

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie  
(Direktor: Prof. Dr. M. Schrappe)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität Kiel

---

EINFLUSS VON SCHWER VERLAUFENDEN  
RHINOVIRUSINFEKTIONEN DER UNTEREN ATEMWEGE VOR  
DEM 3. LEBENSJAHR AUF HÄUFIGKEIT VON  
RESPIRATORISCHEN SYMPTOMEN, LUNGENFUNKTION  
UND SENSIBILISIERUNGSMUSTER IM SCHULALTER

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät der  
Christian-Albrechts-Universität Kiel

vorgelegt von  
JULIA AUGUST  
geb. Kiener  
aus Achim

Kiel 2015

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Tobias Ankermann, Klinik für Allgemein  
Pädiatrie  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Ivo Leuschner, Institut für Pathologie  
Tag der mündlichen Prüfung: 14.06.2017  
Zum Druck genehmigt, Kiel, den 23.03.2017

gez.: Prof. Dr. Johann Roider  
Vorsitzender des Ausschusses

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Abstrakt.....</b>	<b>3</b>
1.1. Einleitung .....	3
1.2. Methoden.....	3
1.3. Ergebnisse .....	3
1.4. Zusammenfassung.....	3
<b>2. Einleitung.....</b>	<b>4</b>
2.1. Einführung und Definitionen .....	4
2.1.1. Asthma bronchiale.....	4
2.1.2. Virale Atemwegsinfektionen im Kindesalter.....	5
2.1.3. Bedeutung von Atemwegsinfektionen für die Asthmaentstehung.....	6
2.1.4. Rhinoviren.....	8
2.1.5. Atopie.....	9
2.1.6. Die besondere Rolle von Rhinovirusinfektionen bei Atopikern .....	10
2.1.7. Immunologische Besonderheiten von Rhinovirusinfektionen .....	14
2.2. Fragestellung und Zielsetzung .....	15
<b>3. Material und Methoden.....</b>	<b>16</b>
3.1. Geräte und Materialien.....	16
3.2. Studienpopulation.....	16
3.2.1. Fallgruppe.....	16
3.2.2. Kontrollgruppe .....	17
3.3. Methoden.....	17
3.3.1. Untersuchungsgang .....	17
3.3.2. Multiplex-PCR-Analyse.....	19
3.3.3. Serologische Analyse spezifischer IgE-Antikörper und des Gesamt-IgE-Spiegels.....	20
3.4. Lungenfunktionstestung.....	21
3.5. Fragebogen zur Anamnese allergischer Erkrankungen.....	22
3.6. Statistik.....	22
3.7. Ethikkommission.....	22
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>23</b>
4.1. Patientenkollektiv.....	23
4.2. Lungenfunktion .....	26
4.3. Respiratorische Symptome und Zeichen.....	29

4.4.	Atopische Prädisposition/ Sensibilisierung.....	35
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>40</b>
5.1.	Einleitung .....	40
5.2.	Limitation der Studie.....	40
5.3.	Hauptresultate.....	41
5.3.1.	Lungenfunktion .....	41
5.3.2.	Atopieprädisposition und Sensibilisierung.....	43
5.3.3.	Atemwegsinfekte und respiratorische Symptome.....	44
5.3.4.	Worin könnte eine mögliche Prädisposition bestehen?.....	45
5.4.	Ausblick .....	49
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>51</b>
6.1.	Hintergrund .....	51
6.2.	Ziel .....	51
6.3.	Methoden.....	51
6.4.	Ergebnisse .....	52
6.5.	Schlussfolgerung .....	52
<b>7.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>53</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>54</b>
<b>9.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>58</b>
<b>10.</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>59</b>
<b>11.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>60</b>
11.1.	Ethikvotum .....	60
11.2.	Fragebogen .....	61
11.3.	Danksagung.....	71
11.4.	Erklärung.....	72
11.5.	Lebenslauf .....	73
11.6.	Veröffentlichungen.....	75

# **1. Abstrakt**

## **1.1. Einleitung**

Kohortenstudien zeigen, dass akute schwere Infektionen der unteren Atemwege (ARI) im Säuglings- und Kleinkindalter einem Asthma und chronischen Atemwegssymptomen bei Risikokindern vorausgehen. Die vorliegende Untersuchung sollte klären, ob sich Kinder mit ARI durch Rhinoviren (RV) bis zum Schulalter im Hinblick auf Phänotyp, Sensibilisierungsmuster und Lungenfunktion von Kindern mit ARI durch andere Viren unterscheiden.

## **1.2. Methoden**

33 Kinder mit ARI mit Nachweis von RV-Nukleinsäuren (RVGr) aus Nasopharyngealsekret, Alter bei Erstinfektion (Median, Spannweite): 1 Jahr (0-10), Alter bei Nachuntersuchung: 7 Jahre (3-14); Kontrollgruppe (KoGr) mit ARI durch andere Viren (n=24, Alter 2,5 Jahre (0-9), Alter bei Nachuntersuchung 9 Jahre (5-14)) wurden im Mittel 5,5 bzw. 6,5 Jahre nach Erstinfektion mittels klinischer Untersuchung, standardisiertem Fragebogen zur Bestimmung der Häufigkeit und Schwere von Atemwegsbeschwerden, Spirometrie sowie Bestimmung des Gesamt-IgE-Spiegels und spezifischer IgE-Antikörper (sx1, fx5) untersucht. Der Nachweis von Virusnukleinsäuren erfolgte durch mPCR (neben RV wurden 17 Erreger untersucht).

## **1.3. Ergebnisse**

In der RVGr traten häufiger respiratorische Symptome mit Obstruktion der Atemwege (26 vs. 7 Ereignisse), Therapiebedarf (27 vs. 12 Patienten) und Hospitalisierungen (22 vs. 4 Hospitalisierungen) auf. Die Spirometrie zeigte keine Unterschiede. Das Gesamt-IgE war in RVGr nicht signifikant höher ( $293 \pm 100$  vs.  $120 \pm 53$  ku/l), das spezifische Sensibilisierungsmuster war nicht unterschiedlich.

## **1.4. Zusammenfassung**

Kinder, die vor dem 3. Lj. ARI mit RV erlitten haben, leiden im Verlauf unter häufigeren und schwereren respiratorischen Symptomen. Sie entwickeln nicht häufiger spezifische IgE-Antikörper, und unterscheiden sich nicht im Hinblick auf die Lungenfunktion von Kindern mit ARI durch andere Viren.

## **2. Einleitung**

Untere Atemwegsinfektionen mit obstruktiver Ventilationsstörung sind eine häufige Erkrankung bei Säuglingen und Kleinkindern [1]. Sie stellen in diesem Alter einen der häufigsten Gründe für stationäre Krankenhausaufenthalte dar [1] und sind in der Mehrzahl der Fälle viral bedingt [1]. Der Einfluss von akuten obstruktiv verlaufenden Infektionen der unteren Atemwege im Säuglings- und Kleinkindalter auf die spätere Ausbildung von chronischen Atemwegssymptomen und einer chronischen Lungenerkrankung, wie zum Beispiel dem Asthma bronchiale, wird kontrovers diskutiert [1]. Auch die Frage, was Kinder für schwer verlaufende virale Atemwegsinfektionen prädisponiert, wird intensiv diskutiert [1] und birgt eine Reihe verschiedener Aspekte und Forschungsfelder.

### **2.1. Einführung und Definitionen**

#### **2.1.1. Asthma bronchiale**

Asthma bronchiale ist definiert als eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege. Es entwickelt sich auf dem Boden einer chronischen Entzündung eine bronchiale Hyperreagibilität auf verschiedene spezifische (Allergene, Erreger u.a.) und unspezifische (inhalative Noxen, körperliche Belastung u.a.) Auslöser und eine reversible Obstruktion der Atemwege. Reversibel bedeutet in diesem Zusammenhang, dass es nach Inhalation eines Bronchodilatators zu einer Verbesserung der obstruktiven Ventilationsstörung kommt. Asthma bronchiale stellt in Mitteleuropa die häufigste chronische Erkrankung von Kindern dar, wobei sich erste Symptome in rund 80 % der Fälle bis zum Beginn des ersten Schuljahres der Kinder zeigen [2, 3]. Knapp die Hälfte der Kinder zeigt Symptome bereits während des ersten Lebensjahres. Typische Symptome sind eine vor allem expiratorische anfallsartig auftretende Dyspnoe mit Giemen und Pfeiffen sowie Husten. Pathophysiologisch kommt es zu einer Strömungsbehinderung, die durch eine Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur, durch Schwellung und entzündliche Infiltration der Schleimhaut sowie durch eine Hypersekretion von Schleim, die zu einer Verringerung des Durchmessers der Atemwege mit konsekutiver Erhöhung des Gesamtwiderstandes führt. Im Verlauf kann es zu einer chronischen Entzündungsreaktion und Fibroproliferation, die durch Allergenkontakt und Infekte aufrechterhalten wird. Diese Kombination aus Regenerations- und

Proliferationsprozessen kann irreversible Schäden des Bronchialepithels nach sich ziehen. Unterschieden werden ein exogen-allergisches Asthma, dessen Symptome durch IgE-Antikörper vermittelt werden, sowie ein endogenes Asthma, meist ausgelöst durch Virusinfekte der Atemwege. Die häufigste Form ist jedoch eine Mischform [3]. So zeigt zwar der Großteil der Asthmatiker eine Atopieprädisposition, nur ein kleiner Teil aller Atopiker entwickelt aber ein Asthma bronchiale [4]. Dies legt die Vermutung nahe, dass neben der Atopiedisposition weitere Faktoren bei der Asthmaentstehung eine Rolle spielen. Einer dieser Faktoren könnten Virusinfektionen der Atemwege sein.

### **2.1.2. Virale Atemwegsinfektionen im Kindesalter**

Infektionen der Atemwege sind bei Säuglingen und Kleinkindern die führende Ursache akuter Erkrankungen [5, 6]. Akute Atemwegsinfekte sind überwiegend viral bedingt. Säuglinge und Kleinkinder sind hierfür besonders empfänglich [5]. Bedingt auch durch das bei Kindern höhere Atemminutenvolumen pro Kilogramm Körpergewicht, wird das Kind mit einer relativ größeren Anzahl von Viren pro Kilogramm Körpergewicht konfrontiert. In diesem Alter handelt es sich dabei meist um Erstinfektionen und das spezifische Immunsystem ist zu diesem Zeitpunkt noch nicht voll entwickelt [6].

Akute Atemwegsinfektionen können sowohl die oberen als auch die unteren Atemwege betreffen. Zu den oberen Atemwegsinfektionen werden Rhinitis, Sinusitis, Pharyngitis, Laryngitis und auch die Otitis media gezählt [6]. Die unteren Atemwegsinfektionen umfassen die Tracheitis, Bronchitis, Bronchiolitis und die Pneumonie [6].

Die häufigsten nicht kolonisierenden Erreger *unterer* Atemwegsinfekte bei Kindern vor dem sechsten Lebensjahr sind [7]:

- Rhinoviren
- Respiratory-Syncytial-Virus
- Adenoviren
- Humanes Metapneumovirus
- Influenza-A-Viren
- Enteroviren
- Influenza-B-Viren
- Parainfluenza-Viren 1-3
- Bocaviren [7]

Kinder erleiden die meisten Atemwegsinfektionen pro Jahr während der ersten drei Lebensjahre. In der deutschen MAS-Kohorte sind im ersten Lebensjahr mehr als acht Atemwegsinfekte pro Jahr bei gesunden Kindern beobachtet worden [6]. Danach nimmt die

Inzidenz der Infekte bis zum Schulalter ab und erreicht dort in etwa die Inzidenz Erwachsener (2/Jahr) [6]. Die meisten Infektionen treten während der kalten Jahreszeit zwischen Oktober und März auf, wobei der Höhepunkt der Inzidenz im Dezember liegt [5, 6]. Bei Kindern bis zum siebten Lebensjahr dauert eine Atemwegsinfektion im Durchschnitt knapp zwei Wochen [6]. Besonders in der kalten Jahreszeit bestehen jedoch lange Krankheitsepisoden und häufige Reinfektionen, vor allem bei Kindern, die in Gemeinschaftseinrichtungen betreut werden [5, 6]. Säuglinge und Kleinkinder weisen anatomische und physiologische Besonderheiten der Atemwege auf, die bei entzündlichen Schwellungen der Schleimhaut zu einem disproportional großen Anstieg des gesamten Atemwegswiderstandes führen. So kann es bei Infekten der unteren Atemwege und einer resultierenden Schleimhautschwellung zu erheblichen Ventilationsstörungen mit Obstruktion und funktioneller Restriktion kommen. Zusätzlich verfügen die Bronchien im Kindesalter über relativ mehr Schleimdrüsen, sodass es bei einer Entzündung der Atemwege zu einer erhöhten Sekretion und Obstruktion kommen kann [8]. Insgesamt ist das klinische Bild akuter Atemwegsinfektionen bei Säuglingen und Kleinkindern somit sehr variabel und reicht von allgemeinen Erkältungskrankheiten mit Rhinitis und/oder Pharyngitis bis hin zu Bronchitis, Bronchiolitis und Pneumonie mit unter Umständen lebensbedrohlichen obstruktiven Ventilationsstörungen [5].

### **2.1.3. Bedeutung von Atemwegsinfektionen für die Asthmaentstehung**

Seit vielen Jahren schon werden Virusinfektionen der Atemwege als auslösende Faktoren für die Ausbildung von chronischen Lungenerkrankungen, wie zum Beispiel dem Asthma bronchiale, diskutiert und die Häufung von Virusinfektionen bei Atopikern gegenüber Nicht-Atopikern beschrieben [9, 10]. Die Frage, ob Virusinfektionen Ursache chronischer Lungenerkrankungen sind, wird kontrovers diskutiert [11]. Vor allem Virusinfektionen der Atemwege mit obstruktiver Ventilationsstörung bei Säuglingen und Kleinkindern gelten als ein Risikofaktor für die Ausbildung einer späteren chronischen Lungenerkrankung [11]. Am besten untersucht ist in diesem Zusammenhang die Assoziation zwischen viralen Atemwegsinfekten und einem späteren Asthma bronchiale. Dieses manifestiert sich typischerweise im Kindesalter. Aktuelle Studien untersuchten Kohorten nur bis zum Adoleszentenalter, sodass zum heutigen Zeitpunkt keine validen Aussagen zur Entwicklung chronischer Lungenerkrankungen im Erwachsenenalter gemacht werden können. Auch die vorliegende Untersuchung bezieht sich Folgenden vor allem auf die Asthmaentstehung.

Nahezu alle Kinder erleiden während der ersten Lebensjahre virale Atemwegsinfektionen. Bei etwa der Hälfte aller Kinder sind hierbei die unteren Atemwege mit resultierender



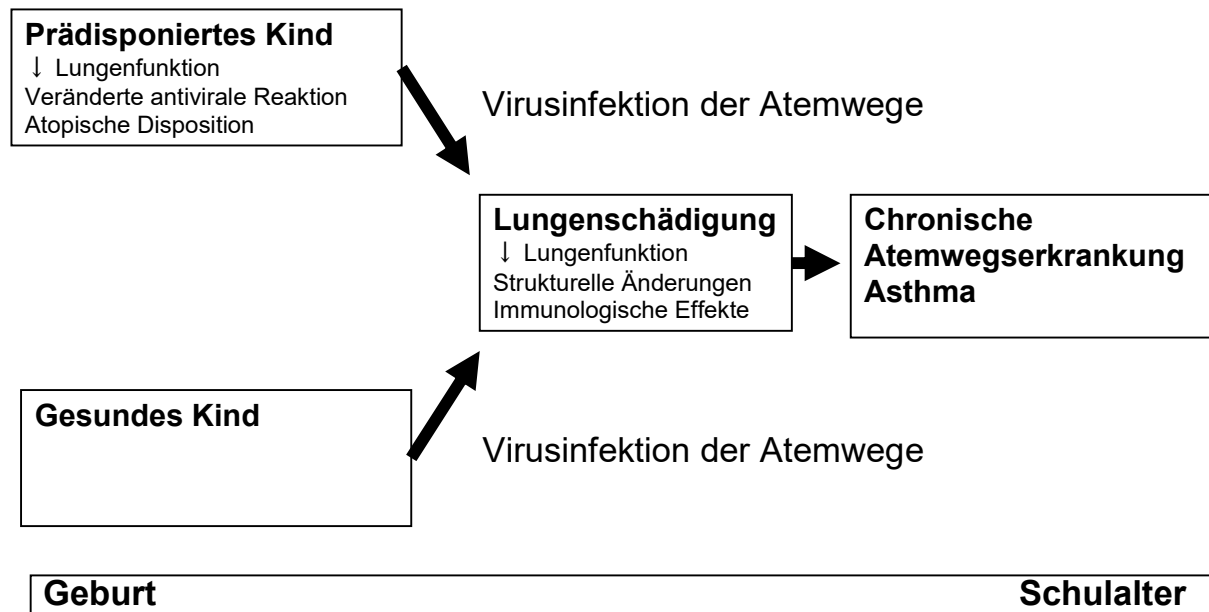
obstruktiver Ventilationsstörung betroffen. Die meisten dieser Kinder erleiden mindestens eine dieser Episoden vor ihrer Einschulung [12, 13].

Aufgrund neuer Erkenntnisse wird vermutet, dass eine veränderte Immunantwort während akuter Virusinfektionen prädisponierend wirkt für obstruktiv verlaufende Ventilationsstörungen und dass Infektionen mit Rhinoviren ein Risikofaktor für wiederkehrende obstruktiv verlaufende Ventilationsstörungen sind [1, 14, 15]. Dies trifft auch für Schulkinder mit wiederkehrenden Asthmaexazerbationen zu: Kinder, die im späteren Verlauf ein Asthma entwickeln, zeigen zuvor meist wiederkehrende Episoden mit obstruktiven Ventilationsstörungen, Husten und Atemnot, sogenannte „*persistent wheezers*“, im Gegensatz zu den „*transient wheezers*“, die nach dem dritten Lebensjahr keine weiteren unteren Atemwegserkrankungen mit obstruktiver Ventilationsstörung erleiden [1, 14, 15].

In einer prospektiven Untersuchungsreihe konnten Risikofaktoren für die Entwicklung obstruktiver Ventilationsstörungen herausgestellt werden: Hierzu zählen zum einen das Zusammenleben mit älteren Geschwister und die Betreuung in Kindertagesstätten sowie Zigarettenrauchen in der Umgebung der Kinder, Stillen hingegen zeigte in einzelnen Untersuchungen einen schützenden Effekt [12, 13]. Es gibt Hinweise darauf, dass der Zeitpunkt und die Schwere der Atemwegsinfektion wichtig sind. So sind virale untere Atemwegsinfektionen während des ersten Lebensjahres ein signifikanter Risikofaktor für rezidivierende untere Atemwegsinfekte mit obstruktiver Ventilationsstörung im Alter von drei Jahren [13]. Kinder, die wegen Rhinovirusinduzierter obstruktiver Ventilationsstörungen während der ersten zwei Lebensjahre in stationärer Behandlung waren, haben im Vergleich zu Kindern mit Infektionen durch andere Viren ein vierfach erhöhtes Risiko, ein Asthma zu entwickeln [12].

Symptome wie Husten, Giemen, Pfeiffen und Tachypnoe bei Virusinfektionen finden sich auch bei akuten Asthmaexazerbationen [11, 16]. Es konnte gezeigt werden, dass knapp die Hälfte der Kinder mit wiederkehrenden virusinduzierten unteren Atemwegsinfektionen langfristig ein Asthma entwickelt [11]. Daraus leitet sich die Hypothese ab, dass frühe Virusinfektionen die Atemwege schädigen und so ein Asthma die Folge ist [11]. Vor allem im Alter von zwei bis drei Jahren kann der Prozess der postnatalen Lungenreifung durch Virusinfektion gestört werden, da diese Zeit eine besonders sensible Phase der Lungenentwicklung darstellt [11]. Wie Abbildung 1 verdeutlicht, stellt sich die Frage, ob die frühe Virusinfektion mit ihrer nachfolgenden Immunreaktion ausreicht, die Atemwege nicht prädisponierter Kinder zu schädigen, oder ob dies nur bei prädisponierten Kindern der Fall ist: Es besteht die Möglichkeit, dass wiederkehrende virusinduzierte untere

Atemwegserkrankungen eine bei den betroffenen Kindern schon bestehende Anlage zur Ausbildung eines Asthmas offenbaren, basierend zum Beispiel auf einer eingeschränkten Lungenfunktion oder einer inadäquaten Immunantwort, möglicherweise im Rahmen einer atopischen Disposition [11].



modifiziert nach Sly PD et al. (2008) Lancet 372: 1100-1106 und Gern GE (2008) Pediatr Inf Dis J 27:S97-S103. Holgate ST et al. (2010) Clin Science 118: 439-450.

**Abbildung 1: Beziehung zwischen viraler Atemwegsinfektion und chronischer Lungenerkrankung/Asthma**

Insgesamt wird in der Diskussion um die Bedeutung von Virusinfektionen für die Asthmaentstehung vor allem Respiratory Syncytial (RS)- und Rhinoviren eine zentrale Rolle zugeschrieben [11, 12, 17, 18].

