

Aus der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. Christoph Herrmann-Lingen)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Serum-25-Hydroxyvitamin D als Prädiktor der Lebensqualität
bei Jugendlichen mit allergischer Rhinokonjunktivitis**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Elena Sophia Struckmeyer
aus
Schwalmstadt

Göttingen 2023

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Brück

Referent/in Prof. Dr. mult. Thomas Meyer

Ko-Referent/in:

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Serum-25-Hydroxyvitamin D als Prädiktor der Lebensqualität bei Jugendlichen mit allergischer Rhinokonjunktivitis" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den (Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	II
1 Einleitung.....	4
2 Methodik.....	15
2.1 <i>Post-hoc-Analyse.....</i>	15
2.2 <i>Beschreibung der KiGGS-Studie.....</i>	16
2.3 <i>Anthropometrische Datenerhebung.....</i>	17
2.4 <i>Bestimmung des Indexscores nach Winkler.....</i>	18
2.5 <i>Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....</i>	19
2.6 <i>Strengths and Difficulties Questionnaire</i>	20
2.7 <i>Bestimmung von 25-Hydroxyvitamin D im Blut.....</i>	21
2.8 <i>Statistische Datenerhebung.....</i>	23
3 Ergebnisse.....	26
3.1 <i>Beschreibung des Kollektivs</i>	26
3.2 <i>Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Rhinokonjunktivitis.....</i>	27
3.3 <i>Vergleich der Gruppen mit und ohne Diagnose eines Asthma bronchiale.....</i>	34
3.4 <i>Serum-Vitamin-D-Konzentrationen in den Gruppen mit und ohne Rhinokonjunktivitis oder Asthma bronchiale.....</i>	39
3.5 <i>Lebensqualität in den Gruppen mit und ohne Rhinokonjunktivitis oder Asthma bronchiale ..</i>	42
3.6 <i>Psychische Auffälligkeiten bei allergischen Erkrankungen.....</i>	48
3.7 <i>Häufigkeitsverteilungen von hämatologischen Parametern und 25(OH)-Vitamin D in Probanden mit und ohne allergischer Rhinitis</i>	54
3.8 <i>Korrelationen der selbstbeurteilten Lebensqualität und psychosozialen Schwächen mit der Vitamin-D-Konzentration</i>	59
3.9 <i>Hämatologische Parameter als Prädiktoren der allergischen Rhinitis</i>	61
4 Diskussion.....	68
5 Zusammenfassung	85
6 Literaturverzeichnis.....	86
Danksagung	100
Lebenslauf.....	101

Abkürzungsverzeichnis

1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-Dihydroxy-Vitamin D
25(OH)D	25-Hydroxy-Vitamin D
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
ARIA	<i>Active risk identification and analysis</i>
BMI	Body-Mass-Index
CAPI	Computergestützte ärztliche Interviews
CI	Konfidenzintervall
CYP27B1	Cytochrom P450 27B1
DALY	<i>Disability-adjusted life years</i>
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECRHS	<i>European Community Respiratory Health Survey</i>
EDTA	Ethylendiamintetraazetat
EFB	Elternfragebogen
EsKiMo	Ernährungs-Modul
FEV ₁	Einsekundenkapazität, (engl: <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
HR	Hazard-Rate
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (engl: <i>health-related quality of life</i>)
IL	Interleukin
ISAAC	<i>International Study of Asthma bronchiale and Allergies in Childhood</i>
IκB-α	Inhibitor von NF-κB (engl: <i>inhibitor of nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells</i>)
KFB	Kinderfragebogen
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitssurvey
KINDL	Kinder-Lebensqualitätsfragebogen
LIA	Lumineszenz-Immunoassay
MCH	Mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
MCHC	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	Mittleres korpuskuläres Hämoglobinvolumen
MTA	Medizinisch-technischer Assistent
NFκB	<i>Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells</i>
OGT	Orale Glukokortikoidtherapie
OR	Odd-Ratio
OVA	Ovalbumin
QOL	Psychische Lebensqualität
RBC	Rote Blutkörperchen (engl: <i>red blood cells</i>)
RKI	Robert-Koch-Institut
ROS	Sauerstoffradikale (engl: <i>reactive oxygen species</i>)
SDQ	<i>Strengths and Difficulties Questionnaire</i>
SES	Sozioökonomischer Status

SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TGF	Transformierender Wachstumsfaktor (engl: <i>transforming growth factor</i>)
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNF α	Tumornekrosefaktor α
UVB	Ultraviolettstrahlung B
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZUMA	Zentrum für Umfragen, Methoden und Analyse

1 Einleitung

Asthma bronchiale ebenso wie allergische Rhinitis sind gekennzeichnet von allergischen Schleimhautreaktionen, die mit einer überschießenden Immunantwort auf normalerweise harmlose, körperfremde Substanzen einhergehen (Schlaud et al. 2007). Allergischer Schnupfen ist in seinem Auftreten häufiger als Asthma bronchiale (Montn mery et al. 2001; Shamssain et al. 2001). Weltweit leiden etwa 300 Millionen Menschen an dieser Erkrankung (Tareke et al. 2020). Die Lebensqualität der von allergischen Erkrankungen Betroffenen ist eingeschränkt und deren Alltag wird von diesen Erkrankungen maßgeblich erschwert. Die Prävalenz von Asthma bronchiale und allergischer Rhinokonjunktivitis bei Kinder- und Adoleszenten hat in den letzten Jahren stark zugenommen, und daher gewinnt die Messung der Lebensqualität immer mehr an Bedeutung (van Cleave et al. 2010).

Die International *Study of Asthma bronchiale and Allergies in Childhood* (ISAAC) bestätigte mit etwa 1,2 Millionen befragten Schulkindern aus 98 Ländern auch in Ländern mit geringen Ressourcen einen zunehmenden Trend in der Prävalenz von Asthma bronchiale und allergischer Rhinokonjunktivitis (Mallol et al. 2013). Demnach zeigt sich in der Prävalenz der beiden Krankheiten kein signifikanter Unterschied zwischen Entwicklungs- und Industrieländern. Weltweit wurde eine Prävalenz von akutem Asthma bronchiale und Rhinokonjunktivitis in der Altersgruppe der 13- bis 14-Jährigen von 14,1% bzw. 14,6% festgestellt. In der Altersgruppe der 6- bis 7-Jährigen lag eine mit 11,7% bzw. 8,5% niedrigere Prävalenz von akutem Asthma bronchiale und Rhinokonjunktivitis vor. Die ISAAC-Studie zeigte, dass die Prävalenz und der Schweregrad von Asthma und Rhinokonjunktivitis nicht nur zwischen Regionen und Ländern, sondern auch zwischen Zentren desselben Landes und derselben Stadt stark variieren.

Die höchsten 12-Monats-Prävalenzen für Asthmasymptome hatten Zentren im Vereinigten Königreich, Australien, Neuseeland und der Republik Irland, gefolgt von Regionen in Nord-, Mittel- und Südamerika. Die niedrigsten Prävalenzen bestanden in mehreren osteuropäischen Ländern, Indonesien, Griechenland, China, Taiwan, Usbekistan, Indien und Äthiopien. Bei der allergischen Rhinokonjunktivitis waren die Zentren mit den höchsten Prävalenzen über die ganze Welt verstreut (Beasley et

al. 1998). Die 12-Monats-Prävalenzen der Symptome einer allergischen Rhinokonjunktivitis wiesen weltweit eine etwa 30-fache Variation zwischen den Zentren auf, mit einer vierfachen Variation zwischen der 10. und 90. Perzentile (Beasley et al. 1998).

Dass Asthma bronchiale eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter ist und bei längerem Bestehen mit Einschränkungen der körperlichen Lebensqualität zusammenhängt, konnte auch in anderen Studien gezeigt werden. Die Arbeitsgruppe um Schlaud bestätigte dies für allergische Erkrankungen im Kindes- und Adoleszentenalter in ihren Auswertungen des Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS-Studie), bei der 17641 Kinder und Jugendliche aus 167 deutschen Gemeinden mit einer Teilnahmequote von 66,6% eingeschlossen wurden (Schlaud et al. 2007). Das DALY-Konzept (*Disability-adjusted life years*), definiert als krankheitsspezifischen Verlust von behinderungsfreien Lebensjahren, ist ein anerkanntes Maß für die Krankheitslast und wurde auch für Studien zum Asthma bronchiale operationalisiert. Eine erst kürzlich erschienene Studie demonstrierte, dass Asthma bronchiale zu den 20 häufigsten Ursachen für DALY bei Kindern aller Altersgruppen und zu den 10 häufigsten Ursachen im mittleren Kindesalter (5 – 14 Jahre) zählt. In der höheren Altersgruppe der 10- bis 19-Jährigen ist Asthma bronchiale in den letzten Jahren zunehmend mit DALY assoziiert (Serebrisky et al. 2019).

Die Prävalenzraten von allergischem Asthma bronchiale (19,8%) und allergischer Rhinitis (30,5%) bei katarischen Schulkindern sind höher als in einigen Entwicklungsländern (Janahi et al. 2006). Genetische Faktoren, die mit einer hohen Blutsverwandtschaft in der katarischen Bevölkerung zusammenhängen, können eine wichtige Rolle bei der hohen Prävalenzrate spielen. Dies wurde anhand eines Fragebogens ermittelt, der von der ISAAC-Studie entwickelt wurde. Zwischen Februar 2003 und Februar 2004 wurde diese Querschnittsstudie mit 3283 katarischen Schulkindern in städtischen und ländlichen Gebieten durchgeführt (Durchschnittsalter: 9,03 +/- 1,99 Jahre; 52,3% Jungen und 47,7% Mädchen) (Janahi et al. 2006). Martinez zeigte, dass die Ergebnisse für 13- und 14-jährige Kinder in der internationalen Studie über Asthma bronchiale und Allergien bei Kindern in die gleiche Richtung gehen, wie die für ältere Kinder und Erwachsene in den Vereinigten Staaten: Die Prävalenz von Asthmasymptomen hat ihr Plateau irgendwann zwischen Mitte der 1990er Jahre und zu Beginn dieses Jahrhunderts (Martinez 2008). Der Autor wies auf einen Anstieg der Asthma-bronchiale-Prävalenz in der zweiten Hälfte des

20. Jahrhunderts insbesondere in den Industrieländern hin. Die Todesrate durch Asthma bronchiale blieb allerdings stabil.

Mehr als ein Drittel der Kinder der globalen Bevölkerung sind von einer allergischen Rhinokonjunktivitis betroffen (Janahi et al. 2006). Eine allergische Rhinokonjunktivitis ist in den ersten 2 bis 3 Lebensjahren schwer zu diagnostizieren, da bei viralen Atemwegsinfektionen häufig ähnliche Symptome auftreten. Die Prävalenz der allergischen Rhinitis erreicht ihren Höhepunkt zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahr und nimmt dann allmählich wieder ab (Salo et al. 2011; Yonekura et al. 2012). Allerdings wird allergische Rhinitis als eine Krankheit beschrieben, die für einige betroffene Kinder und Adoleszenten durchaus erträglich sein kann (Celedón et al. 2001). Jedoch geht sie mit Beeinträchtigungen des körperlichen, emotionalen und sozialen Verhaltens der Patienten sowie mit Schwierigkeiten bei der Arbeit oder in der Schule einher. Die Symptome der allergischen Rhinitis (Rhinorrhoe, verstopfte Nase und Niesen) sind an sich unangenehm, aber die Patienten leiden auch unter nicht-nasalen Symptomen, die störend sind, wie Kopfschmerzen, Durst und Schlafstörungen (Baiardini et al. 2003). Eine bestehende symptomatische allergische Rhinitis und die Einnahme von Rhinitis-Medikamenten sind mit einem signifikant erhöhten Risiko verbunden, in den Sommerprüfungen unerwartet in den Schulnoten abzusinken, wie eine Fall-Kontroll-Analyse von 1834 Schülern (Alter 15–17 Jahre; 50% Mädchen) an Teenagern in Großbritannien bestätigte (Walker et al. 2007). Obwohl die Sedierung ein wichtiger Aspekt bei der Wahl der Behandlung ist, wurden Antihistaminika der ersten Generation auch mit erheblichen Auswirkungen auf die Lernfähigkeit in Verbindung gebracht. Die Behandlung mit Diphenhydramin (ein Antihistaminikum der ersten Generation mit ähnlichen sedierenden Eigenschaften wie Chlorpheniramin) führte zu Auswirkungen auf die Aufmerksamkeitsspanne, das Arbeitsgedächtnis, Vigilanz und Schnelligkeit sowie zu höherer Müdigkeit, geringerer Motivation und geringerer Aktivität im Vergleich zu Placebo (Walker et al. 2007).

