asthma: a cross-sectional study among women in China. *Int Arch Occup Environ Health* 90(4): 349-356.
- Madureira J, Camelo A, Silva AI, et al. (2020). The importance of socioeconomic position in smoking, cessation and environmental tobacco smoke exposure during pregnancy. *Sci Rep* 10(1): 15584-15584.
- McDonald VM, Hiles SA, Jones KA, et al. (2018). Health-related quality of life burden in severe asthma. *Med J Aust* 209(S2): S28-s33.

- Milcarz M, Polanska K, Bak-Romaniszyn L, et al. (2018). Tobacco Health Risk Awareness among Socially Disadvantaged People-A Crucial Tool for Smoking Cessation. *Int J Environ Res Public Health* 15(10): 2244.
- Morales E, Strachan D, Asher I, et al. (2019). Combined impact of healthy lifestyle factors on risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in school children: ISAAC phase III. *Thorax* 74(6): 531-538.
- Morkve Knudsen T, Rezwan FI, Jiang Y, et al. (2018). Transgenerational and intergenerational epigenetic inheritance in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 142(3): 765-772.
- Nurmagambetov T, Khavjou O, Murphy L, et al. (2017). State-level medical and absenteeism cost of asthma in the United States. *J Asthma* 54(4): 357-370.
- Nurmagambetov T, Kuwahara R und Garbe P (2018). The Economic Burden of Asthma in the United States, 2008-2013. *Ann Am Thorac Soc* 15(3): 348-356.
- O'Mara-Eves A, Brunton G, Oliver S, et al. (2015). The effectiveness of community engagement in public health interventions for disadvantaged groups: a meta-analysis. *BMC Public Health* 15(1): 129.
- Papaoiannou AI, Kostikas K, Zervas E, et al. (2015). Control of asthma in real life: still a valuable goal? *Eur Respir Rev* 24(136): 361-369.
- Petersen M, Schwab J, Gruber S, et al. (2014). Targeted Maximum Likelihood Estimation for Dynamic and Static Longitudinal Marginal Structural Working Models. *J Causal Inference* 2(2): 147-185.
- Price D, Brusselle G, Roche N, et al. (2015). Real-world research and its importance in respiratory medicine. *Breathe (Sheff)* 11(1): 26-38.
- Radon K, Huemmer S, Dressel H, et al. (2006). Do respiratory symptoms predict job choices in teenagers? *Eur Respir J* 27(4): 774-778.
- Radon K, Nowak D, Vogelberg C, et al. (2016). Career Advice for Young Allergy Patients. *Dtsch Arztebl Int* 113(31-32): 519-524.
- Radon K, Riu E, Dressel H, et al. (2006). Adolescents' jobs and the course of dermatitis symptoms throughout puberty. *Scand J Work Environ Health* 32(2): 132-137.
- Rava M, Smit LA und Nadif R (2015). Gene-environment interactions in the study of asthma in the postgenomewide association studies era. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 15(1): 70-78.
- Remen T, Acouetey DS, Paris C, et al. (2013). Early incidence of occupational asthma is not accelerated by atopy in the bakery/pastry and hairdressing sectors. *Int J Tuberc Lung Dis* 17(7): 973-981.
- Robins JM, Hernan MA und Brumback B (2000). Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology* 11(5): 550-560.
- Rosen LJ, Myers V, Hovell M, et al. (2014). Meta-analysis of parental protection of children from tobacco smoke exposure. *Pediatrics* 133(4): 698-714.
- Rosen LJ, Myers V, Winickoff JP, et al. (2015). Effectiveness of Interventions to Reduce Tobacco Smoke Pollution in Homes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 12(12): 16043-16059.
- Rowa-Dewar N, Lumsdaine C und Amos A (2015). Protecting children from smoke exposure in disadvantaged homes. *Nicotine Tob Res* 17(4): 496-501.
- Schulz P und Schlotz W (1999). Trierer Inventar zur Erfassung von chronischem Streß (TICS): Skalenkonstruktion, teststatistische Überprüfung und Validierung der Skala Arbeitsüberlastung. *Diagnostica* 45(1): 8-19.