Lange galt das RS-Virus als das häufigste Virus, welches obstruktive Ventilationsstörungen bei Kindern hervorruft. Durch die Entwicklung neuer Nachweismethoden mittels PCR wurde auch die Bedeutung anderer Viren - vornehmlich die von Rhinoviren - neu definiert [5, 18]. Insbesondere Rhinovirusinfektionen im Säuglings- und Kleinkindalter wurden in Studien als Ursache akuter Erkrankungen der unteren Atemwege und als Faktor bei der Ausbildung von chronischen Atemwegserkrankungen beleuchtet [11-13, 16-20].

#### 2.1.4. Rhinoviren

Rhinoviren sind schon lange als häufigste Ursache von Erkältungskrankheiten bekannt. Sie sind verantwortlich für den Großteil oberer Atemwegsinfektionen in allen Altersklassen. Klassische Symptome sind Rhinorrhoe, Halsschmerzen, behinderte Nasenatmung, Niesen,

Husten und Kopfschmerz. Zudem werden sie häufig bei Asthmaexazerbationen gefunden [18] und auch bei Kindern ohne Symptome können sie häufig in nasalen Proben nachgewiesen werden [11]. Humane Rhinoviren sind Enteroviren aus der Familie der Picorna-Viren. Heute sind über 100 verschiedene Serotypen bekannt. Sie werden klassischerweise in die beiden Gruppen A und B unterteilt. Durch neue Nachweismethoden wurde auch eine dritte Gruppe vom Typ C beschrieben [19], die besonders häufig bei hospitalisierten Kindern mit Atemwegsinfektionen und Asthmaexazerbationen gefunden wird [12]. Vor allem da die ideale Temperatur für die Replikation der Viren 33-35° C beträgt, ging man lange Zeit davon aus, dass Rhinovirusinfektionen auf die oberen Atemwege beschränkt seien [11, 12]. Dank neuer molekularbiologischer Nachweismethoden werden Rhinoviren heute aber auch als Ursache von Infektionen der tiefen Atemwege und virusinduzierter obstruktiver Ventilationsstörungen identifiziert [12, 18, 21]. Rhinoviren weisen eine hohe genetische Diversität auf. Infektionen treten zwar ganzjährig auf, haben jedoch Spitzen während der nasskalten Jahreszeit und nach den Sommerferien („Septemberepidemie“) [22]. Rhinovirusinfektionen werden vor allem außerhalb der Saison von RS-Virusinfektionen im Winter und bei Kindern, die älter als drei Jahre alt sind, gefunden [18]. Manche Kinder sind völlig symptomlos sind, andere sind so krank, dass sie wegen der Atemwegssymptomatik stationär aufgenommen werden müssen. Deshalb wird angenommen, dass Wirtsfaktoren eine Rolle bei der Ausbildung besonders schwerer Infektionen spielen. Hochrisikogruppen für schwere Rhinovirusinfektionen der unteren Atemwege stellen vor allem Säuglinge und Kleinkinder mit chronischer Lungenerkrankung, wie zum Beispiel Bronchopulmonaler Dysplasie, Atopie, Asthma bronchiale oder Cystischer Fibrose, dar [5]. In einem Drittel der Fälle liegen Koinfektionen vor, die besonders schwerere Symptome nach sich ziehen [5]. Möglich ist auch, dass besonders virulente Erreger in besonders anfälligen Individuen schwere Infektionen hervorrufen, so wie dies für den Typ C der Rhinoviren beobachtet wird [12].

### **2.1.5. Atopie**

Unter Atopie wird die genetische Disposition für die Ausbildung einer IgE-vermittelten allergischen Erkrankung (Typ 1 nach Coombs und Gell) verstanden. [23-25]. Klinische Manifestationen der Atopie sind die atopische Dermatitis, allergische Rhinokonjunktivitis, das allergische Asthma bronchiale sowie Nahrungsmittelallergien.

In den Industriestaaten stieg die Prävalenz von atopischen Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten stark an, sodass neben einer genetischen Komponente auch Umweltfaktoren und epigenetische Faktoren für ihre Entstehung diskutiert werden [26].

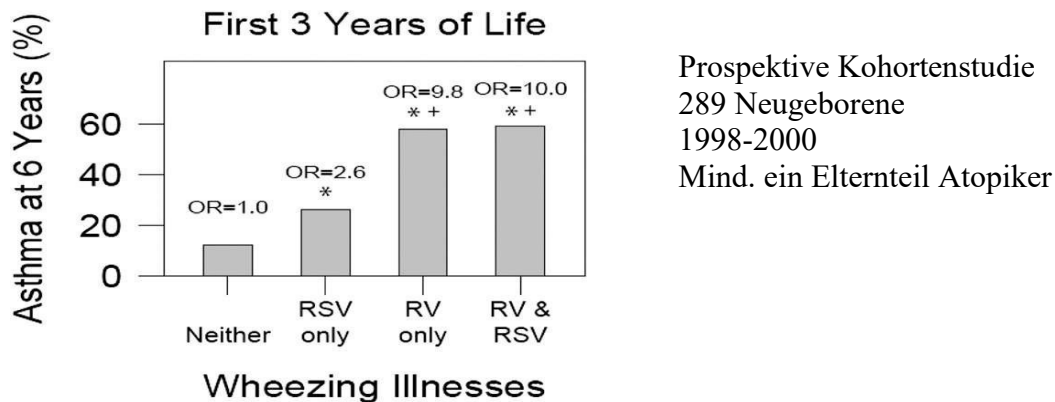
### **2.1.6. Die besondere Rolle von Rhinovirusinfektionen bei Atopikern**

Im Zusammenhang mit Rhinovirusinfektionen stehende stationäre Aufnahmen von Kindern wurden besonders häufig bei Säuglingen und Kindern mit Atopie beobachtet [11]. Atopie, insbesondere eine Sensibilisierung auf inhalative Antigene, ist ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Asthma bronchiale [12]. Die allergische Sensibilisierung ist in früher Kindheit selten, die Prävalenz des Nachweises spezifischer IgE-Antikörper und positiver Haut-Prickteste steigt mit dem Lebensalter [27]. Virale Atemwegsinfektionen sind während dieser Phase ein sehr häufiges Phänomen [12]. Eine spezifische IgE-Sensibilisierung, vor allem auf inhalative Antigene, wurde in Studien im Zusammenhang mit Rhinovirusinduzierten unteren Atemwegsinfektionen nachgewiesen [28], nicht jedoch im Zusammenhang mit anderen Viren [28]. Die Inzidenz Rhinovirusinduzierter unterer Atemwegsinfektionen steigt mit zunehmendem Alter an [28], wie auch die Inzidenz und Prävalenz der Sensibilisierungen auf inhalative Allergene [27, 28].

In der Childhood-Origins-of-Asthma (COAST)-Studie konnte gezeigt werden, dass obstruktiv verlaufende durch Rhinovirusinfektionen verursachte Ventilationsstörungen vor dem dritten Lebensjahr mit einem Asthma bronchiale im Alter von sechs Jahren assoziiert sind [16]. Die COAST-Studie ist eine amerikanische Kohortenstudie, die in Wisconsin zwischen 1998 und 2000 an 289 Kindern, von denen jeweils mindestens ein Elternteil Atopiker war, durchgeführt wurde. Sie hat den Zusammenhang von obstruktiv verlaufenden Ventilationsstörungen und der späteren Asthmaentstehung an einer Population von Kindern mit atopischer Prädisposition untersucht. Dieser Zusammenhang wird in Abbildung 2 verdeutlicht. Auch die Childhood-Asthma (CAS)-Studie, untersuchte in Perth (Australien) eine solche Risikopopulation von 198 Kindern mit atopischer Prädisposition. In beiden Studien wurden die Kinder von Geburt an verfolgt und in regelmäßigen Abständen untersucht, das Sensibilisierungsmuster bestimmt sowie bei einem vorliegenden Atemwegsinfekt ein Erregernachweis durchgeführt. In beiden Studien waren rhinovirusinduzierte Ventilationsstörungen der unteren Atemwege vor dem dritten Lebensjahr mit einem Asthma im weiteren Verlauf assoziiert [1, 16, 29]. Die Wahrscheinlichkeit, im Alter von sechs Jahren ein Asthma zu entwickeln, ist bei Kindern, die in den ersten drei Lebensjahren Rhinovirusinfektionen der Atemwege erleiden und *zusätzlich*

ein hohes Risikoprofil bezüglich einer Allergie- und Asthmaprädiposition aufweisen, signifikant erhöht [11, 16, 17, 30]. Auch in anderen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Säuglinge und Kleinkinder mit atopischer Prädiposition besonders anfällig für obstruktiv verlaufende rhinovirusinduzierte Ventilationsstörungen sind [1, 17, 20]. In der Tennessee-Children's-Respiratory-Initiative fanden sich durch Rhinoviren verursachte obstruktive Ventilationsstörungen außerdem häufiger in Familien mit einer bestehenden Asthmabelastung [31].

Wie in Abbildung 2 dargestellt, wurde diese Assoziation für untere durch RS-Viren verursachte Atemwegsinfekte weniger signifikant gefunden. Darüber hinaus zeigte sich kein additiver Effekt durch eine gleichzeitige Infektion mit Rhino- und RS-Viren [16, 18, 32].



Jackson DJ et al. (2008) AJRCCM 178: 667-672

**Abbildung 2: Frühe Rhinovirusinfektionen bei Risikokindern sind mit einer chronischen Lungenerkrankung im sechsten Lebensjahr assoziiert**

Im Vergleich zu RSV-Infektionen sind Kinder, die rhinovirusinduzierte untere Atemwegserkrankungen erleiden, älter und haben bereits Episoden mit obstruktiv verlaufenden Ventilationsstörungen erlitten. Zusätzlich haben sie häufiger ein höheres Atopierisiko oder zeigen bereits klinische Zeichen und Symptome [12]. So ist der Nachweis von Rhinoviren beispielsweise signifikant mit dem Vorliegen einer atopischen Dermatitis im Säuglingsalter assoziiert [18]. Bei Kindern mit rezidivierenden obstruktiven Ventilationsstörungen wurden zudem in Studien signifikant erhöhte Serum-IgE-Spiegel während akuter Infektionen der unteren Atemwege nachgewiesen. Eine damit einhergehende Prädiposition für eine durch Th2-Zellen dominierte Immunantwort während akuter Virusinfektionen, wie sie sonst bei Allergien gefunden wird, ist ein Risikofaktor für die spätere Asthmaentwicklung und kann schon zum Zeitpunkt einer ersten Infektion der tiefen Atemwege festgestellt werden [32]. Weiterhin sind bei Asthmatikern mit Exazerbationen

Rhinoviren mit in bis zu 90% der Fälle die häufigsten nachzuweisenden Erreger [29, 33]. Bei Asthmatikern ist das Risiko für Infekte der unteren Atemwege allgemein erhöht [34].

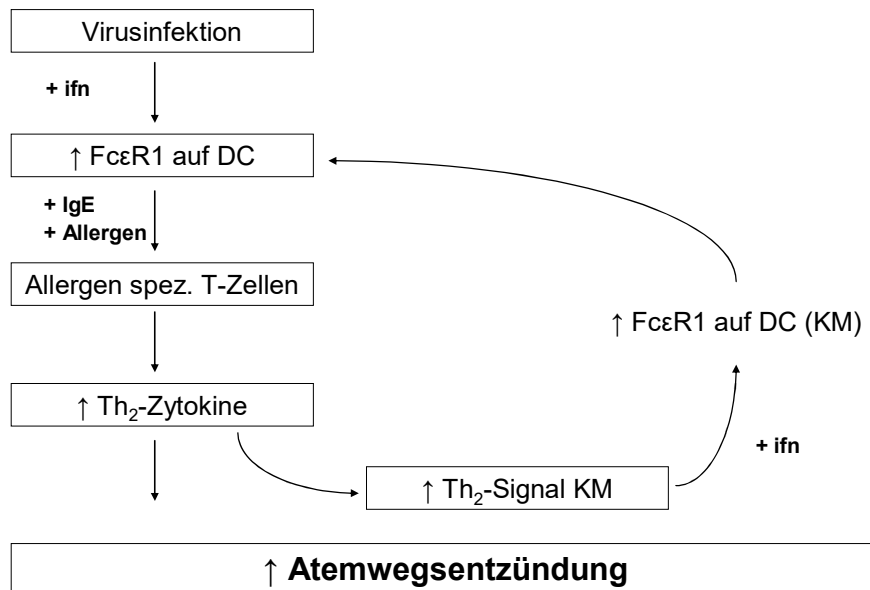
Es scheint ein Zusammenhang zwischen frühkindlichen obstruktiv verlaufenden Ventilationsstörungen und nachfolgendem Asthma zu bestehen, der auf eine angeborene oder sehr früh erworbene Empfänglich- beziehungsweise Empfindlichkeit für Rhinovirusinfektionen zurückzuführen ist, die möglicherweise in der Atopie besteht [20]:

Bei Atopikern liegt eine generalisierte von Typ-2-T-Helferzellen (Th2-Zellen) dominierte Immunantwort vor, die mit einer erhöhten Produktion von Th2-typischen Zytokinen, wie Interleukin-4, Interleukin-5 und Interleukin-13 einhergeht, und die nicht auf Allergene beschränkt ist, sondern auch bei der Antwort auf Antigene zu finden ist [35]. Zusätzlich liegt eine defiziente Reifung der Typ1-T-Helferzellen (Th1-Zellen) abhängigen Immunantwort mit einer konsekutiv erniedrigten Interferon-Produktion von peripheren mononukleären Zellen als Antwort auf Virusinfektionen vor. Diese erhöht sowohl die Wahrscheinlichkeit für eine atopische Sensibilisierung als auch für das Auftreten schwerer unterer Atemwegsinfekte [32, 36]. Eine defizitäre Interferon- $\gamma$ -Antwort im ersten Lebensjahr ist Studien zufolge ein Risikofaktor für wiederkehrende obstruktiv verlaufende virusinduzierte Ventilationsstörungen [32]. Demgegenüber ist eine Erhöhte Th1-Antwort in Sputumzellen mit mildereren Symptomen und einer schnelleren Viruselimination assoziiert. Infizierte bronchiale Epithelzellen produzieren normalerweise Interferon- $\gamma$  und Interferon- $\beta$  sowie proinflammatorische Zytokine, wie unter anderem Interleukin-8 [14]. Diese Th1-Interferone sorgen für die Apoptose infizierter bronchialer Epithelzellen, um die Virusreplikation einzudämmen. Asthmatiker aber haben eine defiziente Th1-Antwort und Interferon-Produktion. In Zellen, die aus bronchoalveolärer Lavage von Asthmatikern gewonnen sind, ist die Interferon- $\alpha$  und Interferon- $\beta$  Produktion vermindert [36] und die konsekutiv attenuierte Th1-Antwort trägt zur Viruspersistenz bei [35].

In *in vitro*-Studien konnte weiterhin eine Hochregulation des interzellulären Adhäsionsmoleküls 1 (ICAM-1), über welches Rhinoviren in die Wirtszelle eindringen, auf Epithelzellen der Atemwege durch Th-2 Zytokine gezeigt werden, sodass die Atopie die Empfänglichkeit für Rhinovirusinfektionen erhöht [21].

Ein weiterer interessanter Ansatz bei der Klärung der Frage, wie Virusinfektionen die Asthmaentstehung beeinflussen, ist die Induktion des hochaffinen IgE-Rezeptors (Fc $\epsilon$ R1) auf dendritischen Zellen (DC) [35, 37]. Abbildung 3 verdeutlicht den im Folgenden beschriebenen Zusammenhang. Es wurde gezeigt, dass Signale bei der angeborenen Immunantwort auf Virusinfektionen zu einem Ausschwemmen von dendritischen Zellen aus

dem Knochenmark (KM) ins Blut führen, die den hochaffinen IgE-Rezeptor tragen. Diese Zellen wandern anschließend in die entzündete Atemwegsschleimhaut und bieten einen potentiellen Mechanismus für die Rekrutierung von allergenspezifischen Th2-Zellen. Im Falle von Asthmaexazerbationen durch Rhinovirusinfektionen bei Kindern mit Atopie wurde gesehen, dass während der Entzündung Signale von der Lunge zum Knochenmark vermittelt werden, um Monozyten und dendritische Zellen zu rekrutieren. Diese sollen den schnellen Zellenumsatz im entzündeten Gewebe kompensieren. Diese Signale, zum Beispiel durch Chemokine und Zytokine vermittelt, beeinflussen auch die Reifung der myeloiden Zellen, bevor sie aus dem Knochenmark ausgeschwemmt werden. Jene sind daher optimal gereift und ausgestattet, um die notwendigen Signale zu vermitteln. Der vorrangige Marker, der während akuter Asthmaexazerbationen auf zirkulierenden dendritischen Zellen gefunden wird, ist der hochaffine IgE-Rezeptor. Seine Zahl nimmt im Verlauf der Entzündung exponentiell zu, was impliziert, dass die neu in der Lungenschleimhaut ankommenden dendritischen Zellen aus dem Knochenmark, vorher explizit mit diesem Rezeptor ausgestattet wurden. Eine hohe Expression des hochaffinen IgE-Rezeptors wurde bereits in Hautläsionen bei Patienten mit atopischer Dermatitis gefunden. Hierbei verstärken an den Rezeptor gebundene IgE-Antikörper das Prozessieren spezifischer Allergene, um diese Th2-Zellen präsentieren zu können. Es wird nun angenommen, dass im Falle des atopischen Asthmas ähnliche Mechanismen zu Grunde liegen, die allergenspezifische Th2-Zellen in das entzündete Gewebe der Atemwege locken. Der initiale Trigger könnte die durch das Virus ausgelöste lokale Produktion von Typ1-Interferonen sein, die die  $\gamma$ -Kette des hochaffinen IgE-Rezeptors auf dendritischen Zellen der Atemwege hochregulieren. Ergebnis ist eine Kaskade von Signalen, die lokal in den Atemwegen mittels Typ1-Interferonen initiiert wird und über einen positiven Rückkopplungsmechanismus aus Typ1-Interferon-Signalen und Th2-Zytokinen auf myeloische Vorläuferzellen im Knochenmark wirkt [35, 37]. Die erhöhte Expression des hochaffinen IgE-Rezeptors auf peripheren dendritischen Zellen sowie ein IgE-Antikörper induziertes Kreuzvernetzen des Rezeptors führen schlussendlich zu einer reduzierten Rhinovirusinduzierten Interferon-Sekretion [33].



mod. n Holt PG et al (2012) Curr Opin Allergy Clin Immunol.12(2):151-157 und (2011) Chest 139: 1165-1171.

**Abbildung 3: Interaktion zwischen adaptiver und angeborener Immunantwort auf Virusinfekte bei Atopikern**

Darüber hinaus ist bei Asthmatikern die Anzahl von Mukus bildenden Becherzellen in der Schleimhaut der Atemwege erhöht. Becherzellen werden bevorzugt von Rhinoviren infiziert und die Replikation von Rhinoviren ist in ihnen erhöht. Interleukin-13, ein Th<sub>2</sub>-Zytokin, erhöht die Anzahl von Becherzellen und die Wahrscheinlichkeit, dass diese von Rhinoviren infiziert werden *in vitro*. Die Mukusmetaplasie, die schon bei leichtem Asthma zu finden ist, erhöht die Anfälligkeit für Rhinovirusinfektionen also durch Veränderungen der apikalen Membran des Atemwegsepithels [38].

Die daraus resultierende Hypothese ist, dass Kinder mit einer Dysregulation der Immunantwort im Sinne eines allergischen Phänotyps, die zusätzlich Infektionen der unteren Atemwege während einer empfindlichen Phase der Lungenentwicklung durchmachen, eine chronische Atemwegserkrankung entwickeln können [12].

### 2.1.7. Immunologische Besonderheiten von Rhinovirusinfektionen

Die wichtigsten Zelltypen, die in die Immunantwort gegenüber Rhinoviren involviert sind, sind Bronchialepithelzellen und Makrophagen. Rhinoviren replizieren vor allem in Atemwegsepithelien. Sie nutzen das interzelluläre Adhäsionsmolekül 1 (ICAM-1), ein Oberflächenprotein, das normalerweise in die Leukozytenmigration bei Entzündungen involviert ist, als Rezeptor. Binden Rhinoviren an ICAM-1 können, sie in die Wirtszelle aufgenommen werden, ihr Virusgenom in die Zellen einbringen und diese infizieren.



Gleichzeitig wird eine weitere Expression des ICAM-1 induziert. Rhinoviren verletzen das Epithel der Atemwege nicht oder nur kaum. Die Rhinovirus-RNA triggert die Produktion von Zytokinen und Chemokinen [21]. Folge sind die Aktivierung sowohl der angeborenen als auch der adaptiven Immunantwort: Die Interaktion zwischen den Rhinoviren und ortständigen Makrophagen stimuliert zunächst die Sekretion proinflammatorischer Zytokine, wie zum Beispiel Interleukin-1, Interleukin-8, Tumornekrosefaktor- $\alpha$  und Interferon- $\gamma$ .