Inzwischen ist allgemein anerkannt, dass die vom Patienten empfundene persönliche Belastung durch die allergische Erkrankung nicht vollständig durch objektive Messungen der Krankheitsschwere bewertet werden kann, da bei Krankheiten wie Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis die herkömmlichen klinischen Indizes nur mäßig damit korrelieren, wie sich die Patienten fühlen und wie sie im Alltag agieren können (Bousquet et al. 2006; Passalacqua et al. 2006). Bei einer großen

Studie aus Frankreich mit 850 Teilnehmer/innen, die an dem *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS) teilnahmen, wurde über die durch SF-36-Fragebögen ermittelte Lebensqualität bei Patienten mit Asthma bronchiale und allergischer Rhinokonjunktivitis berichtet. Sowohl bei Asthmatikern als auch bei Patienten mit der Diagnose Rhinokonjunktivitis hat diese Studie eine Beeinträchtigung der Lebensqualität ergeben. Studienteilnehmer/innen mit allergischer Rhinokonjunktivitis, die aber nicht unter Asthma bronchiale litten (n = 240), berichteten häufiger als Probanden/innen, die weder Asthma bronchiale noch allergische Rhinokonjunktivitis hatten (n = 349), über Probleme bei sozialen Aktivitäten, Schwierigkeiten bei täglichen Aktivitäten aufgrund emotionaler Probleme und ein schlechteres psychisches Wohlbefinden (Leynaert et al. 2000). Patienten, die sowohl Symptome von Asthma bronchiale als auch von allergischer Rhinokonjunktivitis hatten (n = 76), erlebten mehr körperliche Einschränkungen als Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis allein; es wurde allerdings kein Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen im Zusammenhang mit der psychosozialen Gesundheit festgestellt (Leynaert et al. 2000).

Die Lebensqualität ist laut einer Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ein multidimensionales Konstrukt aus physischen, psychischen, sozialen und funktionellen Komponenten. Im Folgenden hat man sich auf den Begriff gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*, HRQoL) als Spezifikation auf den medizinischen und psychosozialen Bereich geeinigt (Felder-Puig et al. 2009), in der KiGGS-Studie durch den KINDL-Fragebogen für Kinder, Jugendliche und Erwachsene erhoben. In der klinischen Praxis sollte auf die Wechselwirkung zwischen allergischer Rhinokonjunktivitis und allergisches Asthma bronchiale sowie den gegenseitigen Einfluss geachtet werden. Es wurde berichtet, dass 40% der Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis zusätzlich ein Asthma bronchiale entwickelt hatten (Wheatley und Togias 2015). In ähnlicher Weise berichtete die früher veröffentlichte ARIA-Studie (*Active risk identification and analysis*) von diesem Zusammenhang: Die meisten Patienten mit allergischem Asthma bronchiale wiesen ebenfalls eine Rhinitis auf und es gab einen zeitlichen Zusammenhang zwischen Asthma bronchiale und allergischer Rhinokonjunktivitis, wobei die allergische Rhinitis der Entwicklung des Asthma bronchiale häufig vorausging (Cruz et al. 2007). In dieser Studie wurde eine Medline-Suche nach Veröffentlichungen zwischen 2000 und 2005 durchgeführt, wobei die Artikel von Experten ausgewählt wurden und die

neuen Erkenntnisse frühere ARIA-Erklärungen unterstützten. Auch der *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS) beobachtete bei 78% der Asthmatiker eine allergische Rhinokonjunktivitis (Leynaert et al. 2000).

Untersuchungen von Vitamin D zur Auswirkung auf allergische Erkrankungen, wie allergische Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale, wurden mittels einer randomisierten und doppelblinden Studie von Rajanandh und Kollegen durchgeführt (Rajanandh et al. 2015). Studienteilnehmer/innen mit Asthma bronchiale wurden in zwei Kohorten unterteilt und über einen Zeitraum von 6 Monaten beobachtet. Die eine Kohorte mit 72 Teilnehmern/innen erhielt Budesonid (800 µg) mit Formoterol (24 µg) inhalativ, die zweite (Kohorte mit 69 Teilnehmer/innen) zusätzlich Vitamin D3 (1.000 IU). Auf der Grundlage der Ergebnisse kamen sie zu dem Schluss, dass die Supplementierung von Vitamin D3 bei schwerem Asthma bronchiale eher die HRQoL (erhoben durch den *Saint George Respiratory Questionnaire*) als die Lungenfunktion gemessen an der Einsekundenkapazität (FEV1) (*forced expiratory volume in 1 second*) verbesserte.

In vielen weiteren Untersuchungen wurde ein erhöhtes Auftreten von Atemwegsinfektionen sowohl in den oberen als auch in unteren Atemwegen in Zusammenhang mit einem niedrigen Serum-Vitamin-D-Spiegel gebracht. Bei einer Verschlimmerung des Asthmas bronchiale korrelierte der Vitamin-D-Mangel positiv mit der Exazerbation der Symptomatik. Die Verschlimmerung der Symptome eines Asthma bronchiale wurde anhand des FEV1-Wertes gemessen. Oxidativer Stress spielte eine wichtige Rolle bei der Exazerbation von Asthma bronchiale. Da die Rolle von Vitamin D bei oxidativem Stress und Asthmaexazerbation unklar war, untersuchte die Arbeitsgruppe um Zhong in einer Studie mit sehr kleinem Stichprobenumfang die Beziehung zwischen dem Vitamin-D-Status und dem oxidativen Stress bei Exazerbationen des Asthmas (Lan et al. 2014). Es wurden Patient/innen mit schwereren Asthmaexazerbationen und mit 25-Hydroxyvitamin-D3-Mangel (diese Kohorte bestand aus acht Männern und acht Frauen im Alter von 50 ± 10 Jahren) mit solchen einer schweren Asthmaexazerbation und gleichzeitiger 25-Hydroxyvitamin-D3-Suffizienz (diese Kohorte bestand aus sieben Männern und neun Frauen im Alter 45 ± 15 Jahren) in die Studie eingeschlossen. Bei schwereren Asthmaexazerbationen mit Vitamin-D-Mangel war der FEV1-Wert geringer als bei Vitamin-D-suffizienten Studienteilnehmer/innen. Vitamin-D-Mangel verstärkte die Freisetzung von Sauerstoffradikalen (*reactive oxygen species*, ROS) und Desoxyribonukleinsäure (DNA)-

Schäden und erhöhte die Expression von Tumornekrosefaktor α ($\text{TNF}\alpha$), 8-Oxoguanine-DNA-Glycosylase und den Transkriptionsfaktor $\text{NF}\kappa\text{B}$ (*nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells*) sowie die $\text{NF}\kappa\text{B}$ -Phosphorylierung bei schwerer Asthmaexazerbation. Zusätzliches Vitamin D3 erhöhte signifikant die FEV1-Veränderungsrate und verringerte ROS- und DNA-Schäden bei Vitamin-D-Mangel. Vitamin D3 hemmte die durch bakterielle Lipopolysaccharide induzierte ROS- und DNA-Schäden und war mit einem Rückgang von $\text{TNF}\alpha$ und $\text{NF}\kappa\text{B}$ in Epithelzellen verbunden.

Wasserstoffsuperoxid (H_2O_2) reduziert die nukleäre Translokation von Glukokortikoidrezeptoren in Epithelzelllinien der Atemwege (Lan et al. 2014). Eine Vitamin-D-Vorbehandlung verstärkte die Dexamethason-induzierte Kernverschiebung von Glukokortikoidrezeptoren in Epithelzelllinien der Atemwege und in Monozyten von Asthma bronchiale Patienten/innen mit 25-Hydroxyvitamin-D3-Mangel. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Vitamin-D-Mangel oxidativen Stress und DNA-Schäden verschlimmert, was auch auf einen möglichen Mechanismus für die Kortikosteroidresistenz bei schwereren Asthmaexazerbationen hindeutet (Lan et al. 2014).

In der prospektiven Querschnittsstudie von Yenigun und Kollegen nahmen 42 Probanden/innen mit allergischer Rhinokonjunktivitis und 35 konsekutive, alters- und geschlechtsgleiche, gesunde Probanden/innen teil (Yenigun et al. 2015). Die Autoren fanden bei der Kohorte mit Rhinokonjunktivitis signifikant niedrigere Vitamin-D-Plasma-Spiegel ($7,33 \pm 3,61$ ng/ml, Standardfehler-Mittelwert: 0,55, Bereich 3,17–13,68 ng/ml; Kontrollgruppe: $13,37 \pm 5,42$ ng/ml, Standardfehler-Mittelwert: 0,91, Bereich 6,84–25,92 ng/ml). Eine weitere Studie zeigte niedrige Vitamin-D-Level bei amerikanischen Probanden/innen afrikanischer Herkunft mit Rhinokonjunktivitis (Pinto et al. 2008). Sie hatten ebenfalls erniedrigte Vitamin-D-Werte im Vergleich zu der Kontrollgruppe ohne Rhinokonjunktivitis mit gleichem Alter und Geschlecht. Proben der Monate Juni bis September wurden mit denen verglichen, die in den Monaten November bis April erhoben wurden. Afroamerikanische Studienteilnehmer/innen mit Rhinokonjunktivitis hatten im Winter signifikant niedrigere 25-Hydroxy-Vitamin-D (25(OH)D)-Werte als die Kontrollpersonen (männliche Probanden mit Rhinokonjunktivitis, Vitamin D: $22,3 \pm 3$ ng/ml; männliche Kontrollpersonen, Vitamin D: $26,8 \pm 4$ ng/ml ($p = 0,05$); weibliche Probandinnen mit Rhinokonjunktivitis, Vitamin D: $8,5 \pm 0,96$ ng/ml; weibliche Kontrollpersonen, Vitamin D: $17,4 \pm 2,5$ ng/ml ($p =$

0,006)); ähnliche Tendenzen gab es in den Sommermonaten, obwohl diese keine statistische Signifikanz erreichten (Pinto et al. 2008).

In der *Baltimore Indoor Environmental Study of Asthma*, einer Längsschnittstudie, wurden von 121 Vorschulkindern mit Asthma bronchiale im Alter von zwei bis sechs Jahren deren Serum-25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel zu Beginn der Studie gemessen und relevante Gesundheitsdaten von den Betreuungspersonen bei Studienbeginn sowie drei und sechs Monate nach dieser Zeit im Freien erhoben (Bose et al. 2013). Städtische afroamerikanische Vorschul Kinder mit Asthma bronchiale wiesen hohe Raten an Vitamin-D-Mangel auf: der Median des 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegels lag bei 28 ng/ml (Interquartilenabstand QR 21,2 – 36,9), wobei 54% der Kinder unter dem traditionell ausreichenden Wert von 30 ng/ml lagen und 7,4% in dem Bereich, der mit einem Rachitisrisiko verbunden ist (<15 ng/ml). Niedrigere 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werte waren mit höheren IgE-Werten korreliert. Im Durchschnitt verbrachten die Kinder täglich zwei bis vier Stunden draußen. Die im Freien verbrachte Zeit unterschied sich nicht nach Geschlecht (Mädchen versus Jungen: Mittelwert 3,1 versus 3,2 Stunden). Es gab auch keinen Zusammenhang zwischen der täglich im Freien verbrachten Stunden und dem Ausgangswert des 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegels ($p = 0,49$). Es ist erwähnenswert, dass keines der Kinder, die mehr als 5 Stunden pro Tag im Freien verbrachten, einen 25-Hydroxy-Vitamin-D-Mangel aufwies. Es sind jedoch weitere klinische Studien erforderlich, um festzustellen, ob eine Erhöhung der Serum-Vitamin-D-Spiegel die Asthma-Morbidität verringern kann. Die Ergebnisse von Bose und Kollegen deuteten darauf hin, dass Probanden zur Wiederherstellung eines ausreichenden Vitamin-D-Wertes möglicherweise auf Nahrungsergänzung angewiesen sind (Bose et al. 2013).

An einer Allergiestudie der Gruppe um Erkkola nahmen 1825 Familien teil; dies entsprach 85% der 2145 eingeladenen Studienteilnehmer/innen, die einen modifizierten ISAAC-Fragebogen über die Vorgeschichte des Kindes mit allergischen Symptomen beantworteten (Erkkola et al. 2009). Vollständige Informationen über die Exposition durch Lebensmittel- und Nährstoffaufnahme der Mutter während der Schwangerschaft wie auch Ergebnisse zum Verlauf der Allergiesymptome ihres Nachwuchses waren verfügbar für 1669 Kinder, also 78% der Studienteilnehmer/innen. Diese Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine suffiziente Vitamin-D-Aufnahme aus Lebensmitteln mütterlicherseits während der Schwangerschaft in multivariaten

Modellen signifikant negativ mit dem Risiko für das Kind assoziiert war, eine allergische Rhinokonjunktivitis oder ein Asthma bronchiale in den ersten fünf Lebensjahren zu entwickeln (Erkkola et al. 2009). Auch die Studie von Litonjua bestätigte dieses Ergebnis: eine höhere Vitamin-D-Zufuhr während der Schwangerschaft verringerte das Asthmarisiko bei Kindern im Alter von drei bis fünf Jahren um bis zu 40% (Litonjua und Weiss 2007). Weiterhin beschrieben die Autoren, dass Vitamin D ein potenter Immunmodulator und mitverantwortlich für die Differenzierung von Zellen ist, mithin also ein plausibler kritischer Regulator für die Funktion des Immunsystems, dessen Mangel bei Vorhandensein anderer Umweltreize zu Asthma bronchiale und Allergien prädisponieren kann.

Durch sogenannte Immunmodulatoren, das können körpereigene oder körperfremde Substanzen sein, kann in einem gewissen Ausmaß Einfluss auf die Immunreaktion des Körpers genommen werden. Es wurde in einem Mausmodell untersucht, ob die Kombination einer Allergen-Immuntherapie mit 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) die supprimierenden Effekte einer Immuntherapie verstärkt und ob die immunregulatorischen Zytokine Interleukin-10 (IL-10) und transformierender Wachstumsfaktor- β (TGF- β) an der Effektorphase, die dritte Phase der humoralen Immunantwort neben der Aktivierungs- und Differenzierungsphase, beteiligt sind (Taher et al. 2008). Die Studien der Arbeitsgruppe um Taher zeigten, dass $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ die Wirksamkeit der Immuntherapie steigert und dass die regulatorischen Zytokine IL-10 und transformierender Wachstumsfaktor TGF- β eine entscheidende Rolle in der Effektorphase in diesem Mausmodell spielten. Ovalbumin (OVA)-sensibilisierte und herausgeforderte BALB/c-Mäuse zeigten eine Hyperreagibilität der Atemwege und erhöhte OVA-spezifische IgE-Spiegel im Serum sowie eine Eosinophilie in der bronchoalveolären Lavage und erhöhte T2-Helfer-Zellen (Th2)-Zytokinspiegel.