- Soriano JB, Kendrick PJ, Paulson KR, et al. (2020). Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *2017 Lancet Respir Med* 8(6): 585-596.
- Statistisches Bundesamt (2021). Krankheitskosten: Deutschland, Jahre, Krankheitsdiagnosen (ICD-10). <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=23631-0001&sachmerkmal=ICD10Y&sachschluessel=ICD10-J00-J99,ICD10-J00-J06,ICDo10-J09-J18,ICD10-J10-J11,ICD10-J20-J22,ICD10-J40-J47,ICD10-J45-J46#abreadcrumb>. Zuletzt abgerufen am 09.04.2021
- Steppuhn H, Kuhnert R und Scheidt-Nave C (2017). 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2(3): 36–45.
- Stubbs MA, Clark VL und McDonald VM (2019). Living well with severe asthma. *Breathe (Sheff)* 15(2): e40-e49.
- Taponen S, Lehtimäki L, Karvala K, et al. (2018). Employment status and changes in working career in relation to asthma: a cross-sectional survey. *J Occup Med Toxicol* 13: 8-8.
- Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, et al. (2008). Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest* 134(3 Suppl): 1s-41s.
- Tarlo SM und Lemiere C (2014). Occupational asthma. *N Engl J Med* 370(7): 640-649.
- Tiotiu AI, Novakova S, Labor M, et al. (2020). Progress in Occupational Asthma. *Int J Environ Res Public Health* 17(12): 4553.
- Torén K und Blanc PD (2009). Asthma caused by occupational exposures is common - a systematic analysis of estimates of the population-attributable fraction. *BMC Pulm Med* 9: 7.
- Vandenplas O, Alpaos V, Evrard G, et al. (2013). Asthma related to cleaning agents: a clinical insight. *BMJ Open* 3(9): e003568.
- Vercelli D (2018). Are we what our mothers made us? Lessons from epigenetics. *J Allergy Clin Immunol* 141(2): 525-526.
- von Mutius E (2009). Gene-environment interactions in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 123(1): 3-11; quiz 12-13.
- Walters GI, Burge PS, Moore VC, et al. (2018). Cleaning agent occupational asthma in the West Midlands, UK: 2000-16. *Occup Med (Lond)* 16;68(8):530-536
- Warren JR und White BM (2018). Rationale, Design and Methods of "Set the Rules": A Tailored Peer-to-Peer Health Information Intervention. *Int J Environ Res Public Health* 15(11): 2391.
- Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, et al. (2004). Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 24(3): 406-412.
- Weinmann T, Forster F, von Mutius E, et al. (2019). Association Between Occupational Exposure to Disinfectants and Asthma in Young Adults Working in Cleaning or Health Services - Results From A Cross-Sectional Analysis in Germany. *J Occup Environ Med* 61(9):754-759.
- Zheng G, Filippelli GM und Salamova A (2020). Increased Indoor Exposure to Commonly Used Disinfectants during the COVID-19 Pandemic. *Environ Sci Technol Lett* 7(10): 760-765.
- Zock JP, Plana E, Jarvis D, et al. (2007). The use of household cleaning sprays and adult asthma: an international longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med* 176(8): 735-741.

7. Originalarbeiten in der Habilitationsschrift

1. **Weinmann T**, Gerlich J, Heinrich S, et al. Association of household cleaning agents and disinfectants with asthma in young German adults. *Occupational and Environmental Medicine*. 2017 Sep;74(9):684-690.
2. **Weinmann T**, Forster F, von Mutius E, et al. Association between occupational exposure to disinfectants and asthma in young adults working in cleaning or health services – results from a cross-sectional analysis in Germany. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2019 Sep;61(9):754-759.
3. Forster F, **Weinmann T**, Gerlich J, et al. Work-related stress and incident asthma and rhinitis: results from the SOLAR study. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2019 Jul;92(5):673-681.
4. Veit C, Herrera R, Weinmayr G, Genuneit J, Windstetter D, Vogelberg C, von Mutius E, Nowak D, Radon K, Gerlich J, **Weinmann T**. Long-term effects of asthma medication on asthma symptoms: an application of the targeted maximum likelihood estimation. *BMC Medical Research Methodology*. 2020 Dec 16;20(1):307.
5. **Weinmann T**, Radon K, Sukalla F, et al. Developing an Awareness Campaign to Reduce Second Hand Smoke Among Disadvantaged Families-A Participatory M-Health Approach. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018 Sep 6;15(9).
6. Forster F, Kreißl S, Wengenroth L, Vogelberg C, von Mutius E, Schaub S, Nowak D, **Weinmann T**, Radon K, Gerlich J. Third follow-up of the Study on Occupational Allergy Risks (SOLAR III) in Germany: Design, methods, and initial data analysis. *Frontiers in Public Health*. 2021 Mar 4; 9:591717.
7. **Weinmann T**, Gerlich J, Heinrich S, et al. Establishing a birth cohort to investigate the course and aetiology of asthma and allergies across three generations - rationale, design, and methods of the ACROSSOLAR study. *BMC Public Health*. 2015 Dec 4;15(1):1210.