Weiterhin erfolgt als Antwort des adaptiven Immunsystems auf die Infektion mit Rhinoviren eine Infiltration der Atemwegsschleimhaut durch T-Zellen, wohingegen im peripheren Blut eher eine Lymphopenie vorherrschend ist. Die T-Zellinfiltration der Schleimhaut und periphere Lymphopenie gehen mit einer Erhöhung der bronchialen Hyperreagibilität einher und legen den Schluss nahe, dass auch die T-Zellen während einer Rhinovirusinfektion die Symptome vor allem im Bereich der unteren Atemwege verstärken [21].

## **2.2. Fragestellung und Zielsetzung**

Mittels einer Beobachtungsstudie mit Fall-Kontroll-Design soll die Beziehung zwischen frühen, durch Rhinoviren verursachten Infektionen der unteren Atemwege bei Kindern und der späteren Ausbildung von Zeichen einer Lungenerkrankung (Asthma bronchiale) im Schulalter untersucht werden. Dabei soll auch geklärt werden, ob eine Atopieneigung und Rhinovirusinfektionen zwei nicht voneinander zu trennende Merkmale sind oder aber voneinander unabhängige Risikofaktoren für die Asthmaentstehung darstellen.

Im Gegensatz zu Kohortenstudien, wie zum Beispiel der COAST-Studie [12], die Risikopopulationen von Kindern mit einer atopischen Prädisposition untersuchten, sollten in der vorliegenden Untersuchung alle Kinder mit Rhinovirusinfektionen der unteren Atemwege im Hinblick auf den Phänotyp, das Sensibilisierungsmuster und die Lungenfunktion untersucht werden. Die Ergebnisse sollen Aufschluss darüber bringen, inwiefern sich Kinder mit Rhinovirusinfektionen der unteren Atemwege von Kindern mit anderen unteren Atemwegsinfektionen unterscheiden und dabei helfen, die Frage zu klären, ob Rhinoviren an der Entwicklung einer Asthmaentstehung bzw. einer chronischen Atemwegserkrankung ursächlich beteiligt sind und inwieweit sie dabei abhängig von einer atopischen Prädisposition sind.

Hypothese: Kinder mit stattgehabter, durch Rhinoviren verursachter Infektion der unteren Atemwege entwickeln unabhängig von einer atopischen Prädisposition häufiger wiederkehrende Atemwegssymptome als Korrelat einer frühen chronischen Lungenerkrankung.

### 3. Material und Methoden

Untersuchungsprotokoll und Einwilligungserklärungen wurden vorab der Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vorgelegt (AZ 29312).

#### 3.1. Geräte und Materialien

Tabelle 1 fasst die für die Untersuchung verwendeten Geräte zusammen.

**Tabelle 1: Geräte**

<b>Gerät</b>	<b>Firma</b>
Bodyplethysmograph	Erich Jäger/Höchberg

#### 3.2. Studienpopulation

##### 3.2.1. Fallgruppe

Untersucht wurden Kinder, deren Nasopharyngealsekret zum Nachweis nicht kolonisierender Erreger aufgrund von Symptomen einer unteren Atemwegsinfektion analysiert wurde. Die Proben wurden im Labor für spezielle Infektiologie der Klinik für Allgemeine Pädiatrie des Universitätsklinikums in Kiel zwischen 2002 und 2009 mittels Multiplex-PCR-Analyse untersucht. In die Fallgruppe wurden Kinder eingeschlossen, in deren Nasopharyngealsekret Rhinoviren nachgewiesen wurden.

Um Kofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Atemwegserkrankung zu minimieren, wurden Ausschlusskriterien festgelegt. Diese umfassten Erkrankungen, die direkt die Lunge betreffen oder sich langfristig und chronisch auf die Lungenentwicklung und -gesundheit der Kinder auswirken würden [39]. Hierzu zählen:

- Asthma bronchiale
- Fehlbildungen/anatomische Besonderheiten
- Mukoviszidose
- Immundefizienz
- Ziliendysfunktion
- Chronische Lungenerkrankung des Fgb. (CLD)

- Gastroösophagealer Reflux/rez. Aspiration
- Neuromuskuläre Erkrankung
- Vitium Cordis

Nach Auswahl des Patientenkollektivs aus der Datenbank des Labors für spezielle Infektiologie, wurde eine auf Rhinovirus positiv getestete Gruppe von 409 Patienten im Alter von drei bis 18 Jahren angeschrieben und eingeladen, an der Untersuchung teilzunehmen. In dem Anschreiben wurden die Eltern über die Bedeutung von Atemwegsinfektionen sowie den Ablauf des Untersuchungsganges aufgeklärt. Bei Interesse konnten sich die Eltern über eine speziell eingerichtete Emailadresse melden und ihre Telefonnummer für eine direkte Terminvereinbarung hinterlassen. Die Eltern wurden gebeten, etwa eine Stunde Zeit für die Untersuchung einzuplanen.

### **3.2.2. Kontrollgruppe**

Der positiv auf Rhinoviren getesteten Gruppe wurde eine Kontrollgruppe von Kindern gegenübergestellt, in deren Nasopharyngealsekret im gleichen Zeitraum in der Kinderklinik keine Rhinoviren, sondern andere nicht kolonisierende Erreger von Atemwegsinfektionen nachgewiesen wurden. Hierbei wurde eine Gruppe von 405 Kindern im Alter von drei bis 15 Jahren angeschrieben und identisch der Fallgruppe zur Teilnahme an der Untersuchung eingeladen.

Zu der Untersuchung wurden insgesamt 814 Patienten eingeladen, davon 409 aus der Fall- und 405 aus der Kontrollgruppe.

## **3.3. Methoden**

### **3.3.1. Untersuchungsgang**

Das Studienprotokoll hat der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität vorgelegen. Die Eltern der Patienten wurden zunächst schriftlich und mündlich über Datenschutz und die Speicherung der Patientendaten aufgeklärt, welche pseudonymisiert erfolgte. Nach Erläuterung der Ergebnisse der Blutentnahmen und Gespräche über die Bedeutung der Ergebnisse wurden die Blutproben vernichtet und die Daten anonymisiert. Es wurde das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme ihres Kindes an der Untersuchung und zur Speicherung der Daten eingeholt.

Die Eltern wurden gebeten einen validierten Fragebogen zu asthmaspezifischen Symptomen, allgemeiner atopischer Anamnese und Prädisposition auf Seiten des Kindes und der Familie

sowie zur aktuellen Lungengesundheit und Lebensqualität auszufüllen. Im Anschluss wurde eine allgemeine Anamnese zu bisherigen Krankengeschichte und Entwicklung der Kinder erhoben. Darauf folgte eine spezifische Anamnese, die sich auf asthmaspezifische Symptome und Atopiemerkmale, wie allergisches Asthma, Rhinokonjunktivitis und atopische Dermatitis beim Kind und der Verwandtschaft ersten Grades bezog.

Anschließend wurden die Kinder körperlich untersucht, wobei besonderes Augenmerk auf Infektzeichen im Bereich des Nasen-Rachen-Raumes und der Ohren sowie Auffälligkeiten die Lunge und Atmung betreffend gelegt wurde. Außerdem wurde bei der Inspektion auf atopiespezifische Besonderheiten wie eine Rhinitis oder Konjunktivitis sowie auf Zeichen der atopischen Dermatitis (inklusive „atopic shining“, Hertog'sches Zeichen) geachtet. Hierfür wurden Ellenbeugen und Kniekehlen auf ein atopisches Ekzem untersucht. Außerdem wurde auf eine auffallend trockene Haut geachtet. Nach der Inspektion von Haut und Schleimhäuten erfolgte eine Palpation der nuchalen, retroaurikulären und submentalen Lymphknotenstationen. Im weiteren Verlauf wurden die Lungengrenzen perkutiert und Herz und Lunge auskultiert. Bei der Untersuchung der Lunge wurde schon bei der Inspektion auf auffällige Atemgeräusche wie ein Giemen, das auf die Distanz hörbar wäre sowie auf ein verlängertes Expirium geachtet. Abschließend wurden die Trommelfelle und der Rachen der Kinder inspiziert.

Außerdem wurden die Puls- und Atemfrequenz der Kinder ermittelt und der Blutdruck nach Riva-Rocci gemessen.

Nach der körperlichen Untersuchung wurde eine Spirometrie und Bodyplethysmographie durchgeführt. Sowohl die Erhebung von Fluss-Volumenkurven als auch eine bodyplethysmographische Untersuchung wurden basal und nach standardisierter Laufbelastung durchgeführt [40]. Eine pharmakologische Intervention erfolgte nicht.

Bei Einverständnis der Patienten und deren Eltern, erfolgte zum Ende des Untersuchungsganges eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper und der Gesamt-IgE-Serumkonzentration. Die venöse Blutentnahme war Bestandteil des Studienprotokolls, das zur Beratung der Ethikkommission vorgelegen hatte. Die Eltern wurden im Vorfeld schriftlich und mündlich über die Risiken einer venösen Blutentnahme und erneut über die Speicherung der erhobenen Daten aufgeklärt. Den Eltern wurde mitgeteilt, dass die Proben nach Analyse vernichtet werden. Ihr Einverständnis zu beidem wurde mündlich und schriftlich eingeholt.

### 3.3.2. Multiplex-PCR-Analyse

Der Nachweis der Erreger im Nasopharyngealsekret der Patienten erfolgte mittels Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) als Multiplex-PCR (mPCR) im Labor für spezielle Infektiologie der Universitätskinderklinik Kiel. Die mPCR ermöglicht den Nachweis mehrerer Erreger von Atemwegsinfektionen in einem Arbeitsgang; die im Labor für spezielle Infektiologie der Universitätskinderklinik Kiel nachgewiesenen Erreger sind:

- Adenoviren
- Chlamydia pneumoniae
- Enteroviren
- Influenza A
- Parainfluenza 1
- Parainfluenza 3
- RS-Viren
- Neue Influenza (A/H1N1)
- Humanes Bocavirus
- Bordetella parapertussis
- Bordetella pertussis
- Legionella pneumophila
- Metapneumovirus
- Influenza B
- Parainfluenza 2
- Mycoplasma pneumoniae
- Parainfluenza 4
- Rhinoviren

Die mittels mPCR nachgewiesenen Erreger gehören nicht zur kolonisierenden Normalflora des Nasenrachenraumes, sodass sie mit hoher Wahrscheinlichkeit bei bestehender Erkrankung der Atemwege als Auslöser für die klinische Manifestation betrachtet werden können [41, 42]. Die PCR-Analyse erlaubt einen schnelleren und genaueren Nachweis der Erreger als es zum Beispiel ein Antikörpernachweis zu lassen würde. Der schnelle Nachweis hat vor allem in Bezug auf eine mögliche Therapie Konsequenzen: So kann einerseits der unnötige Einsatz von Antibiotika bei Virusinfekten der Atemwege vermieden werden, andererseits eine gezielte und zügige Therapie mit Makrolidantibiotika beim Nachweis von Erregern, die nur gegen Makrolide empfindlich sind, eingeleitet werden [41, 42].

### **3.3.3. Serologische Analyse spezifischer IgE-Antikörper und des Gesamt-IgE-Spiegels**

Antikörper vom Typ-IgE erkennen Antigene und lösen eine Immunantwort aus. Sie sind aufgebaut aus zwei leichten und zwei schweren Ketten. Die hypervariablen Domänen der leichten Ketten bilden die Antigenbindungsstelle. Das Fc-Fragment der Antikörper erfüllt die Effektorfunktion bei der Immunantwort. IgE-Moleküle sind nur zu einem geringen Anteil von 0,002% im Serum gelöst und haben dort eine Halbwertszeit von zwei bis drei Tagen. Der Hauptteil der IgE-Antikörper befindet sich gebunden an basophile Granulozyten und Mastzellen. Mastzellen besitzen einen Rezeptor, den IgE-Rezeptor, der die IgE-Antikörper mit hoher Affinität über den Fc-Teil bindet. eosinophile Granulozyten können den IgE-Rezeptor nach Aktivierung exprimieren. Das auf Mastzellen und Eosinophilen Granulozyten gebundene IgE ist wichtig für die Abwehr von Parasiten. Es ist aber auch verantwortlich für die Allergische Reaktion vom Soforttyp.

Für die vorliegende Untersuchung wurden folgende allergenspezifische Antikörper gegen häufige Nahrungsmittel- und Inhalationsallergene bestimmt:

#### **Nahrungsmittelscreen (fx5):**

- Hühnereiweiß
- Milcheiweiß
- Dorsch (Kabeljau)
- Weizenmehl
- Erdnuss
- Soja

#### **Inhalationsscreen (sx1):**

- Dermatophagoides pteronyssinus
- Katzenschuppen
- Hundeschuppen
- Lieschgras
- Roggen
- Cladosporium herbarum
- Birke
- Beifuß

Der früheste serologische Marker, der bei Säuglingen und Kleinkindern eine Immunreaktion im Sinne einer atopischen Prädisposition anzeigt, ist die spezifische Sensibilisierung gegen Hühnereiweiß und der Nachweis der entsprechenden IgE-Antikörper, gefolgt von spezifischen IgE-Antikörpern gegen Kuhmilcheiweiß [27].

Eine Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene erfolgt meist erst nach dem ersten Lebensjahr [27].

Da in Studien festgestellt wurde, dass Kinder mit virusinduzierten obstruktiven Ventilationsstörungen höhere Gesamt-IgE-Spiegel haben [32], wurde neben den spezifischen IgE-Antikörpern auch der Gesamt-IgE-Spiegel im Serum der Patienten bestimmt.

Die Blutproben der Probanden wurden im Allergielabor Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH, Direktor Prof. Dr. Thomas Schwartz) analysiert. Die Bestimmung der IgE-Gesamtkonzentration im Serum erfolgte mittels Fluoroenzymimmunoassay.

Zusätzlich wurden allergenspezifische IgE-Antikörper bestimmt. Die Bestimmung allergenspezifischer IgE-Antikörper erfolgte ebenfalls mittels Fluoroenzymimmunoassay, wobei in diesem Fall, das interessierende Antigen kovalent an das ImmunoCAP gebunden wird und mit spezifischen IgE-Antikörpern im Patientenserum reagiert.

### **3.4. Lungenfunktionstestung**

Die Lungenfunktion der Patienten wurde mittels Spirometrie und Bodyplethysmographie bestimmt. Sie wurde nach den Empfehlungen der American Thoracic Society/European Respiratory Society durchgeführt [40]. Für die Untersuchung wurde ein Bodyplethysmograph der Firma Erich Jäger/Höchberg verwendet.

Es wurden Kinder im Alter von drei bis 18 Jahren untersucht. In Studien wurden gesunde Kinder spirometrisch untersucht und anhand der erhobenen Daten Referenzwerte für Kinder ermittelt, auf die sich auch hier bezogen wird [40].

Bei Probanden, die eine basal unauffällige Lungenfunktion haben, gelten folgende Kriterien als signifikant für eine Obstruktion im Spirogramm nach Laufbelastung [43]:

- PEF → -20%
- FEV1 → -15%
- R<sub>tot</sub> → + 50% [43]

### **3.5. Fragebogen zur Anamnese allergischer Erkrankungen**

Von den Eltern wurde ein validierter Fragebogen zur Anamnese allergischer Erkrankungen ausgefüllt. Der Fragebogen wurde vom Qualitätszirkel für pädiatrische Allergologie, Pneumologie und Dermatologie sowie den Kinder- und Jugendärzten aus Kiel und der Umgebung entwickelt (siehe Anhang Nr.1).

### **3.6. Statistik**

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten und Messgrößen erfolgt unter Annahme einer Normalverteilung der Studienpopulation mittels T-Test und Chi-Quadrat-Test.

Um den Einfluss abhängiger Störgrößen auf das Ergebnis zu minimieren, wird eine logistische Regression mit dem Alter und dem Geschlecht als Kovariablen durchgeführt.

Es wird ein Konfidenzintervall von 95 % verwendet.

Die notwendige Probandenzahl war nach den Ergebnissen der prospektiven Kohortenstudie von Jackson et al. Kalkuliert worden. In dieser Untersuchung war für den Endpunkt „rezidivierende obstruktive Ventilationsstörung (wheezing)“ im Alter von 6 Jahren nach RSV-Infektionen eine odds ratio (OR) von 2,6 und bei Rhinovirusinfektionen in den ersten 3 Lebensjahren von 9,8 beobachtet worden [16]. Bei der untersuchten Population handelte es sich um eine Risikopopulation (mindestens 1 Elternteil war Atopiker). Für die unselektierte Population der geplanten Untersuchung war ein niedrigeres Risiko wahrscheinlich und anzunehmen. Ein zweiseitiger  $X^2$ -Test mit einem Signifikanzlevel von 0,05 % ergibt eine 59%ige Power um einen Unterschied zwischen Gruppe 1 ( $\pi_1, 0,600$ ) und Gruppe 2 ( $\pi_2, 0,900$ ; zur Kalkulation angenommene odds-ratio 6) zu erkennen, wenn in jeder Gruppe 20 Patienten eingeschlossen werden [44, 45]. Die Anzahl von 20 konnte unter Annahme einer niedrigen Antwortquote (um 50 %) der angeschriebenen Familien realistisch aus der Datenbank des speziellen infektiologischen Labors der Klinik für Allgemeine Pädiatrie rekrutiert werden.

### **3.7. Ethikkommission**

Die Untersuchung wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel unter dem Aktenzeichen AZ D 423/15 genehmigt.



## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientenkollektiv

Es wurden 814 Patienten angeschrieben und zur Teilnahme an der Untersuchung eingeladen. Es haben insgesamt 57 Patienten an der Untersuchung teilgenommen, dies entspricht einer Respondanz von 7%.

In der Fallgruppe haben 33 von 409 Patienten an der Untersuchung teilgenommen, dies entspricht einem Rücklauf von 8%. In der Kontrollgruppe haben 24 von 405 Patienten an der Untersuchung teilgenommen, dies entspricht einem Rücklauf von 6%.

Mit 31 von 33 Patienten der Fallgruppe (94%) und 23 von 24 Patienten der Kontrollgruppe (96%) konnte ein Anamnesegespräch durchgeführt und dokumentiert werden.

In der Fallgruppe wurden 32 von 33 Lungenfunktionstestungen ausgewertet, dies entspricht 97%. In der Kontrollgruppe wurden 24 von 24 Lungenfunktionstestungen ausgewertet (100%).

In der Fallgruppe wurden außerdem von 32 der 33 Patienten Fragebögen ausgefüllt und ausgewertet, dies entspricht einer Quote von 97%. In der Kontrollgruppe füllten 24 von 24 Patienten den Fragebogen aus und es wurden 24 Fragebögen ausgewertet, dies entspricht einer Quote von 100%.

Die Kinder wurden in der Fallgruppe im Mittel 5,5 und in der Kontrollgruppe 6,5 Jahre nach dem ersten stationären Klinikaufenthalt nachuntersucht.

Bei 16 von 33 Patienten der Fallgruppe wurde die Gesamt-IgE-Konzentration sowie spezifische IgE-Antikörper im Serum analysiert, dies entspricht einer Quote von 48,5%. In der Kontrollgruppe wurde bei 15 der 24 Patienten das Serum untersucht, entsprechend bei 62,5%.

Die demographischen Daten des in der Studie untersuchten Patientenkollektivs sind in Tabelle 2 aufgelistet. Die Werte sind jeweils als Median/Mittelwert sowie mit der zugehörigen Spannweite angeben.

**Tabelle 2: Patientenkollektiv**

	<b>RV-positiv</b>	<b>Kontrolle</b>
<b>Anzahl gesamt</b>	33	24
<b>Weiblich</b>	9	10

<b>Männlich</b>	24	14
<b>Alter bei Erstinfektion/Jahre</b>	1/2,0 (Spannweite 0-10)	3,5/3,5 (Spannweite 0-10)
<b>Alter bei Erstinfektion/Monate</b>	21/32 (Spannweite 7-126)	43/45 (Spannweite 0-112)
<b>Alter bei Untersuchung/Jahre</b>	7/7,5 (Spannweite 3-14)	9/9,5 (Spannweite 5-14)
<b>Größe/cm</b>	128/130 (Spannweite 106-174)	141/144 (Spannweite 107-177)
<b>Gewicht/kg</b>	26/29 (Spannweite 17,5-79)	33/ 37 (Spannweite 16,5-62)
<b>BMI</b>	16/17 (Spannweite 14-27)	17/17 (Spannweite 14-27)
<b>Ausgewertete</b>	32	24
<b>Lungenfunktionstestungen</b>		
<b>Ausgewertete Fragebögen</b>	32	24
<b>Blutentnahmen</b>	16	15

Tabelle 3 zeigt die anamnestisch erhobenen respiratorischen und allergischen Symptome.