Weitere Studien zeigten außerdem, dass die antiinflammatorische Wirkung von Vitamin D über das angeborene Immunsystem exekutiert wird (Maalouf et al. 2008). Asthma bronchiale und allergische Rhinokonjunktivitis zählen zu den Typ-1-Allergien und werden von IgE-Antikörpern vermittelt, also von Komponenten des adaptiven Immunsystems. Die Produktion der IgE-Antikörper und des Zytokins IL-10 werden durch die Aktivierung des Vitamin-D-Rezeptor in den B-Zellen gehemmt (Heine et al. 2002). Folglich wird die von IgE vermittelte Mastzelldegranulation ebenfalls

durch Vitamin D verringert (Yip et al. 2014), also einerseits über die Produktion antiinflammatorischer Zytokine in Abhängigkeit vom Vitamin-D-Rezeptor und andererseits über die Inhibition der Produktion von proinflammatorischen Zellen (Biggs et al. 2010). Beide Wege haben also einen Einfluss auf die Pathogenese von entzündlichen Erkrankungen wie Asthma bronchiale und allergische Rhinokonjunktivitis (Yin et al. 2014). Es gibt also Hinweise, die die Vitamin-D-Versorgung mit den beiden Krankheiten in Zusammenhang bringen. Das antiinflammatorische Zytokin IL-10 reduziert die Entzündungsfloridität, da es die Antigenpräsentation bei Monozyten hemmt und diese somit weniger zu entzündungsfördernden dendritischen Zellen, sondern vermehrt zu Makrophagen ausdifferenzieren.

Für eine angemessene Vitamin-D-Versorgung ist ausreichend Sonnenlicht beziehungsweise eine Ultraviolettstrahlung B (UVB-Strahlung) notwendig. Während der Sonnenlicht-Exposition der Haut wandelt sich 7-Hydroxycholecalciferol zunächst zu Prävitamin D und letztlich zu der stabilen Form Vitamin D₃ (Cholecalciferol) um (Chagas et al. 2012). Im Blut erfolgt der Transport von Vitamin D₃ gebunden an das Vitamin-D-bindende Protein zur Leber. Hier wird es zusammen mit dem aus der Nahrung aufgenommenen Vitamin D₂ von der Vitamin-D-25-Hydroxylase weiter zu (25-OHase oder CYP27A1) zu 25-Hydroxyvitamin-D (Calcidiol) metabolisiert. Von hier wird es über das Plasma in den Magen-Darm-Trakt und die Knochen transportiert. Gleichzeitig ist es ein Substrat für die hormonell aktive Form 1,25-Dihydroxyvitamin-D (1,25(OH)₂D₃), auch als Calcitriol bezeichnet. Diese entsteht durch die Hydroxylierung des C1-Atoms unter enzymatischer Katalyse von Cytochrom P450 27B1 (CYP27B1), ebenfalls ein P450-Enzym. Den Abbau beider Formen von Vitamin D initiiert die Hydroxylase Cytochrom P450 24A1 (CYP-24).

Der Vitamin-D-Rezeptor wird in vielen Gewebearten exprimiert und wirkt über 1,25(OH)₂D₃ (Calcitriol) auf den Knochenstoffwechsel und den oxidativen Stress. Chronische Krankheiten und Entzündungen werden durch den Vitamin-D-Rezeptor beeinflusst. Der Vitamin-D-Rezeptor wird von Makrophagen und dendritischen Zellen exprimiert, somit ist eine Modulation durch 1,25(OH)₂D₃ in beiden Zelltypen gewährleistet. Die Produktion der Hydroxylasen wird durch Interferon γ (IFN γ) und Lipopolysaccharide (LPS) reguliert. Das Protein NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells*) ist ein Transkriptionsfaktor der Mediatoren der Entzündungsreaktion und folglich maßgeblich beteiligt an Immun-, Entzündungs- und Stressreaktionen. 1,25(OH)₂D₃ reguliert positiv die Inhibition von I κ B- α durch

Verstärken der Transkription seiner Boten-Ribonukleinsäure (mRNA). Vitamin D supprimiert die Expression der Toll-like-Rezeptoren (TLR)-2 und TLR-4 in Monozyten zeit- und dosisabhängig.

In die Zelle diffundiert das lipophile Steroidhormon Vitamin D über hydrophobe Wechselwirkungen, um dann intrazellulär an den Vitamin-D-Rezeptor binden zu können (DeLuca 2004). Der Vitamin-D-Rezeptor ist ein Steroidhormon-ligierender, nukleärer Rezeptor, der aus 427 Aminosäureresten besteht und als Mediator von Vitamin D zwischen dem Zytoplasma und dem Nukleus transloziert. Die Bindung des Liganden Vitamin D an ein Protomer des dimeren Vitamin-D-Rezeptors erfolgt im stöchiometrischen Verhältnis 1:1. Er besteht aus einer DNA-bindenden Domäne (C-Domäne), einer Liganden-bindenden-Domäne (E-Domäne) und einer aktivierenden Domäne (F-Domäne). Zusammen mit dem Retinoid-X-Rezeptor (RXR) bildet er einen heterodimeren Komplex. Mit weiteren Proteinen kann er als Transkriptionskomplex an dem Vitamin-D-Rezeptor-responsive Element als Suppressor oder Aktivator wirken. Durch diese Hydroxylierung an C-24 werden die unterschiedlichen Formen von Vitamin D wieder inaktiviert (DeLuca 2004; Johal et al. 2009; Chagas et al. 2012). Der oben beschriebene Aufbau von Vitamin D als Steroidhormon könnte auf eine Interaktion zwischen dem Glukokortikoidrezeptor und dem Vitamin-D-Rezeptor hinweisen.

Asthma bronchiale und allergische Rhinokonjunktivitis werden oft mit einer oralen Glukokortikoidtherapie (OGT) behandelt und einige Studien beschäftigen sich mit der Wirksamkeit von Vitamin D auf die OGT bei allergischen Erkrankungen, wie die bereits erwähnte Studie um Lan und Kollegen (Lan et al. 2014). Langzeitbehandlungen mit Kortikosteroiden induzierten ein depressionsähnliches Verhalten und führten zu Defiziten im Erinnerungsvermögen (Patten et al. 1996). Hingegen zeigte Vitamin D bei *In-vitro*-Experimenten einen protektiven Effekt auf die Dexamethason-induzierte Apoptose und Hemmung der Zelldifferenzierung von Neuronen im Hippocampus (Obradovic et al. 2006). Möglicherweise gibt diese Interaktion Aufschluss über einen Einfluss von Vitamin D auf die Lebensqualität, denn bei kognitiven Prozessen und Verhaltensweisen wie Stressverarbeitung und Emotionen spielt vor allem der Hippocampus eine bedeutende Rolle.

Inwiefern Vitamin D Einfluss auf das psychische Wohlbefinden und die Lebensqualität nimmt, ist eher selten untersucht worden. Eine Studie von Motsinger et al.

(2012) beschäftigte sich mit dem Zusammenhang von Vitamin D und der psychischen Lebensqualität (QOL) in einer Kohorte von 15.954 postmenopausalen Frauen im Alter von 55 bis 69 Jahren. Hier konnte die Annahme, Vitamin D sei in multivariaten Modellen mit der Lebensqualität assoziiert, zumindest für diese Probandengruppe und ab einer Dosierung von > 400 IU Vitamin D/Tag bestätigt werden.

Chronische Krankheiten bei Kindern und Jugendlichen sind insgesamt seltener als bei Erwachsenen, allerdings sind sie viel bedeutsamer. Die potenziellen Auswirkungen auf die kindliche Entwicklung durch die vielfältigen Belastungen können gravierende Folgen haben. Bei Familien mit chronisch kranken Kindern ergab sich ein sehr hoher Bedarf an psychosozialer Beratung (Schmidt und Thyen 2008). Eine Reihe von Studien hat auch eine große Belastung für das alltägliche Leben der betroffenen Kinder festgestellt (Walker et al. 2007; Chida et al. 2008). Es ist also davon auszugehen, dass diese Art der Erkrankungen erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Kinder und Adoleszenten sowie auch deren Familien haben. Eine solide Beziehung zwischen psychosozialen Faktoren und atopischen Erkrankungen spricht für den Einsatz psychologischer Maßnahmen zusätzlich zu konventionellen physischen und pharmakologischen Interventionen bei der erfolgreichen Prävention und Behandlung von atopischen Erkrankungen (Chida et al. 2008). Die Frage, ob Vitamin D eine Auswirkung auf die HRQoL bei Kindern mit allergischer Diathese hat, könnte also gesellschaftlich und klinisch relevant sein. In dieser Arbeit soll nun untersucht werden, ob der Vitamin-D-Spiegel im Blut ein von der Diagnose einer allergischen Rhinokonjunktivitis unabhängiger Prädiktor der Lebensqualität ist.

2 Methodik

2.1 Post-hoc-Analyse

Diese Post-hoc-Analyse aus den Daten des bundesweiten Kinder- und Jugendlichen-Gesundheitssurveys (KiGGS) erfasste Adoleszente im Alter von 11 bis 17 Jahren mit allergischer Diathese generell bzw. in den letzten vier Wochen vor Studieneinschluss. Es wurde weiterhin zwischen Probanden/innen, die eine Glukokortikoidtherapie erhielten, und solchen Studienteilnehmer/innen, die keine Therapie erhielten, unterschieden. Gut validierte Kinder-Lebensqualitätsfragebogen-Fragebögen (KINDL-R) dienten als Messinstrument für die HRQoL. Sie wurden in der Selbsteinschätzungsversion und in der Fremdeinschätzungsversion durch die Eltern ausgewertet. Zur Messung des sozioökonomischen Status (SES) wurde der Operationalisierungsvorschlag von Winkler und Stolzenberg herangezogen (Winkler und Stolzenberg 1999; Stolzenberg et al. 2007). Dieser orientiert sich am Scheucht-Index. In diesem Index werden drei zentrale Indikatoren verwendet: Einkommen, Bildung und berufliche Stellung. Es wurde also von einem mehrdimensionalen Raum des Sozialprestiges ausgegangen. Dieser mehrdimensionale Raum wurde in Einzeldimensionen unterteilt und im Gesamten skaliert (Einzeldimensionen eins bis sieben und Gesamtindex drei bis zwölf Skalenpunkte). Das Einkommen musste adjustiert werden und die Skalierung beruht auf der Nominal- und Reallohnberechnung, die sich aus den Bruttolöhnen und der Steuer- und Abgabenlast zusammensetzt. Die Bildung ergibt sich aus dem Schulabschluss. Die berufliche Stellung wurde weiter untergliedert in Arbeiter/innen, Selbständige einschließlich mit-helfender Familienmitglieder, Angestellte und Beamte/innen. Die Selbständigen werden nach der Zahl der Mitarbeiter/innen, die Beamten/innen nach Dienstebene, die Angestellten nach Qualifikation und die Arbeiter/innen nach Ausbildungsgrad weiter unterteilt. Dahinter steht eine Ordinalisierung nach Einkommen für Beamt/innen nach Besoldungsstufe, für Selbständige nach Umsatz, für Angestellte nach Gehaltsklassen und für Arbeiter/innen nach Lohngruppen.

2.2 Beschreibung der KiGGS-Studie

Die vom Robert-Koch-Institut (RKI) durchgeführte, deutschlandweite Langzeitstudie von $n = 17.641$ zufällig ausgewählten Jungen und Mädchen im Alter von null bis 17 Jahren fand vom Mai 2003 bis Mai 2006 in insgesamt 167 Städten und Gemeinden statt. Finanzielle Unterstützung zur Durchführung der KiGGS-Studie gab es vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Das erklärte Ziel der Studie lautete „Wie gesund sind unsere Kinder?“. Eine repräsentative Stichprobe ergab sich durch die Rekrutierung von jeweils 1.000 Kindern bzw. Jugendlichen für jeden der 18 Geburtsjahrgänge. Das Ethikkomitee der Universitätsmedizin der Charité Berlin und das Bundesministerium für Datenschutz gaben die Studie nach Überprüfung frei.

Die Teilnahmequote entsprach 66,6% von 26.899 Proband/innen, das waren zwei Drittel der eingeladenen Kinder und Jugendlichen. Die Studie ist repräsentativ für die Gesamtbevölkerung der unter 18-Jährigen der Bundesrepublik, die Beurteilung dieser wurde durch einen Vergleich zwischen Teilnehmern/innen und Nichtteilnehmern/innen der Studie ermöglicht. Ein Kurzfragebogen für die Nichtteilnehmer/innen, um zu überprüfen, ob sich diese in wichtigen Punkten unterscheiden, wurde eingesetzt zum Erheben von Eckdaten zum allgemeinen Gesundheitszustand und zum Sozialstatus (Kurth et al. 2002). Der Kernsurvey erfasste wichtige gesundheitsbezogene Themen für Kinder und Jugendliche durch Befragungen und Untersuchungen. Themen von besonderem Interesse wurden vertieft untersucht. Das Thema psychische Gesundheit wurde in sechs Module unterteilt: Befragung zum mentalen Wohlbefinden und Verhalten (Bella)-Studie, Kinder-Umwelt-Survey (KUS), Motorik-Modul (MoMo), dem Ernährungs-Modul (EsKiMo) sowie einem Ländermodul Schleswig-Holstein und in ein Jodmonitoring. Die Zuteilung zu einem der Module erfolgte zufällig (Kurth 2007).