**Tabelle 3: Anamneseparameter**

	<b>RV-positiv</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Husten nachts/bei Belastung</b>	11 ja/20 nein	5 ja/18 nein	p = 0,187
<b>Majorinfekte</b>	18 ja/13 nein	8 ja/15 nein	p = 0,02
<b>Minorinfekte &gt; 8/Jahr</b>	12 ja/19 nein	3 ja/20 nein	p = 0,05
<b>Dauer der Infekte &gt; 2 Wochen</b>	13 ja/18 nein	11 ja/12 nein	p = 0,741
<b>Pathologie der Atemwege</b>	6 ja/25 nein	0 ja/23 nein	p = 0,993
<b>Therapie</b>	27 ja/4 nein	12 ja/11 nein	p = 0,009
<b>Episoden obstruktiver Ventilationsstörungen</b>	26 ja/5 nein	7 ja/16 nein	p = 0,0009
<b>Hospitalisierungen</b>	22 ja/9 nein	4 ja/19 nein	p = 0,001
<b>familiäre Atopie</b>	24 ja/7 nein	17 ja/6 nein	p = 0,484
<b>atopische Dermatitis</b>	15 ja/16 nein	8 ja/15 nein	p = 0,99
<b>Rhinorrhoe</b>	12 ja/19 nein	4 ja/19 nein	p = 0,088
<b>Obstruktion im Intervall</b>	8 ja/23 nein	4 ja/19 nein	p = 0,468

Tabelle 4 zeigt die im Fragebogen erhobenen Parameter zur Anamnese respiratorischer Symptome und allergischer Erkrankungen.

**Tabelle 4: Fragebogenparameter**

	<b>RV-positiv</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Milchschorf/Säuglingsekzem</b>	16 ja/16 nein	10 ja/14 nein	p = 0,553
<b>juckender Hautausschlag</b>	5 ja/27 nein	5 ja/19 nein	p = 0,759
<b>Ausschlag (Ellenbeugen/Kniekehlen)</b>	5 ja /27 nein	2 ja/22 nein	p = 0,107
<b>atopische Dermatitis (Neurodermitis)</b>	3 ja/29 nein	6 ja/18 nein	p = 0,0516
<b>gehäufte Mittelohrentzündungen</b>	10 ja/22 nein	4 ja/20 nein	p = 0,421
<b>Pseudokrupp</b>	11 ja/ 21 nein	9 ja/ 15 nein	p = 0,828
<b>Husten, Reizhusten ohne Fieber pfeifende oder keuchende</b>	18 ja/14 nein	9 ja/15 nein	p = 0,318
<b>Atemgeräusche</b>	18 ja/13 nein	4 ja/20 nein	p = 0,093
<b>obstruktive Bronchitis</b>	13 ja/19 nein	5 ja/19 nein	p = 0,408
<b>Asthma</b>	8 ja/24 nein	5 ja/19 nein	p = 0,879
<b>Niesanfälle</b>	7 ja/25 nein	3 ja/21 nein	p = 0,379
<b>behinderte Nasenatmung</b>	6 ja/26 nein	3 ja/21 nein	p = 0,531
<b>häufiger Schnupfen, Heuschnupfen</b>	9 ja/23 nein	5 ja/19 nein	p = 0,671
<b>Augentränen, Augenjucken</b>	9 ja/23 nein	5 ja/19 nein	p = 0,730
<b>Schwellung der Augenlider</b>	1 ja/31 nein	1 ja/23 nein	p = 0,946
<b>Hautquaddeln, Urticaria, Nesselsucht</b>	7 ja/25 nein	0 ja/24 nein	p = 0,993
<b>Juckreiz von Lippen, Gaumen</b>	1 ja/31 nein	2 ja/22 nein	p = 0,566
<b>Schwellung der Lippen</b>	1 ja/31 nein	1 ja/23 nein	p = 0,689
<b>Magen-Darm-Beschwerden</b>	4 ja/28 nein	4 ja/20 nein	p = 0,895
<b>Durchfallneigung</b>	1 ja/31 nein	4 ja/20 nein	p = 0,222
<b>Verwandte 1.Ordnung</b>	19 ja/13 nein	17 ja/7 nein	p = 0,461
<b>Familienmitglied Raucher</b>	5 ja/27 nein	11 ja/13 nein	p = 0,010
<b>Beschwerden bei bestimmten Tätigkeiten</b>	10 ja/22 nein	8 ja/16 nein	p = 0,988
<b>Umgang mit Tieren</b>	4 ja/28 nein	1 ja/23 nein	p = 0,274
<b>Hausarbeiten/Bettenmachen/Staubsaugen</b>	3 ja/29 nein	1 ja/23 nein	p = 0,44
<b>körperliche Anstrengung/Sport</b>	7 ja/25 nein	6 ja/18 nein	p = 0,929
<b>Rasenmähen</b>	1 ja/31 nein	2 ja/22 nein	p = 0,444
<b>andere Tätigkeiten</b>	1 ja/31 nein	0 ja/24 nein	p = 0,998
<b>pfeifende/keuchende Atembeschwerden</b>	16 ja/16 nein	6 ja/18 nein	p = 0,12
<b>äußere Reizungen</b>	15 ja/17 nein	7 ja/17 nein	p = 0,103

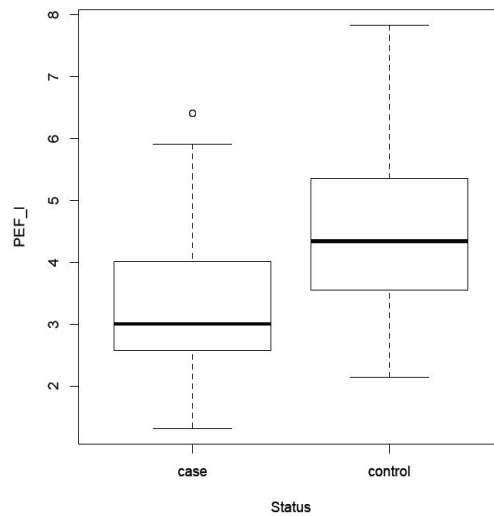
## 4.2. Lungenfunktion

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der Lungenfunktionstestung mit den für die Fragestellung relevanten Parametern dargestellt. Die Werte sind jeweils als Median/Mittelwert für die Fall- und die Kontrollgruppe angegeben. Der p-Wert verdeutlicht, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Fall- und der Kontrollgruppe besteht.

**Tabelle 5: Lungenfunktionsparameter**

	<b>RV-positiv</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>PEF/l</b>	3,01/3,31	4,35/4,41	p = 0,46
<b>VC/l</b>	1,57/1,66	2,2/2,27	p = 0,83
<b>FEV1/l</b>	1,49/1,59	2,15/2,21	p = 0,67
<b>MEF 25/l</b>	1,13/3,75	1,71/1,67	p = 0,31
<b>MEF 25/%</b>	101,95/101,78	109,5/108,83	p = 0,23
<b>MEF 50/l</b>	2,04/2,2	3,2/3,10916667	p = 0,028
<b>MEF 50/%</b>	88/88,69	104,8/ 101,43	p = 0,027
<b>MEF 75/l</b>	2,79/3,13	4,26/4,21	p = 0,206
<b>MEF 75/%</b>	86,25/88,3	98,5/96,8	p = 0,127
<b>Belastung positiv</b>	2 ja/28 nein	4 ja/20 nein	p = 0,079
<b>Obstruktion basal</b>	3 ja/29 nein	1 ja/23 nein	p = 0,815
<b>Obstruktion nach</b>			
<b>Belastung</b>	4 ja/26 nein	1 ja/23 nein	p =0,481

Für die Werte des Spitzenflusses bei 50% der Vitalkapazität fanden sich statistisch signifikante Unterschied zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe. Für keinen weiteren der untersuchten Parameter wurden statistisch signifikante Unterschiede gefunden.

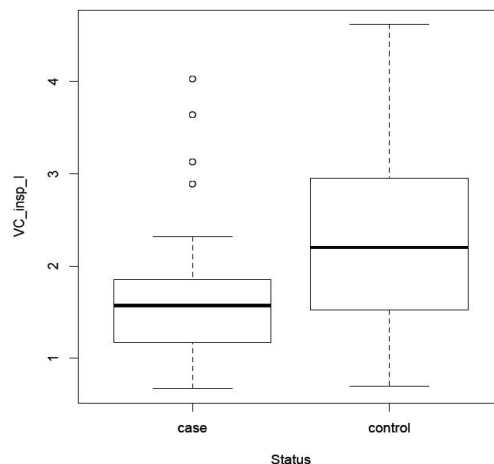


**Abbildung 4: Peakflow in Litern**

Abbildung 4 zeigt den expiratorischen Spitzenfluss in Litern (Peakflow/PEF(l)). In der Fallgruppe beträgt der Median/Mittelwert für den Peakflow 3,01/ 3,3 Liter. Die Spannweite liegt zwischen 1,32 und 6,41 Litern.

In der Kontrollgruppe liegt der Median/Mittelwert bei 4,36/4,41 Litern; die Spannweite liegt zwischen 2,14 und 7,83 Litern.

Nach logistischer Regression mit dem Alter und dem Geschlecht als Kovariablen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vor ( $p = 0,46$ ).

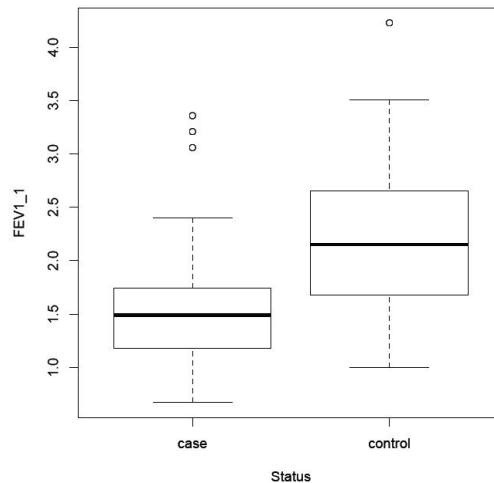


**Abbildung 5: Inspiratorische Vitalkapazität in Litern**

Abbildung 5 zeigt die inspiratorische Vitalkapazität in Litern (VC insp.(l)). In der Fallgruppe beträgt der Median/Mittelwert der inspiratorischen Vitalkapazität 1,57/1,66 Liter, die Spannweite liegt zwischen 0,67 und 4,03 Litern.

In der Kontrollgruppe liegt der Median/Mittelwert bei 2,2/2,27 Litern; die Spannweite liegt zwischen 0,7 und 4,62 Litern.

Nach logistischer Regression mit dem Alter und dem Geschlecht als Kovariablen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vor ( $p = 0,83$ ).

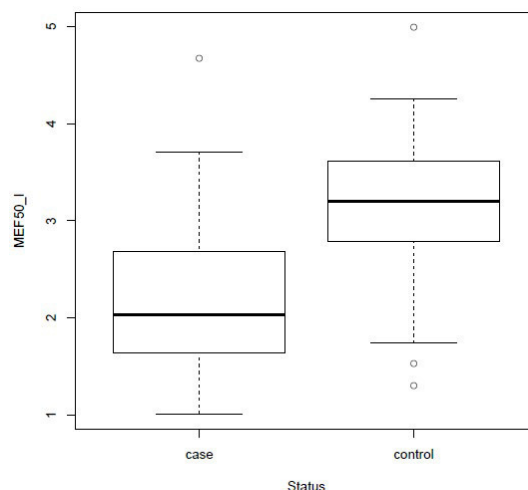


**Abbildung 6: Einsekundenkapazität in Litern**

Abbildung 6 zeigt die Einsekundenkapazität in Litern (FEV1(l)). In der Fallgruppe beträgt der Median/Mittelwert für die Einsekundenkapazität 1,49/1,59 Liter. Die Spannweite liegt zwischen 0,67 und 3,36 Litern.

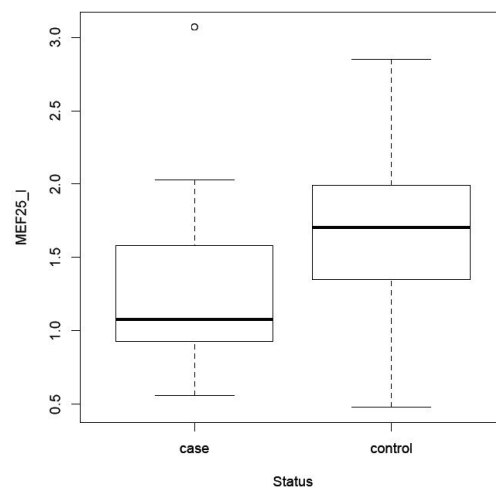
In der Kontrollgruppe liegt der Median/Mittelwert bei 2,15/2,21 Litern; die Spannweite liegt zwischen 1,14 und 4,23 Litern.

Nach logistischer Regression mit dem Alter und dem Geschlecht als Kovariablen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vor ( $p = 0,67$ ).



**Abbildung 7: MEF 50 in Litern**

Abbildung 7 zeigt den expiratorischen Spitzenfluss bei 50% der Vitalkapazität in Litern (MEF 50(l)). In der Fallgruppe beträgt der Median/Mittelwert des expiratorischen Spitzenflusses bei 50% der Vitalkapazität 2,04/2,2 Liter. Die Spannweite liegt zwischen 1,01 und 4,67 Litern. In der Kontrollgruppe liegt der Median/Mittelwert bei 3,2/3,11 Litern; die Spannweite liegt zwischen 1,3 und 4,99 Litern. Nach logistischer Regression mit dem Alter und dem Geschlecht als Kovariablen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor ( $p = 0,028$ ).



**Abbildung 8: Expiratorischer Spitzenfluss bei 25% der Vitalkapazität in Litern**

Abbildung 8 zeigt den des expiratorischen Spitzenflusses bei 25% der Vitalkapazität in Litern (MEF 25(l)). In der Fallgruppe beträgt der Median/Mittelwert des expiratorischen Spitzenflusses bei 25% der Vitalkapazität 1,13/3,75 Liter. Die Spannweite liegt zwischen 0,56 und 3,07 Litern.

In der Kontrollgruppe liegt der Median/Mittelwert bei 1,71/1,67 Litern; die Spannweite liegt zwischen 0,48 und 2,85 Litern.

Nach logistischer Regression mit dem Alter und dem Geschlecht als Kovariablen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vor ( $p = 0,31$ ).

### **4.3. Respiratorische Symptome und Zeichen**

Tabelle 6 beschreibt die Häufigkeit und die Schwere respiratorischer Symptome und Zeichen in der Fall- und der Kontrollgruppe. Der p-Wert beschreibt, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen vorliegt.

Die vorliegenden Daten wurden mittels Anamnesegespräch und Fragebogen erhoben und sind entsprechend gekennzeichnet.

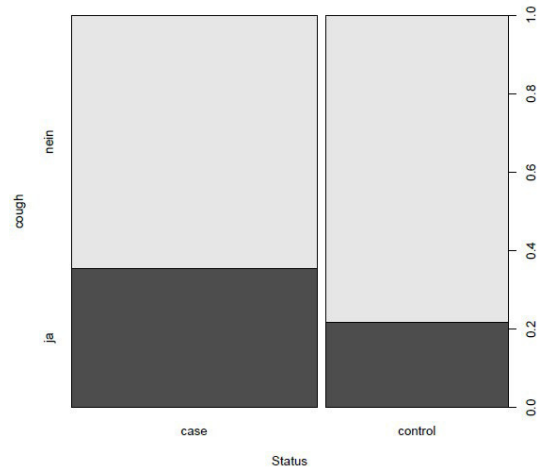
**Tabelle 6: Respiratorische Symptome**

	<b>RV-positiv</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Anamneseparameter</b>			
Nächtlicher Husten/Husten bei			
Belastung	11 ja/20 nein	5 ja/18 nein	p = 0,187
Minorinfekte > 8/Jahr	12 ja/19 nein	3 ja/20 nein	p = 0,05
Majorinfekte jemals	18 ja/13 nein	8 ja/15 nein	p = 0,02
Therapie	27 ja/4 nein	12 ja/11 nein	P = 0,009
<b>Obstruktive</b>			
Ventilationsstörungen	26 ja/5 nein	7 ja/16 nein	p = 0,0009
Hospitalisierungen	22 ja/9 nein	4 ja/19 nein	p = 0,001
<b>Fragebogen</b>			
Obstruktive Bronchitis	13 ja/19 nein	5 ja/19 nein	p = 0,40
Asthma	8 ja/24 nein	5 ja/19 nein	p = 0,879
Familienmitglied Raucher	5 ja/27 nein	11 ja/13 nein	p = 0,0103

In der Fallgruppe traten häufigere und schwerere respiratorische Symptome mit Therapiebedarf und stationären Krankenhausaufenthalten auf. Diese Unterschiede sind statistisch signifikant.

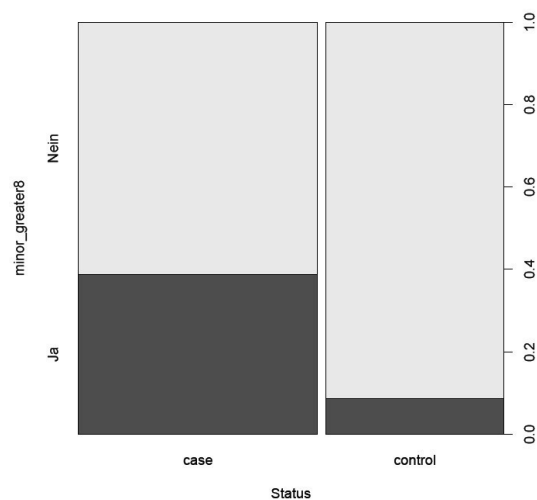
Außerdem fanden sich in der Kontrollgruppe mehr Eltern, die angaben, in der Umgebung der Kinder zu rauchen und somit fanden sich mehr Kinder, die einer Passivrauchbelastung ausgesetzt waren.





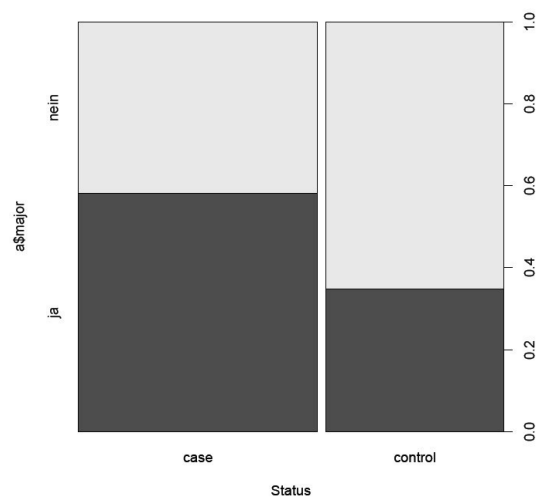
**Abbildung 9: Nächtlicher Husten/Husten nach Belastung**

Abbildung 9 zeigt den Anteil von Kindern, die anamnestisch unter nächtlichem Husten oder Husten nach körperlicher Anstrengung leiden. In der Fallgruppe gaben 11 von 31 befragten Patienten (35%) oben genannte Beschwerden an, in der Kontrollgruppe waren es 5 von 23 Patienten (22%). Dieser Unterschied ist nach logistischer Regression mit dem Alter und dem Geschlecht als Kovariablen nicht statistisch signifikant ( $p = 0,187$ ).



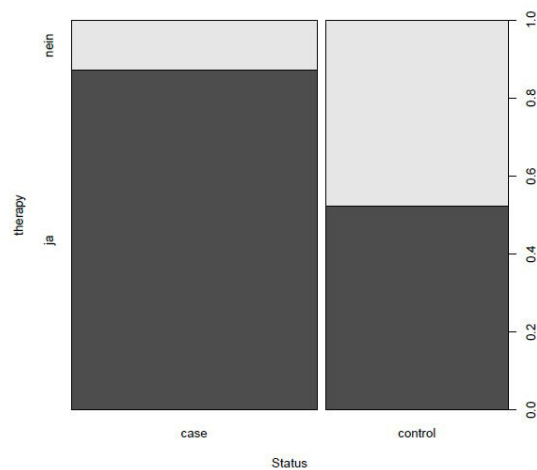
**Abbildung 10: Minorinfekte**

Wie in Abbildung 10 verdeutlicht, traten in der Fallgruppe anamnestisch bei 12 von 31 Kindern häufige Minorinfekte mit mehr als acht leichten Atemwegsinfekten pro Jahr auf. In der Kontrollgruppe traten dagegen bei 3 von 23 Kindern gehäufte Minorinfekte auf. Dieser Unterschied ist nach logistischer Regression mit dem Alter und dem Geschlecht als Kovariablen statistisch signifikant ( $p = 0,05$ ).



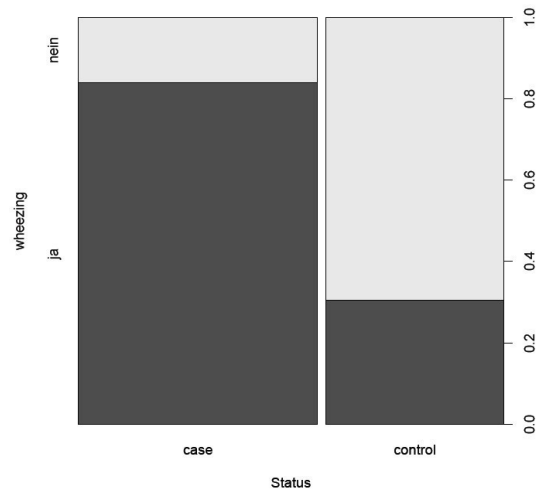
**Abbildung 11: Majorinfekte**

Abbildung 11 zeigt die Häufigkeit von Majorinfekten in den untersuchten Gruppen. In der Fallgruppe gaben die Eltern von 18 der 31 untersuchten Kinder (54,5%) anamnestisch an, dass die Kinder bisher einen oder mehr Majorinfekte erlitten haben. Es traten vor allem Pneumonien auf. In der Kontrollgruppe waren es 8 von 23 Kindern (34,8%). Dieser Unterschied ist nach logistischer Regression mit dem Alter und dem Geschlecht als Kovariable statistisch signifikant ( $p = 0,02$ ).



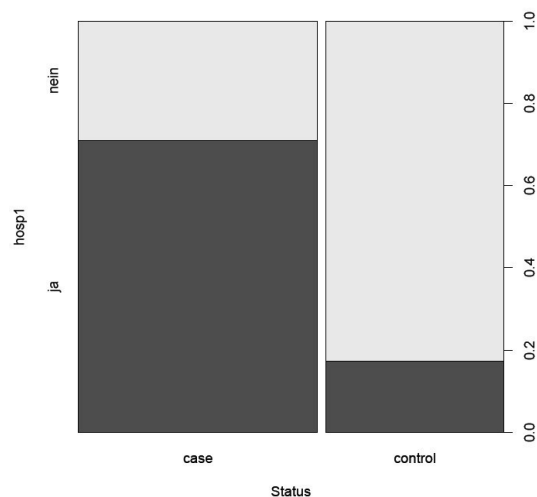
**Abbildung 12: Therapie**

Abbildung 12 zeigt den Anteil von Kindern, die anamnestisch aufgrund respiratorischer Beschwerden bereits eine Therapie mit inhalativen Bronchodilatoren und/oder Glukokortikoiden erhielten oder zurzeit dauerhaft erhalten. In der Fallgruppe erhielten oder erhalten 27 von 31 Kindern (87%) eine solche Therapie, in der Kontrollgruppe 12 von 23 Kindern (52%). Dieser Unterschied ist nach logistischer Regression mit dem Alter und dem Geschlecht als Kovariable statistisch signifikant ( $p = 0,009$ ).



**Abbildung 13: Obstruktive Ventilationsstörungen**

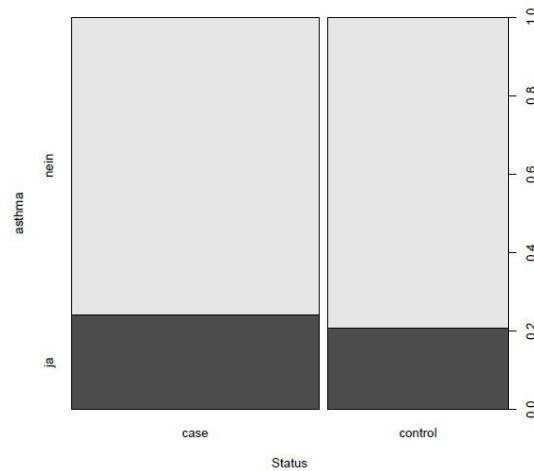
Abbildung 13 verdeutlicht den Unterschied der Häufigkeit obstruktiv verlaufender Ventilationsstörungen in den beiden Gruppen. In der Fallgruppe traten bei 26 von 31 (83,9%) Kindern anamnestisch im bisherigen Verlauf obstruktive Ventilationsstörungen auf. In der Kontrollgruppe berichten 7 von 23 Eltern (30,4%) über vergleichbare Episoden. Dieser Unterschied ist nach logistischer Regression mit dem Alter und dem Geschlecht als Kovariable statistisch signifikant ( $p = 0,0009$ ).



**Abbildung 14: Hospitalisierungen**

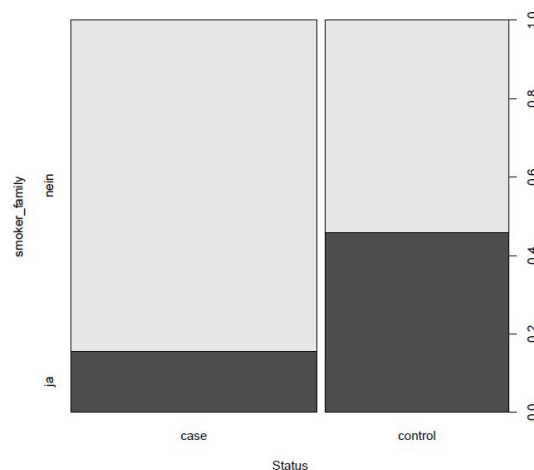
Wie in Abbildung 14 verdeutlicht, waren 22 der 31 Kinder (71%) der Fallgruppe im Verlauf mindestens einmal aufgrund respiratorischer Beschwerden, vor allem aufgrund von obstruktiven Ventilationsstörungen, stationär im Krankenhaus aufgenommen. In der Kontrollgruppe wurden 4 der 23 Kinder (17%) aufgrund respiratorischer Beschwerden

stationär behandelt. Dieser Unterschied ist nach logistischer Regression mit dem Alter und dem Geschlecht als Kovariable statistisch signifikant ( $p = 0,001$ ).



**Abbildung 15: Asthma**

Abbildung 15 zeigt den Anteil von Kindern, bei denen laut Fragebogen ein vom Arzt diagnostiziertes Asthma bronchiale vorliegt. In der Fallgruppe ist dies bei 8 von 32 Kindern (25%) der Fall, in der Kontrollgruppe bei 5 von 24 Kindern (20%). Dieser Unterschied ist nach logistischer Regression mit dem Alter und dem Geschlecht als Kovariable statistisch nicht signifikant ( $p = 0,879$ ).



**Abbildung 16: Familienmitglied Raucher**

Abbildung 16 zeigt den Anteil der Kinder, in deren familiären Umfeld geraucht wird. In der Fallgruppe trifft dies für fünf von 32 Kindern zu (15,6%). In der Kontrollgruppe wird bei 11 von 24 Kindern (46%) im familiären Umfeld geraucht. Dieser Unterschied ist nach logistischer Regression mit dem Alter und dem Geschlecht als Kovariable statistisch signifikant ( $p = 0,0103$ ).

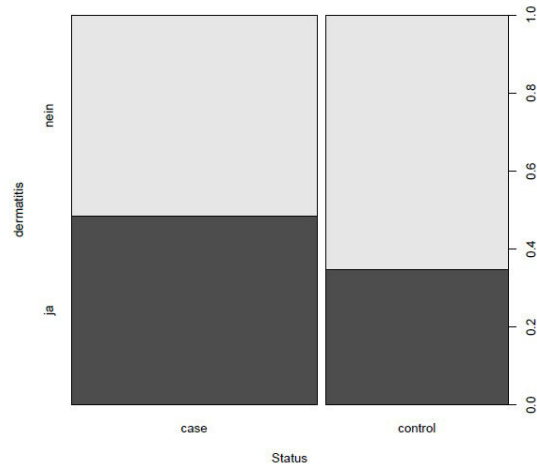
#### 4.4. Atopische Prädisposition/ Sensibilisierung

Die folgende Tabelle 7 zeigt anamnestisch und mittels Fragebogen ermittelte Daten, die eine atopische Prädisposition anzeigen sowie die Ergebnisse der serologischen Untersuchung. Die Höhe des Gesamt-IgE-Spiegels ist im Folgenden als Median/Mittelwert angegeben.

**Tabelle 7: Atopische Prädisposition**

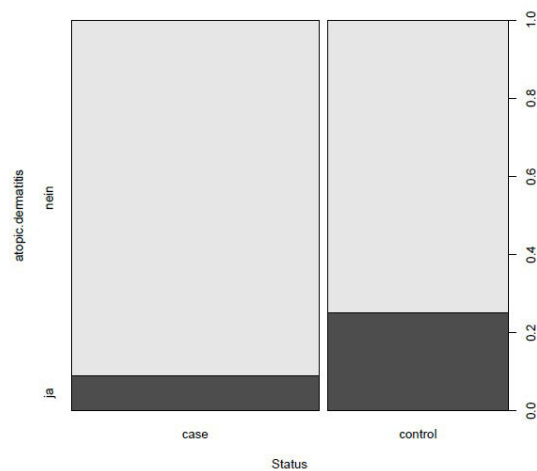
	<b>RV-positiv</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Anamneseparameter</b>			
Atopische Dermatitis	15 ja/16 nein	8 ja/15 nein	p = 0,99
<b>Fragebogen</b>			
Atopisches Dermatitis	3 ja/29 nein	6 ja/18 nein	p = 0,11
Verwandte 1.Grades			
Atopiker	19 ja/13 nein	17 ja/7 nein	p = 0,31
<b>Ergebnis der serologischen Untersuchung</b>			
Gesamt IgE/kU/l	101/ 293,008	53,2/ 120,059333	p = 0,07
Fx5	4 positiv/12 negativ	1 positiv/14 negativ	p = 0,35
Sx1	7 positiv/9 negativ	7 positiv/8 negativ	p = 0,98

Zwischen den untersuchten Gruppen liegen keine Unterschiede bezüglich einer atopischen Prädisposition vor. Auch die Gesamt-IgE-Konzentration und das Sensibilisierungsmuster zeigen keine Unterschiede zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe.



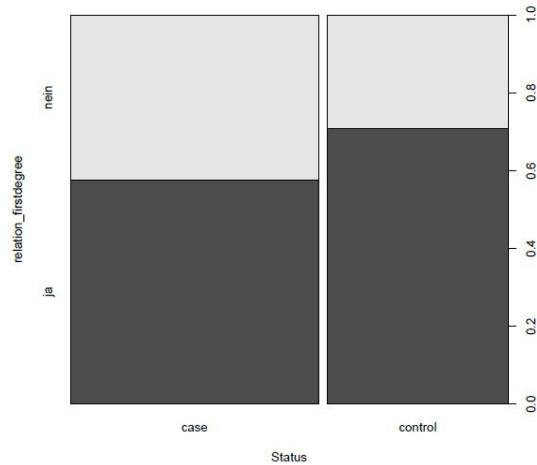
**Abbildung 17: Atopische Dermatitis (Anamnese)**

Abbildung 17 zeigt den Anteil von Kindern, bei denen anamnestisch eine atopische Dermatitis vorliegt. In der Fallgruppe leiden laut Anamnesegespräch 15 von 31 Kindern (48%) unter einer atopischen Dermatitis, in der Fallgruppe acht von 23 Kindern (35%). Dieser Unterschied ist nach logistischer Regression mit dem Alter und dem Geschlecht als Kovariable statistisch nicht signifikant ( $p = 0,99$ ).



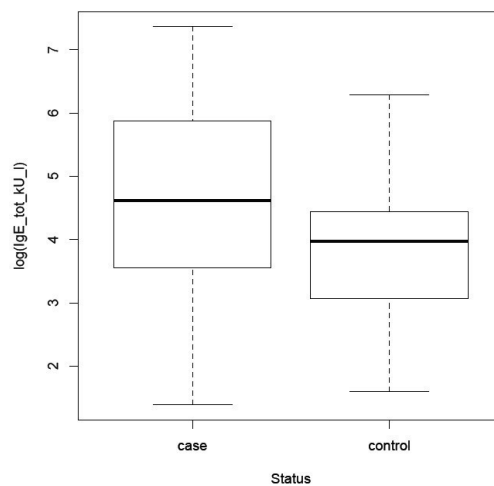
**Abbildung 18: Atopische Dermatitis (Fragebogen)**

Abbildung 18 zeigt den Anteil von Kindern, bei denen laut Fragebogen eine atopische Dermatitis vorliegt. In der Fallgruppe ist dies bei drei von 32 Kindern (9%) der Fall, in der Kontrollgruppe bei sechs von 24 Kindern (25%). Dieser Unterschied ist nach logistischer Regression mit dem Alter und dem Geschlecht als Kovariable statistisch nicht signifikant ( $p = 0,11$ ).



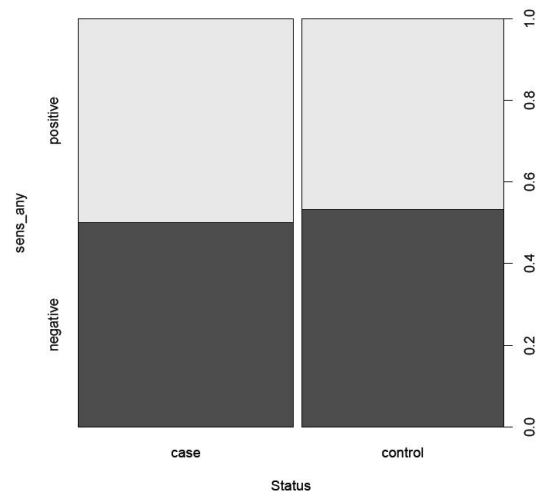
**Abbildung 19: Verwandte 1.Grades**

Abbildung 19 zeigt den Anteil der Kinder, bei denen laut Fragebogen Verwandte 1.Grades unter einer Erkrankung des atopischen Formenkreises leiden. In der Fallgruppe sind dies 19 von 32 (59%) und in der Kontrollgruppe 17 von 24 Patienten (70%). Dieser Unterschied ist nach logistischer Regression mit dem Alter und dem Geschlecht als Kovariable statistisch nicht signifikant ( $p = 0,31$ ).



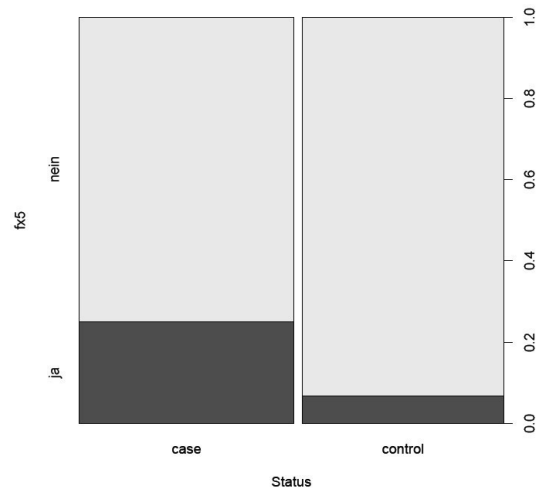
**Abbildung 20: Gesamt-IgE-Spiegel**

Abbildung 20 zeigt die Höhe des Gesamt-IgE-Spiegels in den beiden untersuchten Gruppen. Der Gesamt-IgE-Spiegel liegt in der Fallgruppe im Median/Mittelwert bei 101/ 293,01 kU/Liter, mit einer Spannweite von 4,01 bis 1580 kU/Liter. Er liegt damit höher als in der der Kontrollgruppe; hier liegt der Median/Mittelwert bei 53,2/ 120,06 kU/Liter, die Spannweite liegt zwischen 4,93 und 120,06 kU/Liter. Dieser Unterschied ist nach logistischer Regression mit dem Alter und dem Geschlecht als Kovariable statistisch nicht signifikant ( $p = 0,07$ ).



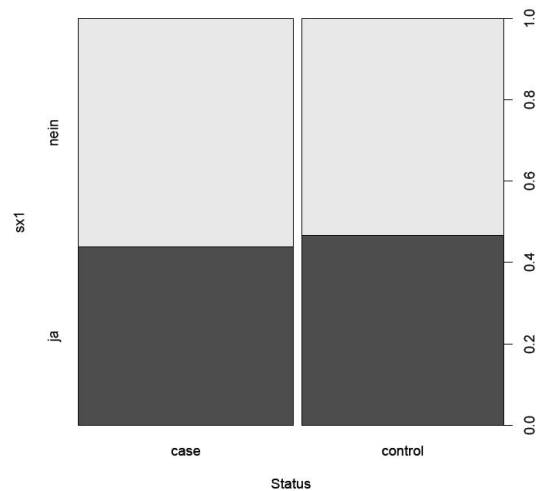
**Abbildung 21: Sensibilisierungsrate**

Wie in Abbildung 21 verdeutlicht, war der Anteil der sensibilisierten Kinder nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,77$ ).



**Abbildung 22: Nahrungsmittelscreen**





**Abbildung 23: Inhalationsscreen**

Abbildung 22 und 23 zeigen, dass sich auch im spezifischen Sensibilisierungsmuster keine signifikanten Unterschiede ausmachen ließen.

Der Anteil von Kinder mit Nahrungsmittelsensibilisierung ist, wie in Abbildung 22 dargestellt, in der Fallgruppe höher als in der Kontrollgruppe; in der Fallgruppe lag bei 4 von 16 untersuchten Kindern (25%) eine Nahrungsmittelsensibilisierung vor; in der Kontrollgruppe bei einem von 15 Kindern (6,7%). dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant ( $p = 0,35$ ).

Wie in Abbildung 23 verdeutlicht, lag in der Fallgruppe bei 7 von 16 untersuchten Kindern (44%) eine Sensibilisierung auf inhalative Allergene vor, in der Kontrollgruppe bei 7 von 15 Kindern (47%). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,98$ ).

## **5. Diskussion**

### **5.1. Einleitung**

Die vorliegende Untersuchung sollte klären, welche Rolle Rhinovirusinfektionen der Atemwege bei der Asthmaentstehung spielen. Dabei geht es darum, die insgesamt komplexe Beziehung zwischen kindlichen viralen Atemwegsinfekten, angeborener und erworbener Immunität sowie weiteren zur Asthmaentstehung beitragenden Faktoren [34, 46] zu diskutieren. In der vorliegenden Untersuchung zeigten Kinder mit Rhinovirusinfektionen häufigere und schwere klinische Symptome und Zeichen, welche unabhängig von einer Atopie auftraten und sich nicht auf die Lungenfunktion auswirkten.

### **5.2. Limitation der Studie**

Mehr als die Hälfte der Familien hat in der Zeit von der ersten Infektion mit stationärem Aufenthalt in der Klinik bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ihren Wohnort gewechselt. Die Untersuchung weist unter anderem deshalb einen nur geringen Rücklauf auf, der in der Fallgruppe bei 8% und in der Kontrollgruppe bei 6% lag. Ein weiterer möglicher Grund für den geringen Rücklauf besteht in der Tatsache, dass die Teilnahme an der durchgeführten Studie mit einem vergleichsweise großen Aufwand für die Familien verbunden war, denn für viele Familien bedeutete es im Alltag ein hohes Maß an organisatorischem Aufwand, mit dem Kind in die Klinik zu kommen und sich die entsprechende Zeit zu nehmen.

Ein weiterer Kritikpunkt der Untersuchung ist, dass keine Aussagen darüber gemacht werden können, welche weiteren viralen Atemwegsinfekte die Patienten zwischen dem Erstereignis und der Untersuchung akquiriert haben, denn die Kinder wurden in der Fallgruppe im Mittel 5,5 Jahre und in der Kontrollgruppe 6,5 Jahre nach dem Erstereignis untersucht. Aus anamnestisch erhobenen Daten ist bekannt, wie viele obstruktive Ventilationsstörungen im Intervall auftraten, doch im Einzelnen ist nicht ersichtlich, durch welche Viren diese verursacht wurden. Hier liegt ein Vorteil der großen prospektiven Kohortenstudien, wie der COAST-Studie [16] oder auch der von Kusel et al. in Australien untersuchten Kohorte [1]: Sie haben die Kinder von Geburt an verfolgt und konnten bei jedem Atemwegsinfekt einen Erregernachweis durchführen.

Weiterhin ist bei der Auswertung der Fragebögen zu bedenken, dass sich vor allem die Eltern der untersuchten Jugendlichen zum Zeitpunkt der Untersuchung eventuell nicht mehr an Details erinnern.

Die Verteilung der Geschlechter in den beiden untersuchten Gruppen ist nicht identisch: In der Fallgruppe haben deutlich mehr Jungen an der Untersuchung teilgenommen.

Bei der Interpretation der statistischen Ergebnisse muss außerdem bedacht werden, dass sich durch das multiple Testen in der Stichprobe die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass fehlerhaft statistisch signifikante Beziehungen gefunden werden.

### **5.3. Hauptresultate**

#### **5.3.1. Lungenfunktion**

Bei der Untersuchung der Lungenfunktion wurden für keinen der erhobenen Parameter pathologische Abweichungen von der Norm gefunden. Es wurde für einen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden: Der expiratorische Spitzenfluss bei 50% der Vitalkapazität war auch nach logistischer Regression mit dem Alter und dem Geschlecht als Korrekturfaktoren in der Fallgruppe signifikant kleiner. Da die MEF 50-Werte aber in beiden Gruppen normwertig sind und dies der einzige von allen untersuchten Parametern ist, der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen aufzeigt, wurden die Daten der Lungenfunktionsuntersuchung als insgesamt unauffällig gewertet. Bei der Interpretation dieser insgesamt unauffälligen Ergebnisse ergeben sich folgende Überlegungen:

Es ist zum einen möglich, dass ein Teil der untersuchten Kinder im späteren Verlauf eine Veränderung der Lungenfunktion erfährt. Die Kinder waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im Median sieben beziehungsweise neun Jahre alt. In Kohortenstudien zeigte sich eine eventuelle Asthmaentwicklung schon im fünften beziehungsweise sechsten Lebensjahr [1, 16]. Jedoch sollte beachtet werden, dass die zitierten Studien sich im Gegensatz zu vorliegender Untersuchung auf Risikopopulationen von Kindern mit atopischer Prädisposition bezogen [1, 16] und dass die Entwicklung eines Asthma bronchiale, welches sich bereits früh manifestiert, in einer solchen Risikokohorte wahrscheinlicher ist als in der hier untersuchten Gruppe. Denn neben der Entwicklung eines Asthma bronchiale in der Kindheit, ist auch die Entwicklung anderer chronischer Lungenerkrankungen wie zum Beispiel einer COPD denkbar, die sich erst im späteren Erwachsenenalter manifestieren würden. Die genannten Studien haben die Kinder nur bis ins späte Schulalter beziehungsweise frühe Adoleszentenalter hinein untersucht. Die maximale Lungenfunktion

am *Ende* der Pubertät ist in Studien aber als entscheidender Bestimmungsfaktor für die Ausbildung einer chronischen Lungenerkrankung im späteren Leben herausgearbeitet worden [20].