Die ärztlich geleiteten Feldteams mit je fünf Mitarbeiter/innen, einem/er Pädiater/in, einem Zentrumsinterviewer, einem/er Kinderkrankenpfleger/in, einem/er Medizinisch-technischer Assistent/in (MTA) und einem Umweltinterviewer waren zuständig für die sachgerechte Durchführung der Studie durch schriftliche Befragungen, körperliche Untersuchungen, computergestützte ärztliche Interviews (CAPI) und Laboruntersuchungen. Damit die Befragungen vollständige gesundheitsbezogene Daten sicherstellten, war die Teilnahme von Kindern und Eltern an der KiGGS-Studie nötig.

Der Kinderfragebogen wurde erstellt für die Altersgruppen von 11 bis 13 Jahren und der Jugendfragebogen für die 14- bis 17-Jährigen. Hierbei handelt es sich um einen selbst auszufüllenden Fragebogen, um die Themen körperliche Gesundheit und Krankheit, soziale Gesundheit und Lebensbedingungen sowie seelische Gesundheit und Probleme abzuhandeln (Hölling et al. 2012). Hinzu kamen die Elternfragebögen, die in die Altersgruppen der Kinder unterteilt wurden, von 0 – 2 Jahren, 3 – 6 Jahren, 7 – 10 Jahren, 11 – 13 Jahren sowie 14 – 17 Jahren. Die CAPIs beinhalten Befragungen zu speziellen Krankheiten und umfassen außerdem die Medikamentenanwendung der letzten sieben Tage und den Impfstatus (Hölling et al. 2007b).

Die körperliche Untersuchung wurde zur Erhebung objektiver Daten zu Gesundheitsproblemen im Kindes- und Jugendalter, von dem/der Kinderkrankenschwester/in durchgeführt. Der Zentrumsinterviewer sollte die Probanden/innen begrüßen und aufklären. Die/der MTA wertete ein Teil der Laborproben aus. Zudem gab es noch einen Umweltinterviewer, der für die Planung und Durchführung der Untersuchungen der Umweltfaktoren verantwortlich war (Hölling et al. 2007a). Aufgrund dieser Daten konnten wichtige gesundheitsbezogene Fragestellungen ergründet werden. Die Studienteilnehmer/innen trugen zur Qualitätssicherung bei, dieses erfolgte durch die Überprüfung der Rahmenbedingungen, die sie im Einladungsbrief erhielten (Kurth 2007). Außerdem wurden externe und interne Qualitätskontrollen gewährleistet (Hölling et al. 2007a). Ethische und datenrechtliche Grundlagen wurden von einem Bundesbeauftragten sichergestellt. Es wurde 2001 und 2002 ein Vortest durchgeführt, um die vorgesehenen Abläufe hinsichtlich ihrer Realisierbarkeit zu prüfen. Dieser wurde intern durch den wissenschaftlichen Beirat des RKI begleitet und extern durch das Bremer Institut für Prävention und Sozialmedizin überwacht.

2.3 Anthropometrische Datenerhebung

Um den Gesundheits- und Ernährungszustand der Kinder erheben zu können, wurden in der KiGGS-Studie anthropometrischen Daten erfasst. Es erfolgte die Messung der Körpergröße und des Gewichts für das Gesamtkollektiv, der Oberarmlänge und des Kopfumfang sowie die Hautfaldendicke an zwei Messpunkten; die Ermittlung der Ellbogenbreite sowie des Hüft- und Taillenumfangs beschränkte sich auf die Altersgruppe 6–17 Jahre bzw. 11–17 Jahre (Stolzenberg et al. 2007). Die

KiGGS-Perzentilenkurven stellen eine valide Beschreibung der aktuellen Verteilung der anthropometrischen Messdaten und des Blutdrucks dar (Neuhauser et al. 2013). Die Perzentilenkurven wurden unter der Annahme einer Normalverteilung bestimmt. Bezüglich der Körpergröße gab es Referenzwerte der WHO basierend auf amerikanischen Querschnittsdaten. Die Körpergröße wurde im Stand ohne Schuhe mit einer Messgenauigkeit von einem Millimeter gemessen. Es wurde ein Stadiometer (Harpenden portable Stadiometer, Holtain, UK) als Messinstrument verwendet (Kromeyer-Hauschild et al. 2001). Bei den unter 2-Jährigen, die aber nicht in dieser Auswertung eingeschlossen wurden, kam ein Säuglingsmessbrett (Harpenden Infantometer, Holtain) zur Anwendung und es wurde auf dem Rücken liegend gemessen. Das Körpergewicht wurde bei den 2- bis 17-Jährigen mittels einer elektronischen Waage (Typ SECA) in Unterwäsche und ohne Schuhe, im Stand mit einer Genauigkeit von 0,1 kg ermittelt. Bei den unter 2-Jährigen wurde mit einer elektronischen Säuglingswaage der gleichen Firma im Liegen oder Sitzen gemessen (Kromeyer-Hauschild et al. 2001). Der Body-Mass-Index (BMI) wurde auf Grundlage der Körpergröße und des Körpergewichts errechnet. Die Umfangsmaße wurde mittels eines flexiblen, nichtelastischen Maßbandes (Siber Hegner, Zürich, Schweiz) ermittelt. Der Kopfumfang wurde an der am weitesten hervorstehenden Stelle am Hinterkopf und der Stirnmitte ermittelt. Der Taillenumfang wurde horizontal an der schmalsten Stelle zwischen letzter Rippe und dem Darmbeinkamm gemessen. Der Gesäßumfang auch horizontal an der breitesten Stelle über dem Gesäß. Die Ellenbogenbreite wurde mit einem Gleitzirkel (Siber Hegner) gemessen und die Oberarmlänge zwischen Acromion und Olecranon. Die Hautfaldendicke wurde am Oberarm (Trizeps-Mitte, parallel zur Längsachse des Arms) sowie am Rücken (Subscapula, in einem 45°-Winkel zur Vertikalen) mit dem Gerät Harpenden-Caliper (Holtain) in dem Messbereich bis 40 mm mit einer Genauigkeit von 0,2 mm bestimmt (Stolzenberg et al. 2007).

2.4 Bestimmung des Indexscores nach Winkler

Die Bestimmung des sozialen Schicht-Indexes (windexz) erlaubt eine soziologische Zuordnung der teilnehmenden Familien und ihrer Kinder zur bundesrepublikanischen Gesellschaft. Operationalisiert wurde der Indexscore Soziale Schicht

(Winkler) durch Befragung beider Elternteile bezüglich ihrer Schulausbildung, beruflicher Qualifikation, zum Haushaltsnettoeinkommen (aller Haushaltsmitglieder nach Sozialabgaben). Diese Angaben wurden auf Empfehlung der deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie erhoben (Jöckel et al. 1998; Lampert et al. 2002). Der Indexscore Soziale Schicht (Winkler) wurde von Vater und Mutter getrennt erhoben und dem Kind bzw. Jugendlichen wurde der höhere Score zugeteilt. Bei getrenntlebenden Eltern erhielt das Kind den Score des Elternteils, bei dem es die meiste Zeit lebt (Lange et al. 2007). Für einen mehrdimensionalen Status-Index wurden die erhobenen Daten zusammengeführt und dann zu einer Nominalskala überführt.

2.5 Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Konzeptualisierung des Begriffs Lebensqualität in der Medizin wurde von der WHO als multimodales Konzept aus physischen, psychischen, sozialen und funktionalen Komponenten entworfen. Diese Definition entspricht dem Terminus HRQoL. In der KiGGS-Studie wurde ein generisches, für krankheitsübergreifende Fragestellungen in deutscher Sprache verfügbares und für Kinder und Jugendliche geeignete Messinstrument eingesetzt (Felder-Puig et al. 2009). Der KINDL-R-Fragebogen enthält außerdem sechs in der WHO beschriebene Dimensionen der Lebensqualität, nämlich körperliches Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, Selbstwert, Wohlbefinden in der Familie, Wohlbefinden in Bezug auf Freunde bzw. Gleichaltrige und schulisches Wohlbefinden. Die Fragebögen bestehen aus 24 Items, der sechs Dimensionen der Lebensqualität mit je vier Items bezogen auf die letzte Woche. Die Items sind fünfstufig Likert-skaliert mit einer Unterteilung in „nie“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“ (Ravens-Sieberer et al. 2007). Rensis Likert führte dieses Verfahren ein, mit dem man Einstellungen mit Hilfe von Items ermitteln kann (Ravens-Sieberer und Bullinger 2000; Ravens-Sieberer et al. 2007). Ein durchschnittlicher Messwert kann aufgrund der Subskalen errechnet werden. Dieser gibt Aufschluss über die totale Lebensqualität. Die Skala der Lebensqualität reicht von 0 bis 100 Punkten, wobei 100 das höchste Maß an Lebensqualität kennzeichnet.

Die Reliabilität und Validität des Fragebogens wurden zuvor drei Jahre lang getestet. Es wurden 3.000 gesunde und chronisch erkrankte Kinder und ihre Eltern zur

Präanalyse herangezogen (Ravens-Sieberer und Bullinger 2000). Es wurden zwei verschiedene altersgruppenbezogene Fragebögen verwendet, der im KiGGS erfassten Kid-KINDL-R (8 – 12 Jahre) und der Kiddo-KINDL-R (13 – 16 Jahre). Der KINDL-R-Fragebogen ist modular und flexibel aufgebaut, sodass die veränderten Aspekte in der Entwicklung der Kinder und Jugendlichen gut zu erfassen waren. Durch spezifische Zusatzmodule wurden die Erfassung der Genese der Lebensqualität und die Auswirkung verschiedener Erkrankungen auf die Lebensqualität gewährleistet (Ravens-Sieberer und Bullinger 2000; Ravens-Sieberer et al. 2007)

2.6 Strengths and Difficulties Questionnaire

Für die Erhebung psychischer Auffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen wurde ein validiertes und international anerkanntes Fragebogenverfahren verwendet. Es wurde von Goodman entwickelt, um emotionale Probleme und Verhaltensprobleme zu identifizieren und Public Health (Gesundheit für Alle) relevante Präventionsmaßnahmen aufzuzeigen (Goodman 1997). Durch dieses Verfahren ist eine Aussage zu vier Problembereichen möglich: Ängstlichkeit und Depressivität, aggressiv-dissoziales Verhalten, hyperaktives und unaufmerksames Verhalten sowie Probleme mit Gleichaltrigen (Peer-Probleme) (Hölling et al. 2007b). Ängstlichkeit und depressive Stimmungen von Kindern und Jugendlichen werden zusammengefasst zu der Subskala „emotionale Probleme“. Diese enthält die Items „sich Sorgen machen“, „unglücklich oder niedergeschlagen sein“, „Ängste haben“, „Kopf- und Bauchschmerzen haben“ und „nervös werden und das Selbstvertrauen verlieren“. Mit den Items „leicht wütend werden“, „tun, was einem gesagt wird“, „sich häufig schlagen“, „lügen oder mogeln“, „Dinge nehmen, die einem nicht gehören“ erfasst die *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ)-Subskala „Verhaltensprobleme“ wie aggressiv-dissoziales Verhalten. Hyperaktivitätsprobleme wurden im SDQ durch folgende fünf Fragen erfasst: „oft unruhig sein“, „dauernd in Bewegung sein“, „sich leicht ablenken lassen“, „vor Handlungen nachdenken“, „angefangene Dinge zu Ende machen“. Diese Fragen beschreiben die Symptome motorische Unruhe, Impulsivität und Aufmerksamkeitsdefizite. Bei der Auswertung der Ergebnisse ist zu beachten, dass der SDQ keine Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) Diagnose stellt. Der Umgang mit Gleichaltrigen wurde durch die Items erfasst: „meistens für sich alleine sein“, „eine/n gute/n Freund/in haben“, „bei Gleichaltrigen beliebt

sein“, „gehänselt werden“ und „gut mit Erwachsenen auskommen“. Aus diesen vier Problembereichen lässt sich derjenige Anteil der Kinder und Jugendlichen berechnen, der als symptombelastet beschrieben werden kann. Eine zusätzliche Dimension ist das prosoziale Verhalten, welches den psychischen Stärken zugeordnet wird. Im SDQ wurde es mit den Items „nett zu anderen Menschen sein“, „Bereitschaft, zu teilen“, „hilfsbereit sein“, „nett zu Jüngeren sein“ sowie „Anderen oft freiwillig helfen“ abgebildet (Hölling et al. 2007b). Diese Stärkenskala ist nicht mit in den SDQ-Gesamtproblemwert eingegangen. Die gleichen Merkmale sind in den Fragebogen für die Bearbeitung durch die Eltern oder Lehrer/innen der Kinder von 3 bis 17 Jahren enthalten (Goodman 1997). Aus den Item-Antworten der einzelnen Bereiche wurde ein Testwert gebildet. Außerdem wurde ein Gesamtproblemwert aus der Summe der Problemskalen berechnet. Durch die Item-Antworten ließen sich die Kinder und Jugendliche in Gruppen einteilen. Diese Einstufungen sind „unauffällig“, „grenzwertig auffällig“ und „auffällig“. Als Risikogruppe werden Jungen und Mädchen ab „grenzwertig auffällig“ betrachtet. Die Gesamtproblemwerte und die einzelnen Skalenwerte entsprachen den Cut-off-Werten der englischen Normstichprobe. Die Grenzwerte für den Gesamtwert wurden strenger gezogen als für die einzelnen Subskalen, daher waren die Prävalenzen von Auffälligkeiten geringer bei dem Gesamtwert als bei den Einzelskalen. Die Selbstberichtsversion, für Jugendliche von 11 bis 16 Jahren, enthält die gleichen Merkmale, nur der Wortlaut ist etwas anders (Goodman et al. 1998). In der KiGGS-Studie wurde mit dem Elternfragebogen und der Selbsteinschätzungsfragebogen gearbeitet. Die Ergebnisse zeigen bei mehr psychosozialen Problemen einen höheren Skalenwert. Eine Follow-Up-Version beschäftigt sich mit zusätzlichen Fragen zu Veränderungen nach Präventionsmaßnahmen.