Die Muster der bronchialen Hyperreagibilität, der defizienten Lungenfunktion und des Remodellings der Atemwege, die typisch für Asthma sind, scheinen nach neusten Erkenntnissen zwar schon in der frühen Kindheit angelegt [20]. Interaktionen zwischen viralen Atemwegsinfektionen und inhalativen Antigenen und anderen Kofaktoren könnten aber erst im Verlauf und zu einem späteren Zeitpunkt dauerhaft Veränderungen der Immunantwort und der Funktion der Atemwege bei empfindlichen Individuen auslösen [20].

Ein weiterer Aspekt bei der Interpretation der in der Untersuchung unauffälligen Ergebnisse der Lungenfunktionstestung ist, dass selbst Asthmatiker im Intervall eine unauffällige Lungenfunktion haben können. Im Gegensatz zu den oben genannten Kohortenstudien, wie der COAST-Studie, im Rahmen derer die Kinder prospektiv untersucht wurden, wurden die Kinder in der vorliegenden Untersuchung im Intervall und infektfrei untersucht. Weiterhin sollte bedacht werden, dass Patienten, die ein diagnostiziertes Asthma bronchiale aufweisen und eine Dauertherapie mit inhalativen Glukokortikoiden und  $\beta$ -Mimetika erhalten, medikamentös so gut eingestellt sein können, dass ihre Lungenfunktion stabil ist.

Darüber hinaus ist die Lungenfunktionstestung eine Untersuchung, bei der die Qualität der Ergebnisse von der Mitarbeit der Patienten und auch vom Untersucher selbst abhängig ist. Die Kinder waren zum Zeitpunkt der Untersuchung drei bis 18 Jahre alt. Doch auch Kinder im Vorschulalter sind in der Lage, die für die Spirometrie notwendigen Atemmanöver durchzuführen, um auswertbare Fluß-Volumen-Kurven zu generieren [40]. Bei deren Auswertung sollten jedoch folgende Punkte beachtet werden: Kleine Kinder haben ein geringeres absolutes Lungenvolumen und im Vergleich zu Erwachsenen engere Atemwege bezogen auf das Lungenvolumen [40]. Die forcierte Expiration ist durch den Kollaps der Atemwege folglich früher beendet als bei Erwachsenen [40]. Da Kleinkinder es oft nicht schaffen, für länger als eine Sekunde auszuatmen, ist die forcierte Einsekundenkapazität kein verlässlicher Parameter, um eine bronchiale Obstruktion anzuzeigen [40]. In Studien wurden die expiratorischen Spitzenflüsse bei 50% und 75% der Vitalkapazität als verlässlichere Werte herausgestellt [40].

### 5.3.2. Atopieprädisposition und Sensibilisierung

Anamnestisch und mittels Fragebogen ermittelt fanden sich in keiner der untersuchten Gruppen Häufungen atopietypischer Merkmale oder Hinweise auf eine atopische Prädisposition.

Die Gesamt-IgE-Konzentration war in der Fallgruppe zwar im Median etwas höher als in der Kontrollgruppe, die Ergebnisse sprechen aber gegen eine allergische Sensibilisierung und auch der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant.

Auch im Sensibilisierungsmuster wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen gefunden. In der Fallgruppe traten zwar häufiger Nahrungsmittel- und Mehrfachsensibilisierungen auf, doch dieser Unterschied war nicht signifikant.

Für die Untersuchung waren besonders die genannten Nahrungsmittel- und Inhalationsallergene interessant, da eine frühe allergische Sensibilisierung mit der Ausbildung eines Asthma bronchiale im weiteren Verlauf assoziiert ist: Eine frühe Sensibilisierung auf Hühnereiweiß im Alter von 12 Monaten ist mit einer Sensibilisierung auf inhalative Allergene im Alter von drei Jahren und der Ausbildung von Asthma, Heuschnupfen und atopischer Dermatitis assoziiert [47, 48]. In der Multicenter-Allergy-Study (MAS-Studie) [27, 47] wurde gezeigt, dass Kinder mit Sensibilisierungen auf Nahrungsmittel- oder Inhalationsallergene während der ersten drei Lebensjahre, ein erhöhtes Risiko haben, im Alter von sieben Jahren ein Asthma zu entwickeln [47]. Eine besonders hohe Korrelation besteht zwischen einer Sensibilisierung auf Hausstaubmilben und Katzenschuppen und späteren obstruktiven Ventilationsstörungen sowie der Entwicklung von allergischem Asthma, Rhinitis und atopischer Dermatitis [47, 48].

Die Ergebnisse der Untersuchung unterstreichen die Tatsache, dass im Gegensatz zu den großen Kohortenstudien, die zu viralen Atemwegsinfektionen und einer Asthmaentstehung bereits durchgeführt wurden, *keine* Risikopopulation mit atopischer Prädisposition untersucht wurde. Bei der Interpretation der Ergebnisse konnte unabhängig von einer atopischen Prädisposition die Frage bearbeitet werden, was Kinder mit Rhinovirusinfektionen der Atemwege von Kindern mit anderen Atemwegsinfektionen unterscheidet.

Allerdings war zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht ersichtlich, welcher Teil der Kinder zu einem späteren Zeitpunkt eine Sensibilisierung entwickeln würde. Denn die Kinder wurden im Mittel zu einem Zeitpunkt untersucht, der früh für eine mögliche Sensibilisierung ist, da die Prävalenz der Sensibilisierung im Verlauf ansteigt [27]. Vor allem die Inzidenz und Prävalenz der Sensibilisierung auf inhalative Allergene steigt bis zum sechsten Lebensjahr [27] und bis ins späte Adoleszentenalter. Die Inzidenz und Prävalenz der

Nahrungsmittelsensibilisierungen hingegen bleiben im Verlauf auf einem stabilen Niveau [27].

### **5.3.3. Atemwegsinfekte und respiratorische Symptome**

In der Fallgruppe traten anamnestisch signifikant häufigere und vor allem schwerere respiratorische Symptome und Zeichen auf. Die mittels Fragebogen ermittelten respiratorischen Symptome zeigen keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Jedoch bezieht sich der Fragebogen vor allem auf allergische Symptome und es wurden nur vier Parameter zur Anamnese asthmatischer Beschwerden erfragt („Husten, Reizhusten ohne Fieber“; „pfeifende oder keuchende Atemgeräusche“; „obstruktive Bronchitis“, „Asthma“).

In der Interpretation und im Weiteren wurde sich vor allem auf die anamnestisch erhobenen und für die Fragestellung besonders aussagekräftigen Parameter bezogen: In der Fallgruppe fanden sich häufigere und rezidivierende obstruktiv verlaufende Ventilationsstörungen sowie Hospitalisierungen aufgrund von Atemwegsbeschwerden. Wie bereits beschrieben, sind rezidivierende obstruktiv verlaufende Ventilationsstörungen einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Asthmaentstehung [11]. Darüber hinaus fanden sich in der Fallgruppe signifikant mehr Kinder, die aufgrund von Atemwegsbeschwerden bereits kurzfristig eine Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden und  $\beta$ -Mimetika erhielten oder eine Dauertherapie erhalten. In der Fallgruppe traten darüber hinaus signifikant häufiger Minorinfekte, mit mehr als acht leichten Atemwegsinfekten pro Jahr sowie häufiger Majorinfekte – vor allem Pneumonien – auf.

Die Ergebnisse lassen in ihrer Interpretation drei mögliche Hypothesen zu:

Sie könnten zum einen dafür sprechen, dass Infektionen mit Rhinoviren, im Gegensatz zu anderen Atemwegsinfektionen, durch lokale Faktoren und strukturelle Schäden zu schwereren Infektionen sowie langfristigen Veränderungen im Bereich der Atemwege führen, die dann für weitere Infektionen prädisponieren. Denn offensichtlich erleiden Kinder nach einer ersten obstruktiv verlaufenden Rhinovirusinfektion der Atemwege rezidivierende Rhinovirusinfekte und obstruktive Ventilationsstörungen. Rhinoviren scheinen bevorzugt veränderte oder vorgeschädigte Atemwegsepithelien zu befallen [1]. Bei den betroffenen Kindern könnte sich eine Schädigung der Atemwege als Folge der Atemwegsinfekte und einer anhaltenden immunologischen Fehlregulation entwickeln [14, 32, 46].

Es ist aber auch möglich, dass die Viren im Zusammenspiel mit verschiedenen Ko- und Umgebungsfaktoren zu einem sensiblen Zeitpunkt der Lungenentwicklung auf das Atemwegsepithel und das noch unreife Immunsystem einwirken [46]. Vor allem im

Vorschulalter besteht eine große Empfindlichkeit für ein Remodelling der Atemwege und somit für die Entwicklung einer chronischen Lungenerkrankung [20]. In diesem Fall wäre demnach initial nicht die Häufung der Infekte, sondern ihr Zeitpunkt ausschlaggebend.

Eine dritte Möglichkeit besteht darin, dass bei Kindern mit häufigen und persistierenden Erkältungen eine genetische Prädisposition zunächst das Risiko für häufigere und schwerer verlaufende Atemwegsinfekte erhöht, und über das oben beschriebene Remodelling das Asthmarisiko ansteigt [34]. Diese angeborene oder auch früh erworbene Anfälligkeit für Rhinovirusinfektionen sowie eine fehlregulierte Immunantwort darauf, kann die betroffenen Kinder für wiederkehrende obstruktiv verlaufende rhinovirusinduzierte Ventilationsstörungen bis ins Adoleszentenalter hinein prädisponieren [17]. Die beschriebene Hypothese versteht die schwer verlaufenden Rhinovirusinfekte bei Säuglingen und Kleinkindern somit als „*frühen Marker*“ für eine solche mögliche Prädisposition [34]. In dieser möglichen Prädisposition könnte die Antwort auf die Frage liegen, was Kinder mit Rhinovirusinduzierten unteren Atemwegsinfekten von Kindern mit anderen unteren Atemwegsinfekten unterscheidet.

#### **5.3.4. Worin könnte eine mögliche Prädisposition bestehen?**

Die meisten Studien zur Klärung der Frage, welchen Einfluss virale Atemwegsinfektionen für die Asthmaentstehung haben, beziehen sich - wie zum Beispiel die COAST-Studie oder die von Kusel et al. in Australien durchgeführte Studie - , auf Kohorten von Risikokindern mit einer atopischen Prädisposition [46]. Die Assoziation zwischen rhinovirusinduzierten unteren Atemwegsinfektionen und einer späteren Asthmaentstehung fand sich hier vor allem bei Kindern mit einer allergischen Sensibilisierung vor dem zweiten Lebensjahr, nicht jedoch bei Nicht-Atopikern und auch nicht für untere Atemwegsinfektionen, die durch RSV oder andere Viren verursacht waren [1, 29].

Auch im Rahmen der Untersuchung zeigten sich in der Fallgruppe signifikant häufiger „*persistent wheezers*“, [1, 14, 15] also Kinder, die über das dritte Lebensjahr hinaus anamnestisch unter rezidivierenden, obstruktiv verlaufenden Ventilationsstörungen leiden, und aufgrund dessen häufigere respiratorische Beschwerden, Krankenhausaufenthalte und einen erhöhten Therapiebedarf angeben. Im Gegensatz zu den genannten Studien wurden in der vorliegenden Studie jedoch Kinder untersucht, die kein signifikantes Risikoprofil für eine atopische Prädisposition aufwiesen, weder anamnestisch noch serologisch.

Demgegenüber steht, dass Studien eine quantitative Beziehung zwischen dem Grad der Sensibilisierung, gemessen am IgE-Titer, und der Wahrscheinlichkeit, Asthmasymptome zu entwickeln, festgestellt haben. Die Wahrscheinlichkeit von obstruktiv verlaufenden

Virusinfekten und Asthmaexazerbationen steigt mit erhöhten IgE-Titern auf inhalative Antigene [34, 35]. Es wird angenommen, dass erhöhte IgE-Spiegel auf spezifische Inhalationsantigene Patienten herausstellen, die schwere Atemwegssymptome entwickeln [21].

Kinder mit obstruktiv verlaufenden Atemwegserkrankungen haben in Studien höhere Gesamt-IgE-Spiegel [32]. Ein erhöhter IgE-Spiegel ist sowohl mit einem größeren Risiko für Asthmaexazerbationen [29] als auch mit einem erhöhten Anteil von exprimiertem FcεRI auf zirkulierenden dendritischen Zellen [33] assoziiert. Dies legt den Schluss nahe, dass Rhinoviren und eine Sensibilisierung vor allem auf inhalative Allergene synergistische Effekte haben. Das Risiko für ein persistierendes Asthma ist am größten, wenn die Rhinovirusinfekte und der Allergenkontakt zeitgleich auftreten [34]. Frühe mehrfach Sensibilisierungen sind außerdem mit einem höherem Risiko für Hospitalisierungen verbunden [29].

Der Suszeptibilität für rhinovirusinduzierte Atemwegsinfekte und der Atopie könnten also strukturell gleiche Defekte der angeborenen und der erworbenen Immunantwort zu Grunde liegen [1]. Doch nicht alle Atopiker entwickeln ein Asthma [4].

Diese Tatsache spricht dafür, dass es neben der Atopie weitere genetische oder epigenetische Faktoren gibt, die prädisponierend für rhinovirusinduzierte Atemwegsinfekte wirken. Es könnte zum Beispiel bereits eine defiziente Immunantwort in den Atemwegen vorliegen, die die Kinder schon *vor* ersten Atemwegsinfekten für rezidivierende Infekte und die Entwicklung einer chronischen Lungenerkrankung prädisponiert [49]. Die Tucson Studie zeigt, dass Kinder, die in den ersten Lebensjahren virale untere Atemwegsinfekte erleiden, schon kurz nach der Geburt eine veränderte Einsekundenkapazität haben. Eine mögliche Prädisposition oder Schädigung der Atemwege könnte dementsprechend sogar schon fetal begründet sein [49].

Es gibt kein Gen, das allein für die Entwicklung von Asthma verantwortlich gemacht werden kann [50]. Genetische Polymorphismen jedoch könnten die Schwere von Atemwegsinfekten und das Asthmarisiko erhöhen. Herausgearbeitet wurden in diesem Zusammenhang unter anderem Polymorphismen, die Gene betreffen, die für Interferone und Interleukine kodieren [34, 50]. Hier sind zum Beispiel Polymorphismen der Interferon-Produktion interessant, da Interferone bei Asthmatikern und Atopikern defizient arbeiten [21, 34]. Eine verminderte Produktion von Interferonen führt insgesamt zu einer verlangsamten und schlechteren Viruselimination [21]. Eine defiziente Interferon-Antwort findet sich sowohl bei Asthmatikern als auch bei Atopikern ohne Asthma [46].



Kinder mit nichtallergischem Asthma haben andersherum häufiger *asymptomatische* Rhinovirusinfektionen [46].

Dies spricht insgesamt *für* die Atopie als mögliche Prädisposition für rezidivierende rhinovirusinduzierte untere Atemwegsinfektionen und deren langfristige Folgen.

Die epigenetische Regulation der Atemwegsentzündung greift an verschiedenen Stellen der Entzündungskaskade und betrifft unter anderem auch die Expression von Schlüsselgenen des T-Zellsystems und Bestandteile des angeborene Immunsystems, die mit einem asthmatischem Phänotyp assoziiert sind [35, 51]. Es stellt sich an dieser Stelle die Frage, welche weiteren Faktoren also zur Asthmaentstehung beitragen, denn eine Schädigung des bronchialen Epithels liegt auch bei Atopikern ohne Asthma vor [46]. So ist zum Beispiel die Interferon- $\gamma$ -Produktion, abhängig vom Methylierungsgrad der Schlüsselgene, der wiederum unter anderem durch Tabakrauchen modifiziert wird [35].

Eine Passivrauchbelastung der Kinder ist ein wichtiger Risikofaktor für die Ausbildung respiratorischer Symptome [12, 13]. In der vorliegenden Studie wurde ein signifikanter Unterschied in der Passivrauchbelastung der untersuchten Gruppen gefunden. Die Passivrauchbelastung war in der Kontrollgruppe signifikant höher. Allerdings wurden in dieser Gruppe signifikant weniger respiratorische Symptome gefunden, sodass dieser Unterschied an dieser Stelle nicht weiter beleuchtet wurde.

Dass genetische Faktoren und Umgebungsfaktoren zusammen agieren, zeigen Studien, in denen Kinder, die kurz vor der RS- oder Rhinovirus-saison geboren werden, ein besonders hohes Risiko für obstruktiv verlaufende Ventilationsstörungen haben [32]. Zwillingsstudien aus Dänemark zeigen aber wiederum auch, dass eine durch RS-Viren verursachte Bronchiolitis alleine nicht zur Asthmaentstehung ausreicht, sondern dass es eine genetische Komponente für die Anfälligkeit für eine RS-Virusinduzierte Bronchiolitis und damit verbundene Obstruktionen der Atemwege gibt [32].

Allergene und Umweltfaktoren sind interessante Kofaktoren für die Asthmaentstehung. So werden zum Beispiel für den Anstieg von obstruktiv verlaufenden Rhinovirusinfektionen nach den Sommerferien im Rahmen der „Septemberepidemie“ neben der erhöhten Virusexposition auch weitere Faktoren wie Stress und erhöhte Allergenkonzentrationen mit verantwortlich gemacht. Die Kofaktoren könnten das Atemwegsepithel dahin gehend „vorschädigen“, dass Rhinoviren leichter replizieren können [32]. Es ist am wahrscheinlichsten, dass genetische Faktoren und Umgebungsfaktoren gemeinsam agieren, denn wie die Tucson-Children's-Respiratory-Studie [17] zeigt, entwickeln die meisten Kinder

mit obstruktiv verlaufenden unteren Atemwegsinfektionen in früher Kindheit später kein Asthma.

Die Ergebnisse der Untersuchung bestätigen die eingangs genannte Hypothese insofern, als die Kinder der Fallgruppe *unabhängig* von einer atopischen Prädisposition häufigere und schwerere respiratorische Symptome entwickeln.

Erhöhte Th2-Zytokine, wie sie bei Atopikern gefunden werden, spielen jedoch in der Asthmaentstehung wie oben beschrieben eine wichtige Rolle. Sie sind insgesamt als Ausdruck eines unreifen Immunsystems zu werten, wie es zum Beispiel auch bei Neugeborenen zu finden ist. Die Immunantwort kann durch Viren oder andere Kofaktoren verändert werden oder aber ist zum Zeitpunkt der Infektion bereits defizitär [14]. In jedem Fall erhöhen eine prolongierte Th2-Antwort, eine erniedrigte angeborene Immunantwort oder auch durch Umweltfaktoren verursachte Defekte der lokalen Immunantwort die Wahrscheinlichkeit, dass das Virus sich auf die unteren Atemwege ausbreiten und die Lungenreifung beeinträchtigen kann [14, 35].

Abschließend lässt sich festhalten, dass der Einfluss von Rhinovirusinfektionen auf die Entstehung einer chronischen Lungenerkrankung, wie dem Asthma bronchiale, nicht isoliert gesehen und interpretiert werden kann. Genetische Faktoren wie zum Beispiel eine atopische Prädisposition und epigenetische Faktoren, aber auch Allergenkontakt, Feinstaubbelastung, bakterielle Koinfektionen oder Kolonisationen, Rauchen oder Passivrauchen, der Klimawandel; dies alles sind Faktoren, die im komplexen Zusammenspiel zwischen den Atemwegen, dem Immunsystem und den viralen Atemwegsinfektionen einen Einfluss haben und deren Bedeutung nur als Ganzes zu verstehen ist.

So ist eine atopische Prädisposition, wie in Kohortenstudien gezeigt wurde, sicher *ein* Risikofaktor für die Asthmaentstehung, doch ist sie keine zwingende Voraussetzung für die Asthmaentstehung nach Rhinovirusinfektionen der unteren Atemwege. In Studien gibt es bereits Ansätze, die umgekehrt davon ausgehen, dass nicht die Atopie für schwere Atemwegsinfektionen prädisponierend wirkt, sondern schwere untere Atemwegsinfekte im Verlauf zu einer atopischen Sensibilisierung führen können [52, 53].