2.7 Bestimmung von 25-Hydroxyvitamin D im Blut

Zelluläre Regulationsvorgänge werden von Vitamin D beeinflusst; so wirkt Vitamin D immun protektiv, antiproliferativ und hat Einfluss auf den Mineralstoffwechsel (DeLuca 2004). Neuere Studien zeigen, dass sich bereits ein leichter Mangel nachteilig auf die Gesundheit auswirken kann (Holick 2009). Für die Laboranalyse von Vitamin D wurden Proben mit dem Chelatbildner Ethylendiamintetraacetat (EDTA) aus Voll-

blut und Serumproben gewonnen. Die Blutentnahme erfolgte bei den älteren Kindern überwiegend im Liegen mit einem Vakuumsystem unter Verwendung von EDTA beschichteten Vacutainern für Vollblut und Gel-Vacutainer für Serum. Bei jüngeren Kindern wurde die Venenpunktion meistens auf dem Schoß der Eltern vorgenommen, die im Tropf in EDTA-Röhrchen bzw. Gel-Vacutainern aufgefangen wurde (Dortschy et al. 2009). Auf Wunsch erfolgte die Blutentnahme bei den jüngeren Kindern mit einem anästhesierenden Pflaster. Die zuvor durchgeführten Blutdruckmessungen könnten die Werte durch die Stauung des Blutes beeinflusst haben, da der eher als unangenehm empfundene Teil der Blutabnahme an das Ende des Tages gelegt wurde. Der zeitliche Abstand lag bei einer halben bis dreiviertel Stunde (Thierfelder et al. 2007). Die gewonnenen Serumproben wurden bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gefroren, aufgearbeitet und zu dem zentralen Analyselabor nach Berlin transportiert. 25-Hydroxyvitamin D wurde im epidemiologischen Zentrallabor des RKI bestimmt (Thierfelder et al. 2007). Durch externe Qualitätskontrollen entsprechend den Richtlinien der Bundesärztekammer sowie durch mitgeführte Kontrollproben (interne Qualitätskontrolle) wurden die Messergebnisse abgesichert. Die Vitamin-D-Werte in der KiGGS-Studie wurden aus Serum durch die häufig eingesetzte Methode eines Enzymimmunoassays bestimmt. Es wurde sich nach den folgenden Werten gerichtet: als oberer Grenzwert wird eine Serumkonzentration von 175 nmol/l angegeben, $<12\text{ nmol/l}$ als schwerer Vitamin-D-Mangel mit einer Osteomalazie einhergehend, $12\text{ bis }<25\text{ nmol/l}$ als Vitamin-D-Mangel mit wahrscheinlicher Auswirkung auf den Knochenstoffwechsel, und $25\text{ bis }<50\text{ nmol/l}$, abhängig vom Lebensalter auch $25\text{ bis }<75\text{ nmol/l}$, als suboptimale Vitamin-D-Versorgung mit möglichen Langzeitfolgen. Nach einem Jahr wurde das Verfahren aus methodischen Gründen auf autorisierte Lumineszenz-Immunoassays (LIA) (DiaSorin, Diezenbach) umgestellt. Mittels des DiaSorin-Verfahrens lässt sich Vitamin D3 ebenso wie Vitamin D2 erfassen. In die Auswertung sind nur die Werte aus dem LIA von Mai 2004 bis Juni 2006 eingegangen (Dortschy et al. 2009). Colecalciferol weist eine lange Halbwertszeit und stabile Serumkonzentration auf und gilt als der beste Marker für die Messung der zur Verfügung stehenden Vitamin-D-Reserven (Hart et al. 2006; Holick 2009).

2.8 Statistische Datenerhebung

Bei der Datengrundlage dieser Arbeit handelt es sich um den Public-Use-File der KiGGS-Studie, der im Jahr 2008 durch das RKI zur öffentlichen Nutzung freigegeben wurde. Dieser enthält alle Daten der KiGGS-Basiserhebung, die von 2003 bis 2006 an 167 Orten in Deutschland durchgeführt wurde. Um die Studie statistisch auszuwerten, wurde das Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 18 verwendet. Mit der Option *“Complex Samples”* (komplexe Stichproben) konnte eine Stichprobe nach einem komplexen Plan ausgewählt werden und die Planspezifikationen in die Datenanalyse integriert werden, doch wurde diese Auswertungsstrategie hier nicht angewandt. Durch die Einbeziehung eines Gewichtungsfaktors konnte in die Berechnungen eine repräsentative Aussage über Kinder und Jugendliche in Deutschland getroffen werden (Kamtsiuris et al. 2007). Der Gewichtungsfaktor wurde in zwei Stufen in Kooperation mit dem Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen (ZUMA) Mannheim erstellt. Zunächst wurde das Designgewicht berechnet, das antiproportional zu der Auswahlwahrscheinlichkeit der Probanden/innen war; es ergab sich aus dem Produkt der Auswahlwahrscheinlichkeit der Gemeinden und der Auswahlwahrscheinlichkeit der Probanden/innen innerhalb der Gemeinde. Letztere setzte sich zusammen aus den eingeschlossenen Probanden/innen pro Geschlecht und Altersgruppe dividiert durch die Anzahl der Kinder in dieser Gemeinde. Das Endgewicht ergab sich aus der Multiplikation des Designgewichts mit dem Anpassungsgewicht. Das Anpassungsgewicht wurde als zweite Stufe erstellt. Abweichungen von der Bevölkerungsstruktur in der Netto-Stichprobe (Stand 31.12.2004) in Bezug auf Alter, Geschlecht, Staatsangehörigkeit und Region (Ost, Berlin, West) konnten durch den Gewichtungsfaktor korrigiert werden (Ravens-Sieberer et al. 2007). Die Hauptaufgabe des Gewichtungsfaktors ist die Anpassung der Altersstruktur der KiGGS-Probanden/innen an die Bevölkerungsstruktur und dabei insbesondere den Ausgleich der disproportional höheren Anzahl an Studienteilnehmer/innen im Osten (Kamtsiuris et al. 2007). Die Eltern, Kinder und Jugendlichen durchliefen drei Stationen in dieser Studie. Zunächst füllten die Eltern über ihre Kinder sowie zusätzlich die Kinder und Jugendlichen ab 13 Jahren über sich selbst Fragebögen aus. Als zweite Stufe gab es ein Arzt-Patienten-Gespräch in einem CAPI. Die körperliche Untersuchung ergab den letzten der drei Teile (Langen 2012).

Die Verteilung der Probanden/innen in an Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale oder sonstigen atopischen Erkrankungen Leidenden bzw. nicht von atopischen Erkrankungen Betroffenen verlief anhand der Ergebnisse, die im CAPI erhoben wurden (Langen 2012). Im CAPI wurden dazu die folgenden Fragen erhoben: „Hat oder hatte ihr Kind jemals folgende Krankheiten?“ (relevant waren Rhinokonjunktivitis, allergische Bindehautentzündung, Asthma bronchiale, Neurodermitis, atopische Dermatitis, endogenes Ekzem), „Wenn ja, wurde diese Krankheit von einem Arzt festgestellt?“ und weiterhin „Traten innerhalb der letzten 12 Monate Symptome auf?“. Wenn die Diagnose durch einen Arzt gestellt wurde und Symptome innerhalb der letzten 12 Monate angegeben wurden, zählte die Studienteilnehmerin bzw. der Studienteilnehmer zu den derzeit an Rhinokonjunktivitis Leidenden. Als an sonstiger Atopie erkrankte Probanden/innen galten diejenigen, die Rhinokonjunktivitis bejahten, aber in den letzten 12 Monaten keine Symptome zeigten, oder Asthma bronchiale oder Neurodermitis bejaht wurde (Lebenszeitprävalenz) (Langen 2012).

Der Student-*t*-Test für unabhängige Stichproben wurde angewendet für den Gruppenvergleich entlang des Mediansplits und um den Mittelwertunterschied zwischen den Gruppen der Jugendlichen mit und ohne Rhinokonjunktivitis bzw. Asthma bronchiale sowie mit und ohne Kortison Einnahme auf Unterschiede in den Verteilungen bezüglich des Alters, des BMI, des Geschlechts, des SES, des KINDL-R-Elternfragebogens (EFB), der SDQ-(Sub-)Skalen und des logarithmierten Serum-Vitamin D zu testen. Mittels Kreuztabellen wurde die relative Häufigkeit der möglichen kategorialen Einflussfaktoren auf die allergische Rhinokonjunktivitis bivariat bestimmt und durch den Chi-Quadrat-Test wurden beobachtete Zusammenhänge auf Unabhängigkeit überprüft. Dabei galt ein Signifikanzniveau von 5%. Für kategoriale Variablen werden Prozente angegeben, weil sich in der Studienpopulation einige Ausreißer in der Verteilung zeigten. Da die Vitamin-D-Konzentration altersspezifischen Schwankungen unterliegt, werden für 25-Hydroxy-Vitamin D der Median und die Interquartilen-Bereiche angegeben (Thierfelder et al. 2007). Für die Berechnung der Korrelation zwischen der Lebensqualität bzw. dem SDQ und dem Vitamin-D-Level im Blut wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson auf dem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ verwendet.

Im Weiteren wurden multivariate, logistische Regressionsmodelle erstellt. Der Zusammenhang zwischen den in Frage kommenden Einflussfaktoren wurde hiermit berechnet. Als Kovariablen dienten dabei Alter, Geschlecht, BMI sowie der SES und

als Blutparameter die Anzahl der roten Blutkörperchen (RBC, *red blood cells*), der Hämatokrit (Hkt), das Hämoglobin (Hb) und das Ferritin. Multiple logistische Regressionsmodelle wurden ebenfalls für Kinder mit Asthma bronchiale erstellt, die eine Kortisonbehandlung bekommen hatten. Standardisierte Regressionskoeffizienten $\text{Exp } \beta$ wurden berechnet, die Quotenverhältnisse bezeichnen und als Odds-Ratios ein Maß für die Stärke der einzelnen Faktoren im Zusammenhang mit dem Auftreten der Erkrankung sind. Diese ergeben sich aus einer Standardisierung der unabhängigen Variablen, wenn deren Mittelwert gleich null gesetzt wird und die Varianz gleich eins gesetzt wird. Aussagen zu den Regressionskoeffizienten werden somit zunehmend ungenauer und die Modellinterpretation ist nicht mehr eindeutig. Die Bewertung der Güte des Modells wurde mit dem Wert R^2 , auch als Bestimmtheitsmaß bezeichnet, durchgeführt. Wurde R^2 eins, so bedeutete dies eine zu 100% aus den Werten der unabhängigen Variablen erklärbare abhängige Variable. Die Modellgüteberechnung wurde auf dem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt. Die 95%-Konfidenzintervalle wurden als die Fehlergrenze für $\text{Exp } \beta$ angegeben. Die Likelihood-Funktion wird aus dem negativen zweifachen Wert des Logarithmus gebildet, bei einer optimalen Anpassung würde sie null annehmen. Diese bestimmt also die Güte des Modells.

Ob Vitamin D in der multivariaten Testung als Prädiktor der Lebensqualität bei Kindern mit allergischer Rhinokonjunktivitis betrachtet werden kann, sollte anhand der linearen Regression getestet werden. Adjustiert wurde dabei auf das Geschlecht, das Alter und des sozialen Schicht-Index. Es konnten Werte von 0 bis 100 angenommen werden. Der soziale Schicht-Index floss als ordinale Variable mit einer niedrigen, mittleren und hohen Ausprägung vom sozialen Status mit ein. Der BMI und das Alter wurden als metrische Variablen erfasst. Die allergische Rhinokonjunktivitis wurde als dichotome Variable, d.h. Rhinokonjunktivitis „ja“ mit oder, „ohne Kortisoneinnahme“ verwendet. Dies wurde mit einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ durchgeführt. Den Einfluss der unabhängigen Variablen gibt der exponenzierte β -Koeffizient an. Die Testung wurde auf gleiche Weise mit allergischem Asthma bronchiale durchgeführt. Die linearen Regressionsmodelle wurden auf die gleichen Parameter adjustiert und mit allergischem Asthma bronchiale als dichotome Variable mit oder ohne Kortisoneinnahme berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Kollektivs

Die Gesamtkohorte - sie umfasste Kinder und Jugendliche im Alter von 11 bis 17 Jahren - bestand unter Berücksichtigung des Gewichtungsfaktors aus einer Zahl von $n = 7.697$ KiGGS-Studienteilnehmern/innen. Die betrachtete Kohorte wurde nach zwei Differenzierungsklassen in jeweils zwei Gruppen geteilt: Probanden/innen mit und ohne allergischer Rhinokonjunktivitis sowie solchen mit und ohne allergischem Asthma bronchiale. Diese zwei Gruppen wurden jeweils in Untergruppen mit und ohne systemischer Kortison-Einnahme unterteilt. Es lagen für die gesamte Population Daten zur Prävalenz von Rhinokonjunktivitis und allergischem Asthma bronchiale vor. Eine annähernde Gleichverteilung der beiden Geschlechter zeigte sich aufgrund des Stichprobenumfangs bei beiden Diagnosen.

Für die Heuschnupfen-Kohorte waren es $n = 3.950$ männliche und $n = 3.746$ weibliche Studienteilnehmer/innen. In der Asthma-Kohorte lag die Geschlechterverteilung in etwa gleicher Größenordnung, so hatten $n = 3.952$ männliche und $n = 3.747$ weibliche Studienteilnehmer/innen die Diagnose Asthma bronchiale. Bei 399 Teilnehmern/innen wurden in den letzten vier Wochen vor Teilnahme an der Studie klinische Symptome einer Rhinokonjunktivitis allergica angegeben, davon standen 318 Personen nicht unter einer systemischen Medikation mit Glukokortikoiden. Bei 57% der nicht mit Glukokortikoiden therapierten Probanden/innen mit der Diagnose Rhinokonjunktivitis handelte es sich um männliche Jugendliche.

Für klinische Symptome von allergischem Asthma bronchiale in den letzten vier Wochen vor Einschluss in die Studie lagen Daten von 136 Teilnehmer/innen zwischen 11 und 17 Jahren vor, davon hatten insgesamt 113 keine Glukokortikoidtherapie. Bei 25% handelte es sich um das männliche Geschlecht, somit waren es mehr Studienteilnehmer mit weiblichem Geschlecht und Asthma bronchiale und nur eine Minderheit davon erhielt Kortison.

3.2 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Rhinokonjunktivitis

Mit Hilfe des Student-*t*-Test für unabhängige Stichproben wurde sowohl für Asthma bronchiale als auch für die Kohorte mit Rhinokonjunktivitis berechnet, ob sich signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen ergaben. Es wurden deskriptiv-klinische Daten zwischen den Gruppen verglichen, wie Alter, Geschlecht, Größe und BMI sowie sozioökonomische Parameter unter Einschluss des sozialen Schicht-Index und des Migrationshintergrundes. Mit Hilfe der totalen Lebensqualität und dem Eigenfragebogen und EFB des SDQ wurden die Gruppen in Bezug auf psychische Auffälligkeiten und die Lebensqualität untersucht. Darüber hinaus wurden Blutparameter getestet, wie das Serum-Vitamin D, die Anzahl der RBC, der Hkt, der Hb, der mittlere korpuskuläre Hämoglobingehalt (MCH), die mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) und das mittlere Volumen eines einzelnen Erythrozyten (MCV) sowie die Serumkonzentrationen von Eisen, Ferritin und dem löslichen Transferrinrezeptor.

In Tabelle 1 sind die Mittelwerte und p-Werte der getesteten Variablen für die mit Rhinokonjunktivitis diagnostizierten Kinder aufgeführt. Tabelle 2 zeigt für die mit Rhinokonjunktivitis diagnostizierten Kindern, die keine systemische Kortisontherapie erhielten, die entsprechenden Mittelwerte mit den korrespondierenden p-Werten des Gruppenvergleichs für die getesteten Variablen. Dabei wurden die Parameter Alter, Geschlecht und BMI auf signifikante Unterschiede im direkten Gruppenvergleich getestet.

Bezüglich des Geschlechts war ein signifikanter Unterschied bei der Kohorte mit und ohne Rhinokonjunktivitis und fehlender Einnahme von Glukokortikoiden zu erkennen ($p = 0,026$) (Tabelle 2). Die männlichen Kinder und Jugendlichen mit Rhinokonjunktivitis, die keine Kortisontherapie erhielten, waren mit 56,6% signifikant mehr als die männlichen Kinder und Jugendlichen, die nicht erkrankt waren und dementsprechend auch nicht behandelt wurden (50,9%). Unter den Kindern, die an Symptomen der Rhinokonjunktivitis litten und Glukokortikoide in einer systemischen Dosierung einnahmen, waren im Durchschnitt mehr Jungs (54,9%) als die Kohorte von Kindern, die nicht unter der Krankheit leidet (51,1%), doch war der Unterschied nicht signifikant ($p = 0,150$; Tabelle 1).

Des Weiteren wurden Parameter des sozialen Umfeldes der Studienteilnehmer/innen, wie der Migrationshintergrund und der soziale Schicht-Index nach Winkler

(windexz), analysiert. Der Mittelwert des sozialen Schicht-Indexes war für die Gruppen der Kinder und Jugendlichen nicht signifikant unterschiedlich. Der prozentuale Anteil der Kinder und Jugendlichen mit Migrationshintergrund war etwas größer in der Gruppe der Kinder ohne allergische Rhinokonjunktivitis; dieser Unterschied war ebenfalls nicht signifikant (Tabelle 1: 16,6% versus 17,5%, $p = 0,285$) und in der Kohorte, die keine Kortisontherapie erhielten (Tabelle 2: 13,9% versus 15,6%, $p = 0,227$).

Darüber hinaus wurden im Gruppenvergleich die körperliche und psychische Lebensqualität und hämatologische Parameter untersucht. Hinsichtlich der totalen Lebensqualität wurden Vergleiche bei den Eltern- und Eigenangaben erfasst. In den selbstbeurteilten und durch die Eltern beurteilten Komponenten der Lebensqualität ergaben sich signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich. Mit einem Wert von $71,0 \pm 11,5$ war die selbsteingeschätzte Lebensqualität von Teilnehmer/innen mit Rhinokonjunktivitis signifikant reduziert im Vergleich zu der Lebensqualität von nicht-betroffenen Teilnehmer/innen ($72,7 \pm 10,3$; $p = 0,007$; Tabelle 1). In der Kohorte mit und ohne Rhinokonjunktivitis und fehlender Kortison-Einnahme ergaben die Mittelwerte in der selbstbeurteilten Lebensqualität ebenfalls einen signifikanten Unterschied mit sehr ähnlichen Mittelwerten ($71,1 \pm 11,4$ versus $72,8 \pm 10,2$, $p = 0,004$; Tabelle 2). Wie zu erwarten, ergab sich in beiden Gruppen eine signifikant höhere Lebensqualität in den Gruppen ohne Rhinokonjunktivitis.

Die Analysen des zur Lebensqualität durch die Eltern ausgefüllte KINDL-R-Fremdbeurteilungsfragebogen zeigten einen etwas anders eingeschätzten, nicht signifikanten Unterschied in der Lebensqualität der beiden Gruppen, jeweils wieder besser in der Gruppe ohne Rhinokonjunktivitis (Tabelle 1: $72,5 \pm 10,6$ versus $74,3 \pm 10,3$, $p = 0,209$ und Tabelle 2: $72,9 \pm 10,5$ versus $74,5 \pm 10,1$, $p = 0,164$). In den Subskalen KINDL seelisch und KINDL körperlich wurden ebenfalls die Mittelwerte für die jeweiligen Kohorten durch den Student-*t*-Test berechnet und verglichen. Der Mittelwertunterschied zwischen den Teilnehmer/innen mit und ohne Rhinokonjunktivitis war in dem Parameter KINDL psychisch KFB und EFB signifikant (Tabelle 1: $p < 0,001$ und $p = 0,005$). Der Mittelwertunterschied war in der Gruppe mit und ohne Rhinokonjunktivitis, die nicht mit Kortison behandelt wurden, ebenfalls unter der Signifikanzgrenze ($p = 0,002$ und $p = 0,029$; Tabelle 2). Die psychische Lebensqualität bei den Teilnehmern/innen war unabhängig von einer systemischen Kortisontherapie beim Vorliegen von Symptomen geringer (KFB: $79,7 \pm 14,5$ und $81,2 \pm 13,0$, p

<0,001; EFB: $77,3 \pm 13,9$ und $79,3 \pm 13,2$, $p = 0,005$; Tabelle 1, bzw. KFB: $79,61 \pm 14,27$ und $81,33 \pm 12,78$, $p = 0,002$; EFB: $77,57 \pm 13,62$ und $79,24 \pm 13$, $p = 0,029$; Tabelle 2). Die Rhinokonjunktivitis diagnostizierten Teilnehmer/innen wiesen ebenfalls eine schlechtere körperliche Lebensqualität auf (KFB: $66,0 \pm 17,1$; $70,9 \pm 16,4$, $p < 0,125$; EFB: $71,1 \pm 18,1$; $74,3 \pm 17,3$, $p = 0,065$; Tabelle 1), auch in der Kohorte, die nicht unter eine Medikation mit Glukokortikoiden standen (KFB: $67,4 \pm 17,1$; $71,1 \pm 16,4$, $p < 0,276$; EFB: $71,9 \pm 18,1$; $74,4 \pm 17,1$, $p = 0,243$; Tabelle 2).

Für das Serum-Vitamin-D bestand kein signifikanter Unterschied im Mittelwert des Vitamin-D-Gehalts der Probanden/innen. Hier bestand lediglich ein Trend, aber ein signifikanter Unterschied wurde nicht gefunden. Bei den zusammengefassten Gruppen mit Kortisontherapie zeigten sich signifikante Mittelwertunterschiede in den klinisch-chemischen Laborparametern Hkt [%] ($40,49 \pm 3,49$ und $40,00 \pm 3,20$; $p = 0,012$) und Ferritin [$\mu\text{g/l}$] ($44,1 \pm 29,8$ und $40,4 \pm 29,3$; $p = 0,016$). Bezüglich der Mittelwerte des Hkt ($p = 0,012$) und ebenso der des Ferritins ($p = 0,016$) fiel auf, dass diese mit Rhinokonjunktivitis höher lagen als ohne Rhinokonjunktivitis. Bei den Gruppen ohne einer systemischen Kortisontherapie zeigte sich kein signifikanter Mittelwerteunterschied ($p = 0,135$ und $p = 0,096$).

Tabelle 1: Deskriptive Daten für das Gesamtkollektiv sowie für Kinder und Jugendliche von 11 bis 17 Jahren mit und ohne allergischer Rhinokonjunktivitis

	Gesamtes Studienkollektiv (n = 7.697)	Mit Rhinokonjunktivitis (n = 399)	Keine Rhinokonjunktivitis (n = 7.297)	p-Wert
Geschlecht (männlich, [%])	51,3	54,9	51,1	0,150
Alter (Jahren)	$14,6 \pm 2,0$	$14,8 \pm 2,0$	$14,6 \pm 2,0$	0,457
BMI [kg/m^2]	$21,1 \pm 4,1$	$21,4 \pm 3,9$	$21,1 \pm 4,1$	0,939
Migrationshintergrund [%]	17,5	16,6	17,5	0,285

Sozialer Schicht-Index	11,5 ± 4,4	11,9 ± 4,3	11,4 ± 4,4	0,285
KINDL-R (KFB) totale Lebensqualität	72,6 ± 10,3	71,0 ± 11,5	72,7 ± 10,3	0,007*
KINDL-R (EFB) totale Lebensqualität	74,2 ± 10,3	72,5 ± 10,6	74,3 ± 10,3	0,209
KINDL-R (KFB) psychisches Wohlbefinden	81,1 ± 13,1	79,7 ± 14,5	81,2 ± 13,0	<0,001*
KINDL-R (EFB) psychisches Wohlbefinden	79,2 ± 13,2	77,3 ± 13,9	79,3 ± 13,2	0,005*
KINDL-R (KFB) körperliches Wohlbefinden	70,6 ± 16,5	66,0 ± 17,1	70,9 ± 16,4	0,125
KINDL-R (EFB) körperliches Wohlbefinden	74,1 ± 17,3	71,1 ± 18,1	74,3 ± 17,3	0,065
Vit D [nmol/l]	43,6 ± 27,4	48,0 ± 24,2	44,3 ± 28,4	0,547
RBC [x10 ⁶ /ml]	4,7 ± 0,4	4,8 ± 0,4	4,7 ± 0,4	0,143
Hkt [%]	40,03 ± 3,22	40,49 ± 3,49	40,00 ± 3,20	0,012*
Hb [g/dl]	13,6 ± 1,2	13,8 ± 1,2	13,6 ± 1,2	0,195
MCH [pg]	29,0 ± 1,6	28,9 ± 1,6	29 ± 1,6	0,192

MCHC [g/dl]	34,1 ± 1,0	34,0 ± 0,9	34,1 ± 1,0	0,409
MCV [fl]	85,1 ± 3,8	85,0 ± 3,7	85,1 ± 3,9	0,832
Eisen [µmol/l]	15,9 ± 6,6	16,1 ± 7,0	15,9 ± 6,6	0,171
Ferritin [µg/l]	40,6 ± 29,4	44,1 ± 29,8	40,4 ± 29,3	0,016*
s-TfR [mg/l]	1,6 ± 0,4	1,7 ± 0,4	1,6 ± 0,4	0,347

Tabelle 2: Deskriptive Daten für das Gesamtkollektiv sowie für Kinder und Jugendliche von 11 bis 17 Jahren mit und ohne allergischer Rhinokonjunktivitis, die keiner systemischen Kortisontherapie bedurften