Wie die Untersuchung zeigt, werden Kinder nach stattgehabter Rhinovirusinfektion der unteren Atemwege auch *ohne* eine atopische Prädisposition zu „*persistent wheezers*“. Zum Zeitpunkt der Untersuchung konnte zwar keine direkte Veränderung der Lungenfunktion festgestellt – mögliche Erklärungen wurden eingangs bereits diskutiert - aber die Untersuchung unterstreicht, dass Rhinovirusinfektionen und die darauf folgende Immunantwort bei der Asthmaentwicklung auch unabhängig von einer atopischen

Prädisposition eine wichtige Rolle spielen. Das Wissen über die Bedeutung unterer Atemwegsinfektionen im Kindesalter und das Verständnis der zu Grunde liegenden Mechanismen sind wichtig für eventuelle Therapie- und Präventionsansätze.

#### **5.4. Ausblick**

Asthma bronchiale stellt eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendlichenalter dar und verursacht bei den betroffenen Kindern und deren Familien einen hohen Leidensdruck. Darüber hinaus bedeutet es enorme Kosten für das Gesundheitssystem. Durch die Prävention rezidivierender Rhinovirusinfektionen und deren Einfluss auf das Remodelling der Atemwege, könnte eine Asthmaentstehung möglicherweise verhindert werden [54].

In einer Interventionsstudie, der MAKI-Studie, konnte bereits gezeigt werden, dass späte Frühgeborene, die während der RSV-Saison mit Pavalizumab behandelt wurden, seltener unter rezidivierenden obstruktiven Ventilationsstörungen leiden [55], die bekanntlich ein wichtiger Risikofaktor für die Asthmaentstehung sind [11]. Pavalizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen RS-Viren entwickelt wurde, doch offensichtlich auch das Auftreten von anderen Atemwegsinfektionen, so auch von Rhinovirusinfektionen, verhindert [55].

In *in vitro* Studien an humanen Bronchialepithelzellen, die mit Rhinoviren infiziert wurden, konnte bereits gezeigt werden, welchen Einfluss Rhinoviren auf das Remodelling der Atemwege haben. So erhöhen sie unter anderem die Expression von Angiogenesefaktoren wie dem Vascular-Endothelial-Growth-Factor (VEGF) in bronchialen Epithelzellen [54, 56]. Weiterhin wird *in vitro* die Produktion von endozellulärer Matrix erhöht [56], unter anderem bedingt durch die erhöhte Expression von Wachstumsfaktoren durch bronchiale Epithelzellen. Dies sind zum Beispiel Wachstumsfaktoren, die auf Fibroblasten wirken, wie der Fibroblast-Growth-Factor (FGF) [54].

Bei der oben bereits diskutierten Fülle von Risikofaktoren und deren komplexen Interaktionen, erscheint es schwierig, über eine Vermeidung dieser Risikofaktoren Infektionen zu verhindern oder deren Folgen zu minimieren. Eine primäre Prävention im Sinne einer Impfung wäre eine gute Möglichkeit, das Auftreten schwerer rhinovirusinduzierter Infektionen der unteren Atemwege zu verhindern. Aufgrund der hohen genetischen Diversität von Rhinoviren ist dieser Ansatz jedoch schwer zu verwirklichen. Denkbar ist die Möglichkeit, sich bei der Entwicklung eines potenten Impfstoffes auf besonders virulente Subtypen, wie den Typ C der Rhinoviren, zu beschränken.

Das nächste Problem einer potentiellen Impfung ergibt sich in der Frage, welche Kinder davon wirklich profitieren würden, da - wie die vorliegende Untersuchung aufzeigt - nicht nur Atopiker persistierende respiratorische Symptome nach Rhinovirusinfektionen der Atemwege entwickeln. Weitere Untersuchungen sind nötig, um konkretisieren zu können, was Kinder für schwer verlaufende und rezidivierende rhinovirusinduzierte Infektionen der unteren Atemwege prädisponiert. Denn dieses Wissen ist unabdingbar für die Entwicklung von Strategien zur Prävention solcher Infektionen und zur Klärung der Frage, welche Kinder von einer Prävention profitieren würden, denn nicht alle Kinder mit unteren Atemwegsinfektionen entwickeln im Verlauf rezidivierende Infektionen und persistierende Symptome.

## **6. Zusammenfassung**

### **6.1. Hintergrund**

In Kohortenstudien konnte gezeigt werden, dass akute obstruktiv verlaufende Rhinovirusinfektionen der unteren Atemwege im Säuglings- und Kleinkindalter ein Risikofaktor für die spätere Ausbildung von chronischen Atemwegssymptomen und einer chronischen Lungenerkrankung, wie zum Beispiel dem Asthma bronchiale, sind. Dieser Zusammenhang wurde insbesondere bei Risikokindern mit einer atopischen Prädisposition untersucht und gefunden.

### **6.2. Ziel**

Die Untersuchung sollte klären, inwiefern sich Kinder mit akuten Rhinovirusinfektionen der unteren Atemwege bis zum Schulalter in Bezug auf ihre Lungenfunktion, die Häufigkeit und Schwere respiratorischer Symptome sowie in Bezug auf eine atopische Prädisposition von Kindern mit anderen Atemwegsinfektionen unterscheiden.

### **6.3. Methoden**

In einer retrospektiven Studie wurden 33 Kinder (24 Jungen und 9 Mädchen), die zwischen 2002 und 2009 mit Symptomen einer unteren Atemwegsinfektion in der Universitätskinderklinik stationär aufgenommen waren und in deren Nasopharyngealsekret Nukleinsäuren von Rhinoviren nachgewiesen wurden, untersucht. Sie wurden mit einer Kontrollgruppe von 24 Kindern (14 Jungen und 10 Mädchen) verglichen, in deren Nasopharyngealsekret Nukleinsäuren anderer nicht kolonisierende Erreger von Atemwegsinfektionen nachgewiesen wurden.

Zum Zeitpunkt des stationären Krankenhausaufenthaltes waren die Kinder der Fallgruppe im Median ein Jahr (Spannweite 6 Monate bis 10 Jahre) und die der Kontrollgruppe 2,5 Jahre (Spannweite 1 Monat bis 9 Jahre) alt. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung waren die Kinder der Fallgruppe im Median sieben Jahre (Spannweite 3 bis 14 Jahre) und die der Kontrollgruppe im Median 9 Jahre (5 bis 14 Jahre) alt.

Anhand eines Anamnesegesprächs, einer klinischen Untersuchung sowie eines standardisierten Fragebogens wurden die Häufigkeit und die Schwere respiratorischer Symptome und das Atopierisiko ermittelt. Mittels Spirometrie und Bodyplethysmographie wurde die Lungenfunktion der Kinder untersucht. Darüber hinaus erfolgte eine Blutentnahme zur serologischen Analyse des Gesamt-IgE-Spiegels und spezifischer IgE-Antikörper.

#### **6.4. Ergebnisse**

In der Fallgruppe nahmen 33 von 409 (8%) und in der Kontrollgruppe 24 von 405 (6%) der eingeladenen Patienten an der Studie teil.

In der Fallgruppe traten häufigere und schwerere respiratorische Symptome auf: Es fanden sich sowohl signifikant häufigere leichte Atemwegsinfekte als auch schwere obstruktive Ventilationsstörungen und Hospitalisierungen aufgrund von Atemwegsbeschwerden.

Die Untersuchung der Lungenfunktion ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

16 von 33 Patienten der Fallgruppe (48,5 %) und 15 von 24 Patienten der Kontrollgruppe (62,5%) willigten in eine Blutentnahme ein.

Der Gesamt-IgE-Spiegel lag in der Fallgruppe im Median bei 101 kU/l (Spannweite 4,01-1580 kU/l) und in der Kontrollgruppe bei 53,2 kU/l (Spannweite 4,93-538 kU/l). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Auch im spezifischen Sensibilisierungsmuster sowie im Risiko für eine Atopieprädisposition lagen keine signifikanten Unterschiede vor.

#### **6.5. Schlussfolgerung**

Kinder, die vor dem dritten Lebensjahr durch Rhinoviren verursachte untere Atemwegsinfektionen erleiden, entwickeln im Schulalter häufigere und schwerere respiratorische Symptome. Sie unterscheiden sich von Kindern mit anderen akuten unteren Atemwegsinfektionen jedoch nicht in Bezug auf die Lungenfunktion. Auch die Höhe der Gesamt-IgE-Konzentration, das spezifische Sensibilisierungsmuster sowie das Risikoprofil für eine atopische Prädisposition zeigte keine Unterschiede in den beiden Gruppen.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

ARI	Acute Respiratory Infection (akute Virusinfektion der Atemwege)
COAST-Studie	Childhood-Origins-of-Asthma-Studie
DC	Dendritic Cells
FcεR1	hochaffiner IgE-Rezeptor
FEV1	Einsekundenkapazität
ICAM1	interzelluläres Adhäsionsmolekül 1
IFN	Interferon
KM	Knochenmark
MAS-Studie	Multicenter-Allergy-Studie
mPCR	Multiplex-PCR
RV	Rhinovirus
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PEF	Peakflow
RSV	Respiratory- Syncitial-Virus
Th1-Zelle	Typ1-T-Helfer-Zelle
Th2-Zelle	Typ2-T-Helfer-Zelle

## 8. Literaturverzeichnis

1. Kusel, M.M., et al., *Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **119**(5): p. 1105-10.
2. Miller, E.K., *New human rhinovirus species and their significance in asthma exacerbation and airway remodeling*. Immunol Allergy Clin North Am, 2010. **30**(4): p. 541-52, vii.
3. Speer, P., Gahr, M, *Pädiatrie. Asthma bronchiale*, ed. M. Kopp, Leupold W.2009: Springer.
4. Hollams, E.M., et al., *Elucidation of asthma phenotypes in atopic teenagers through parallel immunophenotypic and clinical profiling*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **124**(3): p. 463-70, 470 e1-16.
5. Kieninger, E., et al., *Rhinovirus infections in infancy and early childhood*. Eur Respir J, 2012.
6. Gruber, C., et al., *History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort*. Pediatr Allergy Immunol, 2008. **19**(6): p. 505-12.
7. Ankermann, T., et al., *Erregerspektrum nichtkolonisierender Erreger bei unterer Atemwegsinfektionen von Kindern unter 6.Lj .- Zusammenfassung von 6 konsekutiven Jahren*, in unpubliziert2013.
8. Speer, P., Gahr, M, *Pädiatrie*, ed. W. Leupold2009: Springer.
9. Busse, W.W., *The relationship between viral infections and onset of allergic diseases and asthma*. Clin Exp Allergy, 1989. **19**(1): p. 1-9.
10. Sherrill, D., et al., *On early sensitization to allergens and development of respiratory symptoms*. Clin Exp Allergy, 1999. **29**(7): p. 905-11.
11. Gern, J.E., *Rhinovirus and the initiation of asthma*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2009. **9**(1): p. 73-8.
12. Jackson, D.J. and R.F. Lemanske, Jr., *The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception*. Immunol Allergy Clin North Am, 2010. **30**(4): p. 513-22, vi.
13. Lemanske, R.F., Jr., et al., *Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing*. J Allergy Clin Immunol., 2005. **116**(3): p. 571-7.



14. Sly, P.D., M. Kusel, and P.G. Holt, *Do early-life viral infections cause asthma?* J Allergy Clin Immunol, 2010. **125**(6): p. 1202-5.
15. Taussig, L.M., et al., *Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present.* J Allergy Clin Immunol, 2003. **111**(4): p. 661-75; quiz 676.
16. Jackson, D.J., et al., *Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children.* Am J Respir Crit Care Med., 2008. **178**(7): p. 667-72. Epub 2008 Jun 19.
17. Martinez, F.D., *The connection between early life wheezing and subsequent asthma: The viral march.* Allergol Immunopathol (Madr), 2009. **37**(5): p. 249-51.
18. Kotaniemi-Syrjanen, A., et al., *Rhinovirus-induced wheezing in infancy--the first sign of childhood asthma?* J Allergy Clin Immunol, 2003. **111**(1): p. 66-71.
19. Gern, J.E., *Viral respiratory infection and the link to asthma.* Pediatr Infect Dis J., 2008. **27**(10 Suppl): p. S97-103.
20. Martinez, F.D., *The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life.* Proc Am Thorac Soc., 2009. **6**(3): p. 272-7.
21. Kelly, J.T. and W.W. Busse, *Host immune responses to rhinovirus: mechanisms in asthma.* J Allergy Clin Immunol, 2008. **122**(4): p. 671-82; quiz 683-4.
22. Johnston, N.W., et al., *The September epidemic of asthma hospitalization: school children as disease vectors.* J Allergy Clin Immunol, 2006. **117**(3): p. 557-62.
23. Leung, D.Y., *New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation.* Allergol Int, 2013. **62**(2): p. 151-61.
24. Niggemann, B., M. Nilsson, and F. Friedrichs, *Paediatric allergy diagnosis in primary care is improved by in vitro allergen-specific IgE testing.* Pediatr Allergy Immunol, 2008. **19**(4): p. 325-31.
25. Niggemann, B., *Suggestions for a uniform terminology in allergology and pneumology.* Pediatr Allergy Immunol, 2008. **19**(2): p. 99-107.
26. Bisgaard, H., et al., *Deep phenotyping of the unselected COPSAC2010 birth cohort study.* Clin Exp Allergy, 2013. **43**(12): p. 1384-94.
27. Kulig, M., et al., *Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life.* J Allergy Clin Immunol, 1999. **103**(6): p. 1173-9.
28. Jartti, T., et al., *Allergic sensitization is associated with rhinovirus-, but not other virus-, induced wheezing in children.* Pediatr Allergy Immunol, 2010. **21**(7): p. 1008-14.

29. Jackson, D.J., et al., *Asthma exacerbations: origin, effect, and prevention*. J Allergy Clin Immunol, 2011. **128**(6): p. 1165-74.
30. Kusel, M.M., et al., *Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study*. Pediatr Infect Dis J., 2006. **25**(8): p. 680-6.
31. Beigelman, A. and L.B. Bacharier, *The role of early life viral bronchiolitis in the inception of asthma*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2013. **13**(2): p. 211-6.
32. Busse, W.W., R.F. Lemanske, Jr., and J.E. Gern, *Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations*. Lancet, 2010. **376**(9743): p. 826-34.
33. Durrani, S.R., et al., *Innate immune responses to rhinovirus are reduced by the high-affinity IgE receptor in allergic asthmatic children*. J Allergy Clin Immunol, 2012. **130**(2): p. 489-95.
34. Bartlett, N.W., et al., *Genetics and epidemiology: asthma and infection*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2009. **9**(5): p. 395-400.
35. Holt, P.G., D.H. Strickland, and P.D. Sly, *Virus infection and allergy in the development of asthma: what is the connection?* Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2012. **12**(2): p. 151-7.
36. Sykes, A., et al., *Rhinovirus 16-induced IFN-alpha and IFN-beta are deficient in bronchoalveolar lavage cells in asthmatic patients*. J Allergy Clin Immunol, 2012. **129**(6): p. 1506-1514 e6.
37. Holt, P.G. and P.D. Sly, *Interaction between adaptive and innate immune pathways in the pathogenesis of atopic asthma: operation of a lung/bone marrow axis*. Chest, 2011. **139**(5): p. 1165-71.
38. Lachowicz-Scroggins, M.E., et al., *Interleukin-13-induced mucous metaplasia increases susceptibility of human airway epithelium to rhinovirus infection*. Am J Respir Cell Mol Biol, 2010. **43**(6): p. 652-61.
39. Ankermann, T., *Pulmonale Infektiologie*, in *2. Kinderpneumologischer Fortbildungskurs2008*: Insel Reichenau.
40. Beydon, N., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **175**(12): p. 1304-45.
41. Grondahl, B., et al., *Rapid identification of nine microorganisms causing acute respiratory tract infections by single-tube multiplex reverse transcription-PCR: feasibility study*. J Clin Microbiol, 1999. **37**(1): p. 1-7.

42. Puppe, W., et al., *Validation of a multiplex reverse transcriptase PCR ELISA for the detection of 19 respiratory tract pathogens*. Infection, 2013. **41**(1): p. 77-91.
43. Niggemann, B., *Unspezifische Provokationsverfahren in der pneumologischen Diagnostik*. Monatszeitschrift Kinderheilkunde, 1999. **147**.
44. Fleiss, J.L., A. Tytun, and S.H.K. Ury, *A simple approximation for calculating sample sizes for comparing independent proportions*. Biometrics, 1980. **36**: p. 343-346.
45. Machin, D. and M.J. Campbell, *Statistical Tables for design of clinical trials* 1987: Blackwell Scientific Publications.
46. Baraldo, S., et al., *Deficient antiviral immune responses in childhood: distinct roles of atopy and asthma*. J Allergy Clin Immunol, 2012. **130**(6): p. 1307-14.
47. Lau, S., et al., *The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS)*. Paediatr Respir Rev, 2002. **3**(3): p. 265-72.
48. Nickel, R., et al., *Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years*. J Allergy Clin Immunol, 1997. **99**(5): p. 613-7.
49. Stern, D.A., et al., *Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study*. Lancet, 2007. **370**(9589): p. 758-64.
50. Martinez, F.D., *Genes, environments, development and asthma: a reappraisal*. Eur Respir J, 2007. **29**(1): p. 179-84.
51. Daley, D., et al., *Associations and interactions of genetic polymorphisms in innate immunity genes with early viral infections and susceptibility to asthma and asthma-related phenotypes*. J Allergy Clin Immunol, 2012. **130**(6): p. 1284-93.
52. Sigurs, N., et al., *Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(2): p. 137-41.
53. Sigua, J.A. and M.H. Grayson, *Evidence mounts that viruses drive atopic development*. J Allergy Clin Immunol, 2013. **131**(5): p. 1340-1.
54. Skevaki, C.L., et al., *Rhinovirus-induced basic fibroblast growth factor release mediates airway remodeling features*. Clin Transl Allergy, 2012. **2**(1): p. 14.
55. Stein, R.T., et al., *Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years*. Lancet, 1999. **354**(9178): p. 541-5.
56. Kuo, C., et al., *Rhinovirus infection induces expression of airway remodelling factors in vitro and in vivo*. Respiriology, 2011. **16**(2): p. 367-77.

## 9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beziehung zwischen viraler Atemwegsinfektion und chronischer Lungenerkrankung/Asthma	8
Abbildung 2: Frühe Rhinovirusinfektionen bei Risikokindern sind mit einer chronischen Lungenerkrankung im sechsten Lebensjahr assoziiert	11
Abbildung 3: Interaktion zwischen adaptiver und angeborener Immunantwort auf Virusinfekte bei Atopikern	14
Abbildung 4: Peakflow in Litern	27
Abbildung 5: Inspiratorische Vitalkapazität in Litern	27
Abbildung 6: Einsekundenkapazität in Litern	28
Abbildung 7: MEF 50 in Litern	28
Abbildung 8: Expiratorischer Spitzenfluss bei 25% der Vitalkapazität in Litern	29
Abbildung 9: Nächtlicher Husten/Husten nach Belastung	31
Abbildung 10: Minorinfekte	31
Abbildung 11: Majorinfekte	32
Abbildung 12: Therapie	32
Abbildung 13: Obstruktive Ventilationsstörungen	33
Abbildung 14: Hospitalisierungen	33
Abbildung 15: Asthma	34
Abbildung 16: Familienmitglied Raucher	34
Abbildung 17: Atopische Dermatitis (Anamnese)	36
Abbildung 18: Atopische Dermatitis (Fragebogen)	36
Abbildung 19: Verwandte 1.Grades	37
Abbildung 20: Gesamt-IgE-Spiegel	37
Abbildung 21: Sensibilisierungsrate	38
Abbildung 22: Nahrungsmittelscreen	38
Abbildung 23: Inhalationsscreen	39

## 10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Geräte	16
Tabelle 2: Patientenkollektiv	23
Tabelle 3: Anamneseparameter	24
Tabelle 4: Fragebogenparameter	25
Tabelle 5: Lungenfunktionsparameter	26
Tabelle 6: Respiratorische Symptome	30
Tabelle 7: Atopische Prädisposition	35

# 11. Anhang

## 11.1. Ethikvotum

MEDIZINISCHE FAKULTÄT  
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Postadresse:  
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9  
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09  
Telefax 04 31 / 597-53 33  
ethikkomm@email.uni-kiel.de

Datum: 12.02.2015

Frau  
Julia August  
Heistereck 1  
25746 Lohe-Rickelshof

Sehr geehrte Frau August,

mit Schreiben vom 04.02.2015 teilt mir Herr PD Dr. Tobias Ankermann aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, der Sie bei der Vorbereitung und Durchführung Ihrer Dissertationsuntersuchungen ab November 2009 betreut hat, mit, dass versehentlich ein Ethik-Kommissionsvotum nicht eingeholt worden ist.

Nach Durchsicht der „post festum“ eingereichten Antragsunterlagen einschließlich der im Rahmen der Untersuchungen genutzten Aufklärungsbögen und Einwilligungsunterlagen stimme ich als Vorsitzender der Ethik-Kommission ausnahmsweise zu, dass Sie Ihre Dissertation im Rahmen des Promotionsverfahrens einreichen können.