	Gesamtes Studienkollektiv (n = 6689)	Mit Rhinokonjunktivitis ohne Kortison systemisch (n = 318)	Keine Rhinokonjunktivitis ohne Kortison systemisch (n = 6371)	p-Wert
Geschlecht (männlich, [%])	51,2	56,6	50,9	0,026*
Alter (Jahren)	14,4 ± 2	14,6 ± 2	14,4 ± 2	0,180
BMI [kg/m ²]	20,9 ± 4	21,1 ± 3,9	20,9 ± 4	0,711
Migrationshintergrund [%]	15,5	13,9	15,6	0,227
Sozialer Schicht-Index	11,4 ± 4,3	12 ± 4,1	11,4 ± 4,3	0,164
KINDL-R (KFB) totale Lebensqualität	72,6 ± 10,3	71,1 ± 11,4	72,8 ± 10,2	0,004*
KINDL-R (EFB) totale Lebensqualität	74,4 ± 10,1	72,9 ± 10,5	74,5 ± 10,1	0,164
KINDL-R (KFB) psychisches Wohlbefinden	81,3 ± 12,9	79,6 ± 14,3	81,3 ± 12,8	0,002*
KINDL-R (EFB) psychisches Wohlbefinden	79,2 ± 13,0	77,6 ± 13,6	79,2 ± 13,0	0,029*

KINDL-R (KFB) körperliches Wohlbefinden	70,9 ± 16,5	67,4 ± 17,1	71,1 ± 16,4	0,276
KINDL-R (EFB) körperliches Wohlbefinden	74,3 ± 17,1	71,9 ± 18,1	74,4 ± 17,1	0,243
Vit D [nmol/l]	44,4 ± 28,3	47,4 ± 24,1	44,3 ± 28,5	0,464
RBC [x10 ⁶ /ml]	4,7 ± 0,4	4,7 ± 0,4	4,7 ± 0,4	0,285
Hkt [%]	49,9 ± 3,1	40,3 ± 3,3	39,9 ± 3,1	0,135
Hb [g/dl]	13,6 ± 1,1	13,7 ± 1,2	13,6 ± 1,1	0,493
MCH [pg]	28,9 ± 1,6	28,9 ± 1,5	28,9 ± 1,6	0,977
MCHC [g/dl]	34,051 ± 0,947	34,018 ± 0,759	34,053 ± 0,956	0,05*
MCV [fl]	84,9 ± 3,8	85 ± 3,6	84,9 ± 3,8	0,368
Eisen [µmol/l]	15,9 ± 6,5	16 ± 6,8	15,9 ± 6,5	0,362
Ferritin [µg/l]	40,2 ± 31	44 ± 29,4	40 ± 31	0,096
s-TfR [mg/l]	1,6 ± 0,4	1,7 ± 0,4	1,6 ± 0,4	0,392

3.3. Vergleich der Gruppen mit und ohne Diagnose eines Asthma bronchiale

Je nach Gruppenzugehörigkeit ergaben sich unterschiedliche Mittelwerte in denselben Parametern bezüglich der Probanden/innen mit und ohne asthmatische Symptome in den letzten vier Wochen vor Studieneinschluss. Die Probanden/innen waren im Durchschnitt im 16. Lebensjahr mit einer Standardabweichung von ± 2 Jahren. Gegenüber dem Mittelwert in den beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Alter der Studienteilnehmer/innen, sowohl zwischen den beiden Gruppen mit und ohne Asthma bronchiale ($p = 0,077$; Tabelle 3) als auch bei denen, die keine Kortisontherapie erhielten ($p = 0,724$; Tabelle 4), wohingegen der Mittelwert-Vergleich des löslichen Transferrinrezeptors signifikante Gruppenunterschiede im t -Test auch unabhängig von der systemischen Kortisoneinnahme ergab ($1,610 \pm 0,631$ und $1,642 \pm 0,423$; $p = 0,050$; Tabelle 3; $1,692 \pm 0,643$ und $1,641 \pm 0,424$; $p = 0,041$; Tabelle 4). Der Mittelwert für Probanden/innen mit Asthma bronchiale in der Gesamtkohorte wies einen Wert von $1,625 \pm 0,435$ auf und der Probanden/innen mit Asthma bronchiale ohne Kortison einen Mittelwert von $1,642 \pm 0,428$ (Tabellen 3 und 4).

Die durch den KINDL-R-Fragebogen erfasste, selbsteingeschätzte totale Lebensqualität ist in Abwesenheit einer Asthma-bronchiale-Diagnose in beiden Kohorten als besser bewertet worden als bei Jugendlichen mit der Diagnose, wobei nur in dem durch die Eltern ausgefüllten Fragebogen ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt wurde (Elternfragebogen: $71,29 \pm 12,23$ mit Asthma versus $74,29 \pm 10,25$ ohne Asthma; $p < 0,001$; Kinderfragebogen: mit Asthma: $69,8 \pm 10,7$ versus $72,6 \pm 10,3$ ohne Asthma; $p = 0,570$; Tabelle 3). Dies trifft ebenso zu für die Kohorte, die keine Kortisontherapie erhielt (Elternfragebogen: mit Asthma $72,47 \pm 11,89$ versus $74,42 \pm 10,06$ ohne Asthma; $p = 0,019$; Kinderfragebogen: mit Asthma $70,6 \pm 10,3$ versus $72,7 \pm 10,2$; $p = 0,942$; Tabelle 4).

Der mentale Zustand wurde von den Kindern selbst besser eingeschätzt als von ihren Eltern. Die psychische Lebensqualität betrug in der Selbsteinschätzung beider Gruppen ohne Asthma bronchiale $81,1 \pm 13,1$ in der mit und ohne Glukokortikoide behandelten Kohorte und $81,3 \pm 12,8$ im Mittel in der unbehandelten Kohorte (Tabellen 3 und 4). Sie lag in Elterneinschätzung bei $79,2 \pm 13,0$ im Mittel bei ihren

Kindern mit Asthma bronchiale. Bei Asthma bronchiale und keiner Kortison-Einnahme verhielt es sich ähnlich ($79,2 \pm 13,0$). Die Unterschiede in der psychischen Lebensqualität waren also bezüglich der Diagnose Asthma bronchiale ausschließlich in dem Gruppenvergleichen unabhängig einer Kortisonbehandlung signifikant ($p < 0,022$; in den Gruppen ohne Kortisonbehandlung $p = 0,071$).

Bei der Betrachtung des Mittelwertes des körperlichen Zustands der Lebensqualität fiel auf, dass er bei Teilnehmern/innen ohne Asthma bronchiale besser ist. Die Signifikanzgrenze ist sowohl in der Selbsteinschätzung als auch in der Elterneinschätzung bei den Probanden/innen mit und ohne Kortisoneinnahme jedoch nicht erreicht (Tabellen 3 und 4). Bezüglich des löslichen Transferrinrezeptors (s-TfR) gab der *t*-Test in allen beiden Gruppenvergleichen ein signifikantes Ergebnis an. In der Kohorte, in der die Kortison Einnahme nicht ausgeschlossen wurde, ergibt der s-TfR bei Kindern und Jugendlichen mit asthmatischen Symptomen einen Wert von $1,61 \pm 0,631$ [mg/l] und bei denen ohne asthmatische Symptome $1,642 \pm 0,423$ [mg/l]; ($p = 0,050$; Tabelle 3). Ähnliche Werte zeigten sich in der zweiten Kohorte ohne Kortison-Einnahme von $1,692 \pm 0,643$ mit Asthma bronchiale gegenüber $1,641 \pm 0,424$ ohne Asthma bronchiale ($p = 0,041$; Tabelle 4). In den restlichen Blutwerten ergaben sich kein signifikante Unterschiede, auch nicht im Vitamin-D-Level ($p = 0,182$ und $p = 0,106$; Tabellen 3 und 4).

Tabelle 3: Deskriptive Daten für das Gesamtkollektiv sowie für Kinder und Jugendliche von 11 bis 17 Jahren mit und ohne Asthma bronchiale

	Studienkollektiv (n = 7698)	Asthma (n = 136)	Kein Asthma (n = 7562)	p-Wert
Geschlecht (männlich, [%])	51,3	25,0	51,8	<0,001*
Alter (Jahren)	14,6 ± 2,0	15 ± 1,9	14,6 ± 2	0,077
BMI [kg/m ²]	21,1 ± 4,1	22,3 ± 4,4	21,1 ± 4,1	0,168
Migrationshintergrund [%]	17,4	23,1	17,3	0,055
Sozialer Schicht-Index	11,5 ± 4,4	11,1 ± 4,5	11,5 ± 4,4	0,727
KINDL (KFB) totale Lebensqualität	72,6 ± 10,3	69,8 ± 10,7	72,6 ± 10,3	0,570
KINDL (EFB) totale Lebensqualität	74,23 ± 10,29	71,29 ± 12,23	74,29 ± 10,25	<0,001*
KINDL- (KFB) psychisches Wohlbefinden	81,1 ± 13,09	78,67 ± 14,91	81,14 ± 13,05	0,022*
KINDL- (EFB) psychisches Wohlbefinden	79,2 ± 13,2	77,3 ± 13,4	79,2 ± 13,2	0,318

KINDL- (KFB) körperliches Wohlbefinden	70,6 ± 16,5	67,7 ± 16,9	70,7 ± 16,5	0,915
KINDL- (EFB) körperliches Wohlbefinden	74,1 ± 17,4	70,6 ± 18,6	74,2 ± 17,3	0,067
Vit D [nmol/l]	43,7 ± 27,4	44 ± 28,7	44,5 ± 28,2	0,182
RBC [x10 ⁶ /ml]	4,7 ± 0,4	4,6 ± 0,4	4,7 ± 0,4	0,652
Hkt [%]	40,0 ± 3,2	39,4 ± 3,2	40,0 ± 3,2	0,432
Hb [g/dl]	13,6 ± 1,2	13,3 ± 1,2	13,6 ± 1,2	0,617
MCH [pg]	29,0 ± 1,6	28,8 ± 1,9	29 ± 1,6	0,381
MCHC [g/dl]	34,1 ± 1	33,8 ± 1,4	34,1 ± 0,9	0,109
MCV [fl]	85,1 ± 3,8	85,0 ± 3,9	85,1 ± 3,9	0,712
Eisen [µmol/l]	15,9 ± 6,6	14,8 ± 6,8	15,9 ± 6,6	0,178
Ferritin [µg/l]	40,6 ± 29,4	35,4 ± 24,1	40,7 ± 29,4	0,384
s-TfR [mg/l]	1,625 ± 0,435	1,610 ± 0,631	1,642 ± 0,423	0,050*

Tabelle 4: Deskriptive Daten für das Gesamtkollektiv sowie für Kinder und Jugendliche von 11 bis 17 Jahren mit und ohne Asthma bronchiale, die unter keiner systemischen Kortisontherapie standen

	Studienkollektiv (n = 6689)	Asthma ohne Kortison syste- misch (n = 113)	Kein Asthma ohne Kortison systemisch (n = 6576)	p-Wert
Geschlecht (männlich, [%])	51,2	24,8	51,6	<0,001*
Alter (Jahren)	14,4 ± 2	14,8 ± 2	14,4 ± 2	0,724
BMI [kg/m ²]	20,9 ± 4	21,4 ± 4,4	20,9 ± 4	0,120
Migrationshin- tergrund [%]	15,5	19,6	15,5	0,142
Sozialer Schicht-Index	11,4 ± 4,3	11,3 ± 4,4	11,4 ± 4,3	0,811
KINDL (KFB) totale Lebens- qualität	72,7 ± 10,2	70,6 ± 10,3	72,7 ± 10,2	0,942
KINDL (EFB) totale Lebens- qualität	74,4 ± 10,1	72,5 ± 11,89	74,4 ± 10,1	0,019*
KINDL- (KFB) psychisches Wohlbefinden	81,3 ± 12,8	79,6 ± 14,2	81,3 ± 12,8	0,071
KINDL- (EFB) psychisches Wohlbefinden	79,2 ± 13	77,6 ± 13,4	79,2 ± 13,0	0,239

KINDL- (KFB) körperliches Wohlbefinden	70,9 ± 16,5	68,5 ± 16,3	71 ± 16,5	0,549
KINDL- (EFB) körperliches Wohlbefinden	74,3 ± 17,1	71,2 ± 18,4	74,4 ± 17,1	0,148
Vit D [nmol/l]	44,4 ± 28,3	44,2 ± 28,9	44,4 ± 28,3	0,169
RBC [x106/ml]	4,7 ± 0,4	4,7 ± 0,4	4,7 ± 0,4	0,507
Hkt [%]	39,873 ± 3,1183	39,54 ± 3,4100	39,879 ± 3,1113	0,675
Hb [g/dl]	13,577 ± 1,1260	13,341 ± 1,372	13,582 ± 1,121	0,205
MCH [pg]	28,9 ± 1,6	28,7 ± 2,1	28,918 ± 1,583	0,106
MCHC [g/dl]	34,05 ± 0,94	33,73 ± 1,73	34,06 ± 0,93	0,001*
MCV [fl]	84,9 ± 3,8	84,9 ± 3,8	84,9 ± 3,8	0,967
Eisen [µmol/l]	15,9 ± 6,5	15,4 ± 6,7	15,9 ± 6,5	0,356
Ferritin [µg/l]	40,2 ± 31	36,0 ± 24,2	40,2 ± 31,1	0,480
s-TfR [mg/l]	1,642 ± 0,428	1,692 ± 0,643	1,641 ± 0,424	0,041*