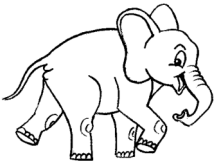
Bitte berücksichtigen Sie aber, dass Sie in Zukunft an die Berufsordnung für Ärzte gebunden sind und entsprechende Verstöße von den zuständigen Stellen geahndet werden dürften.

Mit freundlichen Grüßen

Ihr

  
Prof. Dr. H. M. Mehdorn  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

## 11.2. Fragebogen



### Klinik für Allgemeine Pädiatrie, UKSK, Campus Kiel

Qualitätszirkel pädiatrische Allergologie, Pulmologie und Dermatologie  
der Kinder- und Jugendärzte / innen in Kiel und Umgebung

### Fragebogen zur Anamnese allergischer Erkrankungen

Name:..... Vorname:..... geb.:.....  
 Strasse:..... PLZ:..... Wohnort:.....  
 Beruf/Tätigkeit Mutter:..... priv.:..... dienst:.....  
 Beruf/Tätigkeit Vater:..... priv.:..... dienst:.....

Bitte kreuzen Sie die jeweilige Frage so an [x]

• Wer füllt den Fragebogen aus?  
 Patient    Mutter    Vater    sonstiger (wer?).....

• Welches sind die Hauptbeschwerden? (an Haut, Schleimhaut, Bindehaut, Atemwegen, Magen-Darmtrakt, o.a.)  
 .....  
 .....  
 .....

• Bestehen oder bestanden folgende Krankheitserscheinungen?	von Monat/Jahr (z.B. Juni/02)	bis Monat/Jahr (Ende Juli/02)
<input type="checkbox"/> Milchschorf, Säuglingsekzem	.....	.....
<input type="checkbox"/> juckender Hautausschlag	.....	.....
<input type="checkbox"/> Ausschlag (Ellenbeugen / Kniekehlen)	.....	.....
<input type="checkbox"/> atopische Dermatitis (Neurodermitis)	.....	.....
<input type="checkbox"/> gehäufte Mittelohrentzündung	.....	.....
<input type="checkbox"/> Pseudokrapp	.....	.....
<input type="checkbox"/> Husten, Reizhusten ohne Fieber	.....	.....
<input type="checkbox"/> pfeifende o. keuchende Atemgeräusche	.....	.....
<input type="checkbox"/> obstruktive („spastische“) Bronchitis	.....	.....
<input type="checkbox"/> Asthma	.....	.....
<input type="checkbox"/> Niesanfälle (> 5 mal hintereinander)	.....	.....
<input type="checkbox"/> behinderte Nasenatmung	.....	.....
<input type="checkbox"/> häufiger Schnupfen, Heuschnupfen	.....	.....
<input type="checkbox"/> Augentränen, Augenjucken	.....	.....
<input type="checkbox"/> Schwellung der Augenlider	.....	.....
<input type="checkbox"/> Hautquaddeln, Urticaria, Nesselsucht	.....	.....
<input type="checkbox"/> Juckreiz von Lippen, Gaumen	.....	.....
<input type="checkbox"/> Schwellung der Lippen	.....	.....
<input type="checkbox"/> Magen-Darm-Beschwerden	.....	.....

Durchfallneigung .....

- Leidet oder litt ein Verwandter an Atemwegs- oder Hautbeschwerden?

ja (dann bitte folgende Angaben)

	Hauterkrankungen	Heuschnupfen	Asthma Chronische Bronchitis
<input type="checkbox"/> Mutter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Vater	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Schwester	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Bruder	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Großmutter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Großvater	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Tante/Onkel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

nein

- Wie ist die Lage und Beschaffenheit der derzeitigen Wohnung?

Einzug in die jetzige Wohnung im Jahr .....

Stadt                       Dorf, ländliche Umgebung                       Bauernhof/Resthof  
 neues Haus                       altes Haus                       Zentralheizung                       Ofenheizung

- Ist ein Familienmitglied Raucher?

ja  
 nein

- Wann / wodurch verstärken sich die Beschwerden / Symptome?

Schwitzen                       Waschmittel / Körperpflegemittel                       anderes:  
.....  
.....

- Treten die Beschwerden vorwiegend zu bestimmten Tageszeiten auf?

ja, zu folgenden Tageszeiten:  
 tagsüber von..... bis.....Uhr  
 nachts von..... bis.....Uhr  
 morgens nach dem Aufwachen  
 nein

- Treten die Beschwerden vorwiegend an bestimmten Orten auf?

ja, an folgenden Orten:  
 in der Wohnung (zu welcher Jahreszeit, welche Räume?)  
.....  
 in Kindergarten / Schule .....  
.....  
 im Freien (zu welcher Jahreszeit, wo z.B. Wiese, Schwimmbad?)  
.....  
 bei Tierkontakt (Haustier, Stall, Zoo, Zirkus).....  
.....



andere Beobachtungen .....

.....

.....

.....

nein

- Treten die Beschwerden vorwiegend bei bestimmten Tätigkeiten auf?

ja, bei folgenden Aktivitäten:

- Umgang mit Tieren  wenn Rasen gemäht wird
- Hausarbeiten, Bettenmachen, Staubsaugen .....
- Tätigkeiten in Kindergarten / Schule (welche?).....
- Hobby (welches?) .....
- körperliche Anstrengungen / Sport .....
- andere Tätigkeiten.....

nein

- Traten Beschwerden mit pfeifender / keuchender Atmung auf?

ja, wie oft in den letzten 12 Monaten

- 1 bis 5 mal  6 bis 12 mal  mehr als 12 mal
- deshalb nachts aufgewacht?  ja  mehrfach pro Woche

nein

- Treten die Beschwerden bei intensivem Geruch, Staub oder anderen Atemwegsreizen auf?

ja, bei folgenden Reizungen:

- Hausstaub  Bau-, Zementstaub
- Waschmittelstaub  Haar-, Körper-, Farbspray
- Nebel, Feuchtigkeit  Lachen
- Kälte  schneller Temperaturwechsel
- andere Reize:.....

nein

- Sind bei Tierkontakten Beschwerden aufgetreten?

ja (welche Tiere?).....

nein

- Bestehen (oder bestanden früher) Kontakte zu Tieren?

ja zu folgenden Tieren:

- |               | regelmäßig               | selten                   |             | regelmäßig               | selten                   |
|---------------|--------------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|
| Hund          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Katze       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pferd         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Rind        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Kaninchen     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Schwein     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Meerschwein   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Maus, Ratte | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Kanarienvogel | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Taube       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wellensittich | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Aquarium    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

andere Tierkontakte:.....

.....

nein

- Besteht zeitweilig eine vollkommene oder zeitweilige Beschwerdefreiheit?  
 ja  
 an der See       im Hochgebirge       im Sommer  
 im Urlaub       bei Regen, Feuchtigkeit       im Winter  
 andere Beobachtungen .....
- nein

- Bestehen Abneigungen oder Unverträglichkeiten bezüglich Nahrungsmitteln?  
 ja  
 Milch       Ei       Fisch  
 Apfel       Sellerie       Nüsse  
 Käse       Quark / Joghurt       Kartoffeln  
 Fruchtsäfte       Zitrusfrüchte       Weizenmehl  
 Muscheln, Krabben       Gewürze       andere:.....  
.....
- nein

- Werden Beschwerden durch Nahrungsmittel ausgelöst?  
 ja, welche:  
 Ekzemverschlimmerung       Hautjucken, Nesselsucht  
 Gaumen-, Ohrenjucken       Lippen-, Rachenschwellung  
 Niesen, wässriger Schnupfen       Atembeklemmung, Asthma  
 Übelkeit, Erbrechen, Durchfall       Kopfschmerz, Migräne  
 andere Beschwerden: .....
- nein

- Besteht eine Überempfindlichkeit gegen Medikamente  
 ja, welche: .....
- nein

- Bestehen Haut-(Kontakt)Reaktionen?  
 ja, welche:  
 Pflegemittel       Fingerfarben / Knete  
 Heftpflaster       Schmuck / Metall  
 andere: .....
- nein

- Bestehen Überempfindlichkeiten gegen Insektenstiche (Biene, Wespe o.a.)?  
 ja, nach Stich von .....treten folgende Reaktionen auf  
 Starke Schwellung (>5 cm Durchmesser)       Atemnot  
 Hautquaddeln am ganzen Körper       andere:.....  
.....
- nein

- Ist bereits eine Allergiediagnostik durchgeführt worden?  
 ja, bitte folgende Angaben:  
Arzt / Heilpraktiker / Klinik:.....

.....  
.....

Testmethode: .....

.....

Ergebnis:.....

.....

.....

nein

- Wurde eine Wohnungsanierung durchgeführt?

ja, folgendes wurde verändert:

Bett  Bodenbelag  Haustier.....

Wohnungswechsel  anderes: .....

nein

- Sind Operationen durchgeführt worden?

ja, welche?

Polypentfernung  Paukenröhrcheneinlage

Mandelentfernung  andere .....

wann: .....

nein

- Welche sonstigen Maßnahmen wurden schon wegen der Erkrankung durchgeführt? Behandlung bei / in:

Kinder- und Jugendarzt  Hausarzt  Hautarzt

Hals-Nasen-Ohren-Arzt  Heilpraktiker  Internist

Krankenhaus stationär  Pulmologe  Reha-Klinik

Psychotherapeut  andere:.....

keine

- Welche Behandlungsverfahren sind bisher durchgeführt worden?

Asthmaschulung  Asthmasport  Akupunktur

Ernährungsberatung / Diät  Autogenes Training  Homöopathie

andere: .....

keine

- Welche Medikamente wurden zur Behandlung bisher eingesetzt?

.....

.....

.....

- Welche Medikamente werden zur Zeit eingenommen?

.....  
.....  
.....

- Ich bin einverstanden, dass Vorbefunde angefordert werden.

ja  
 nein

- Wer soll ein Befundbericht erhalten? Bitte Angaben mit vollständiger Adresse!

.....  
.....  
.....

Datum:.....

Unterschrift: .....

- Leidet oder litt ein Verwandter an Atemwegs- oder Hautbeschwerden?

ja (dann bitte folgende Angaben)

	Hauterkrankungen	Heuschnupfen	Asthma Chronische Bronchitis
<input type="checkbox"/> Mutter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Vater	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Schwester	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Bruder	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Großmutter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Großvater	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Tante/Onkel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

nein

- Wie ist die Lage und Beschaffenheit der derzeitigen Wohnung?

Einzug in die jetzige Wohnung im Jahr .....

Stadt                       Dorf, ländliche Umgebung                       Bauernhof/Resthof  
 neues Haus                       altes Haus                       Zentralheizung                       Ofenheizung

- Ist ein Familienmitglied Raucher?

ja  
 nein

- Wann / wodurch verstärken sich die Beschwerden / Symptome?

Schwitzen                       Waschmittel / Körperpflegemittel                       anderes:

.....  
.....

- Treten die Beschwerden vorwiegend zu bestimmten Tageszeiten auf?

ja, zu folgenden Tageszeiten:

tagsüber von..... bis.....Uhr  
 nachts von..... bis.....Uhr  
 morgens nach dem Aufwachen

nein

- Treten die Beschwerden vorwiegend an bestimmten Orten auf?
- ja, an folgenden Orten:
- in der Wohnung (zu welcher Jahreszeit, welche Räume?)  
.....
  - in Kindergarten / Schule .....
  - im Freien (zu welcher Jahreszeit, wo z.B. Wiese, Schwimmbad?)  
.....
  - bei Tierkontakt (Haustier, Stall, Zoo, Zirkus).....
  - andere Beobachtungen .....
  - .....
  - .....
  - .....
- nein

- Treten die Beschwerden vorwiegend bei bestimmten Tätigkeiten auf?
- ja, bei folgenden Aktivitäten:
- Umgang mit Tieren  wenn Rasen gemäht wird
  - Hausarbeiten, Bettenmachen, Staubsaugen .....
  - Tätigkeiten in Kindergarten / Schule (welche?).....
  - Hobby (welches?) .....
  - körperliche Anstrengungen / Sport .....
  - andere Tätigkeiten.....
  - .....
- nein

- Traten Beschwerden mit pfeifender / keuchender Atmung auf?
- ja, wie oft in den letzten 12 Monaten
- |                                      |                                       |   |
|--------------------------------------|---------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> 1 bis 5 mal | <input type="checkbox"/> 6 bis 12 mal | <input type="checkbox"/> mehr als 12 mal    |
| deshalb nachts aufgewacht?           | <input type="checkbox"/> ja           | <input type="checkbox"/> mehrfach pro Woche |
- nein

- Treten die Beschwerden bei intensivem Geruch, Staub oder anderen Atemwegsreizen auf?
- ja, bei folgenden Reizungen:
- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Hausstaub           | <input type="checkbox"/> Bau-, Zementstaub           |
| <input type="checkbox"/> Waschmittelstaub    | <input type="checkbox"/> Haar-, Körper-, Farbspray   |
| <input type="checkbox"/> Nebel, Feuchtigkeit | <input type="checkbox"/> Lachen                      |
| <input type="checkbox"/> Kälte               | <input type="checkbox"/> schneller Temperaturwechsel |
| <input type="checkbox"/> andere Reize:.....  |  |
- nein

- Sind bei Tierkontakten Beschwerden aufgetreten?
- ja (welche Tiere?).....
- nein

- Bestehen (oder bestanden früher) Kontakte zu Tieren?

ja zu folgenden Tieren:

	regelmäßig	selten		regelmäßig	selten
Hund	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Katze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pferd	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rind	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kaninchen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Schwein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meerschwein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Maus, Ratte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kanarienvogel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Taube	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wellensittich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Aquarium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

andere Tierkontakte:.....  
.....

nein

- Besteht zeitweilig eine vollkommene oder zeitweilige Beschwerdefreiheit?

ja

an der See       im Hochgebirge       im Sommer  
 im Urlaub       bei Regen, Feuchtigkeit       im Winter  
 andere Beobachtungen .....

nein

- Bestehen Abneigungen oder Unverträglichkeiten bezüglich Nahrungsmitteln?

ja

Milch       Ei       Fisch  
 Apfel       Sellerie       Nüsse  
 Käse       Quark / Joghurt       Kartoffeln  
 Fruchtsäfte       Zitrusfrüchte       Weizenmehl  
 Muscheln, Krabben       Gewürze       andere:.....

nein

- Werden Beschwerden durch Nahrungsmittel ausgelöst?

ja, welche:

Ekzemverschlimmerung       Hautjucken, Nesselsucht  
 Gaumen-, Ohrenjucken       Lippen-, Rachenschwellung  
 Niesen, wässriger Schnupfen       Atembeklemmung, Asthma  
 Übelkeit, Erbrechen, Durchfall       Kopfschmerz, Migräne  
 andere Beschwerden: .....

nein

- Besteht eine Überempfindlichkeit gegen Medikamente

ja, welche: .....

nein

- Bestehen Haut-(Kontakt)Reaktionen?

ja, welche:

Pflegemittel       Fingerfarben / Knete  
 Heftpflaster       Schmuck / Metall  
 andere: .....

nein

- Bestehen Überempfindlichkeiten gegen Insektenstiche (Biene, Wespe o.a.)?
- ja, nach Stich von .....treten folgende Reaktionen auf
- Starke Schwellung (>5 cm Durchmesser)                       Atemnot
- Hautquaddeln am ganzen Körper                                       andere:.....
- .....

nein

- Ist bereits eine Allergiediagnostik durchgeführt worden?
- ja, bitte folgende Angaben:
- Arzt / Heilpraktiker / Klinik:.....
- .....
- .....

Testmethode: .....

.....

Ergebnis:.....

.....

.....

.....

nein

- Wurde eine Wohnungssanierung durchgeführt?
- ja, folgendes wurde verändert:
- Bett                       Bodenbelag                       Haustier.....
- Wohnungswechsel                       anderes: .....
- .....

nein

- Sind Operationen durchgeführt worden?
- ja, welche?
- Polypenentfernung                                       Paukenröhrcheneinlage
- Mandelentfernung                                       andere .....
- .....

wann: .....

nein

- Welche sonstigen Maßnahmen wurden schon wegen der Erkrankung durchgeführt? Behandlung bei / in:
- Kinder- und Jugendarzt                       Hausarzt                       Hautarzt
- Hals-Nasen-Ohren-Arzt                       Heilpraktiker                       Internist
- Krankenhaus stationär                       Pulmologe                       Reha-Klinik
- Psychotherapeut                       andere:.....
- .....

keine

- Welche Behandlungsverfahren sind bisher durchgeführt worden?
- Asthmaschulung                       Asthasport                       Akupunktur
- Ernährungsberatung / Diät                       Autogenes Training                       Homöopathie
- andere: .....

.....  
[ ] keine

- Welche Medikamente wurden zur Behandlung bisher eingesetzt?

.....  
.....

- Welche Medikamente werden zur Zeit eingenommen?

.....  
.....

- Ich bin einverstanden, dass Vorbefunde angefordert werden.

[ ] ja

[ ] nein

- Wer soll ein Befundbericht erhalten? Bitte Angaben mit vollständiger Adresse!

.....  
.....  
.....

Datum:.....

Unterschrift: .....



### **11.3. Danksagung**

Zunächst möchte ich mich bei allen Patienten und ihren Familien bedanken, die an unserer Untersuchung teilgenommen und ohne deren Hilfe diese Arbeit nicht entstanden wäre.

Herrn PD Dr. med. habil. Tobias Ankermann danke ich für seine Anleitung und Unterstützung bei der Erarbeitung der Thematik und der Umsetzung der Studie sowie für die Ermutigung selbständig zu arbeiten und sein Vertrauen in meine Arbeit.

Dr. Marcus O. Klein danke ich für die Hilfe und Anleitung bei den klinischen Untersuchungen.

Ich danke Gesine Schröder, Sabine Schwarz und Ute Liebold für die großartige Hilfe, Anleitung und Einarbeitung in die Lungenfunktionstestung sowie für ihre tolle moralische Unterstützung in allen Lebenslagen.

Frau Rockahr danke ich für ihre Mühe bei der Zusammenstellung der Patientendateien und dass ich einen Einblick in ihre Arbeit bekommen durfte.

Frau Kolfenbach danke ich für die Analyse der Blutproben und ebenfalls für den Einblick und die Erklärungen.

Dr. Ingo Helbig danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ich danke meinem Mann Sven für die Hilfe bei Statistik, Layout und diversen Computerproblemen und für seine unerschöpfliche Geduld, seine Motivationen und die vielen Tassen leckeren Milchkaffee.

## **11.4. Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel „*Einfluss von schwer verlaufenden Rhinovirusinfektionen der unteren Atemwege vor dem 3. Lebensjahr auf Häufigkeit von respiratorischen Symptomen, Lungenfunktion und Sensibilisierungsmuster im Schulalter*“ in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie unter Leitung von Herrn PD Dr. med. habil. Tobias Ankermann ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt habe und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen, als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen medizinischem Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

## **11.5. Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name	Julia August
Geburtsname	Kiener
Anschrift	Heistereck 1 25746 Lohe-Rickelshof
Telefon	0481/12396099
Mobil	0176/72524998
E-Mail	juliaaugust@gmx.de
Geburtsdatum	30.11.1985
Geburtsort	Achim
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Familienstand	verheiratet

### **Schulbildung**

1992-1996	Grundschule am Grafel, Rotenburg Wümme
1996-1998	Orientierungsstufe Theodor-Heuss-Schule, Rotenburg Wümme
1998-2005	Ratsgymnasium Rotenburg Wümme
2005	Allgemeine Hochschulreife

### **Hochschulstudium**

2006-2012	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
2008	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2012	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### **Veröffentlichungen**

9/2013	Einfluss von Rhinovirusinfektionen der unteren Atemwege vor dem 3. Lebensjahr auf Häufigkeit von respiratorischen Symptomen und Lungenfunktion im Schulalter August J., Rockahr S., Klein M., von Bismarck P., Krause M., Ankermann T. (Allergo Journal, Ausgabe 6, September 2013)
--------	--

3/2014

J. August/Kiel, S. Rockahr, M.O. Klein, P. von Bismarck, M.F. Krause, M.V. Kopp, T. Ankermann. Einfluss von Rhinovirusinfektionen der unteren Atemwege vor dem 3. Lj. auf Häufigkeit von respiratorischen Symptomen und Lungenfunktion im Schulalter (36. Jahrestagung der GPP, Bremen, März 2014)

## **11.6. Veröffentlichungen**

August J., Rockahr S., Klein M., von Bismarck P., Krause M., Ankermann T. Einfluss von Rhinovirusinfektionen der unteren Atemwege vor dem 3. Lebensjahr auf Häufigkeit von respiratorischen Symptomen und Lungenfunktion im Schulalter (Allergo Journal, Ausgabe 6, September 2013)

J. August/Kiel, S. Rockahr, M.O. Klein, P. von Bismarck, M.F. Krause, M.V. Kopp, T. Ankermann. Einfluss von Rhinovirusinfektionen der unteren Atemwege vor dem 3. Lj. auf Häufigkeit von respiratorischen Symptomen und Lungenfunktion im Schulalter (36. Jahrestagung der GPP, Bremen, März 2014)