3.4 Serum-Vitamin-D-Konzentrationen in den Gruppen mit und ohne Rhinokonjunktivitis oder Asthma bronchiale

Bezüglich des altersabhängigen Mittelwerteverlaufs für die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel ergaben sich einige Unterschiede zwischen den Jugendlichen mit und ohne Rhinokonjunktivitis (Tabelle 5, Abbildung 1). Die Jungen und Mädchen mit Rhinokonjunktivitis hatten, bis sie im Mittel 13 Jahre alt waren, insignifikant niedrigere Vitamin-D-Werte als die ohne Diagnose. Den niedrigsten Mittelwert hatten die 11-jährigen Teilnehmer/innen mit Rhinokonjunktivitis ($39,0 \pm 18,3$ nmol/l). Ähnlich niedrige Werte ergaben sich bei den 12- ($40,2 \pm 19,2$ nmol/l) und 13- ($39,8 \pm 18,2$ nmol/l) jährigen Kinder und Jugendlichen mit Rhinokonjunktivitis. Ab dem 14. Lebensjahr dreht sich das Verhältnis um und die Probanden/innen mit allergischer Rhinokonjunktivitis hatten höhere Vitamin-D-Werte im Serum. Ab hier konnten mit dem steigenden Lebensalter zunehmende Mittelwerte bis auf $59,4 \pm 35,3$ nmol/l bei den 17-jährigen Studienteilnehmern/innen festgestellt werden. Der höchste Mittelwert unter den Jahrgangsklassen ohne Diagnose einer allergischen Rhinokonjunktivitis lag bei $49,3 \pm 30,8$ nmol/l. Bei den 17-Jährigen fand sich auch die größte Standardabweichung ($30,8$ nmol/l). Der niedrigste Vitamin-D-Wert war für die Gruppe der Nichtallergikern/innen bei den 13-Jährigen zu erkennen ($40,5 \pm 21,8$ nmol/l). Allerdings lagen die Mittelwerte in den Jahrgangsklassen der Nichtallergikern/innen generell näher zusammen und der Anstieg in den Jahrgangsklassen war im Mittel weniger steil als der Probanden mit Rhinokonjunktivitis.

Tabelle 5: Serum-Vitamin-D-Spiegel bei Kindern mit und ohne Rhinokonjunktivitis innerhalb der jeweiligen Altersgruppen in Jahren

Vitamin D [nmol/l]		
Alter (Jahren)	Rhinokonjunktivitis (n = 399)	Keine Rhinokonjunktivitis (n = 7297)
11	39,02 ± 18,30	41,49 ± 21,94
12	40,15 ± 19,21	42,66 ± 38,24
13	39,77 ± 18,23	40,51 ± 21,80
14	43,31 ± 26,90	41,09 ± 22,65
15	46,95 ± 21,51	44,26 ± 27,14
16	50,91 ± 25,51	44,06 ± 26,20
17	59,41 ± 35,28	49,28 ± 30,81

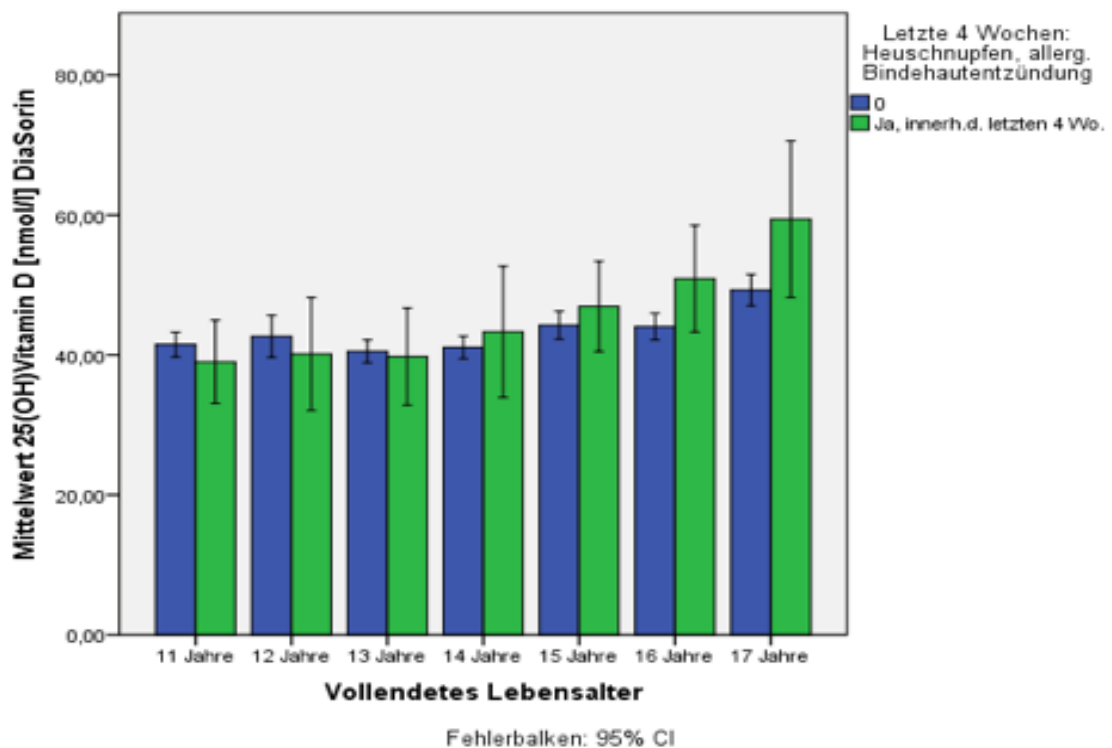


Abb. 1: Darstellung der Häufigkeitsverteilung der 25-Hydroxyvitamin-D-Werte in Abhängigkeit vom Alter von 11- bis 17-Jährigen mit und ohne Symptome einer allergischen Rhinokonjunktivitis in den letzten vier Wochen

In der Asthma-bronchiale-Kohorte fiel auf, dass in Bezug auf die Vitamin-D-Mittelwerte keine Stetigkeit innerhalb der Jahrgangsklassen zu erkennen war (Tabelle 6, Abbildung 2). Die 16-Jährigen mit Asthma bronchiale zeigten die höchsten Werte ($51,78 \pm 25,22$ nmol/l), die Gruppe der 13-Jährigen die geringsten Werte für Vitamin D ($36,95 \pm 13,13$ nmol/l). Die Asthma-bronchiale-Kohorte im Alter von 15 und 17 Jahren zeigte sehr ähnliche Serum-Vitamin-D-Level. Sie schwankten für die drei Altersklassen um die Mittelwerte $48,99 \pm 20,23$ nmol/l, $51,78 \pm 25,22$ nmol/l und $49,32 \pm 29,94$ nmol/l. Beim Alter von 11 auf 12 Jahre stieg der Mittelwert von $42,28 \pm 21,01$ nmol/l auf $44,18 \pm 24,29$ nmol/l an. Bei den 14-Jährigen war der Mittelwert mit $39,07 \pm 25,27$ nmol/l am zweit geringsten ausgefallen.

Die Streuung der Werte der Gruppe ohne Asthma bronchiale war deutlich geringer. In der Gruppe der 17-Jährigen lag mit $49,83 \pm 31,16$ nmol/l der höchste Vitamin-D-Wert, bei den 13-Jährigen die niedrigste Konzentration im Serum ($40,54 \pm 21,76$ nmol/l) vor. Nahezu überein stimmten die Mittelwerte der 11- und 14-Jährigen ($41,31 \pm 21,77$ nmol/l bzw. $41,24 \pm 22,77$ nmol/l) und der 15- und 16-Jährigen ($44,28 \pm 27,00$ nmol/l bzw. $44,34 \pm 26,21$ nmol/l). Dazwischen lag die mittlere Serumkonzentration von Vitamin D bei den 12-jährigen Jugendlichen bei $42,54 \pm 37,90$ nmol/l.

Tabelle 6: Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Vitamin-D-Werte in Abhängigkeit vom Alter bei Kindern mit und ohne Asthma bronchiale

Vitamin D [nmol/l]		
Alter (Jahren)	Asthma n =181	Kein Asthma n =7517
11	$42,28 \pm 21,01$	$41,31 \pm 21,77$
12	$44,18 \pm 24,29$	$42,54 \pm 37,90$
13	$36,95 \pm 13,13$	$40,54 \pm 21,76$
14	$39,07 \pm 25,27$	$41,24 \pm 22,77$
15	$48,99 \pm 20,23$	$44,28 \pm 27,00$
16	$51,78 \pm 25,22$	$44,34 \pm 26,21$
17	$49,32 \pm 29,94$	$49,83 \pm 31,16$

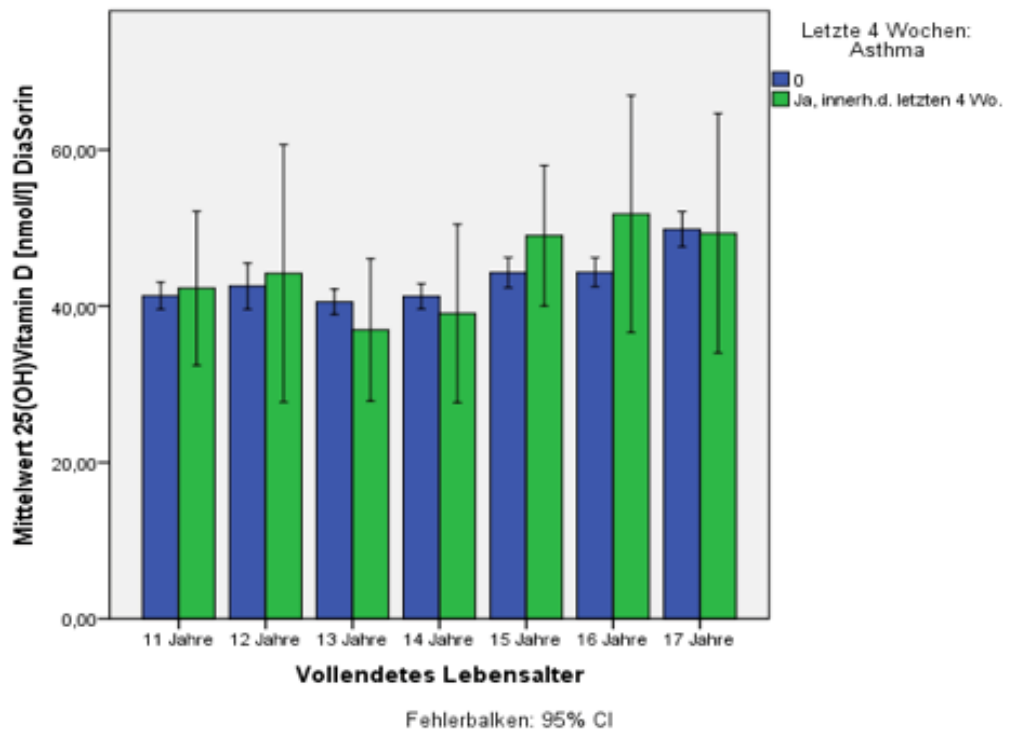


Abb. 2: Vitamin-D als Histogramm stratifiziert nach der Jahrgangsklasse und der Diagnose Asthma bronchiale mit Symptomen innerhalb der letzten vier Wochen

3.5 Lebensqualität in den Gruppen mit und ohne Rhinokonjunktivitis oder Asthma bronchiale

Bei der Betrachtung der durch die Eltern eingeschätzten (Tabelle 7 und Abbildung 3) wie auch der selbsteingeschätzten Lebensqualität (Tabelle 7 und Abbildung 4) wurde ein Leben ohne Symptome einer Rhinokonjunktivitis überwiegend mit einem besseren Wert verbunden. Die Selbsteinschätzung der eigenen Lebensqualität war leicht abfallend mit zunehmendem Alter bei den Probanden/innen ohne Rhinokonjunktivitis (Abbildung 4). Bei den Probanden/innen mit allergisch bedingtem Rhinokonjunktivitis gab es eine Ausnahme, und zwar wurde die Lebensqualität in den Kinderfragebögen der 13-Jährigen etwas höher eingeschätzt ($72,00 \pm 12,25$) und reihte sich somit nicht in die Stetigkeit ein, dass ein zunehmendes Alter mit schlechter werdender Lebensqualität verknüpft war.

Aus Abbildung 3 ist ersichtlich, dass die Lebensqualität der nicht von Heuschnupfensymptomen betroffenen Kinder durch ihre Eltern bis zu ihrem 16. Lebensjahr

sukzessiv abnehmen eingeschätzt wurde, aber immer noch höher als die der symptomatischen Kinder und Jugendlichen lag. Ab dem 16. Lebensjahr schätzten die Eltern die Lebensqualität ihrer Kinder im Mittel sogar besser ein als die Eltern der gesunden Probanden/innen. Die Lebensqualität der Studienteilnehmer/innen ohne Diagnose einer allergischen Rhinokonjunktivitis (Tabelle 7) wurde durch die Eltern zwischen den verschiedenen Altersgruppen tendenziell ähnlich eingeschätzt. Es war keine klare Tendenz zu erkennen und die Werte lagen mit erheblichen Streuungen innerhalb der einzelnen Altersgruppen dicht zusammen. Bei den 11- und 12-jährigen Kindern ($75,73 \pm 10,34$ bzw. $75,58 \pm 9,44$) wurde die Lebensqualität durch die Eltern allerdings etwas besser, wenngleich auch nicht signifikant eingeschätzt als bei den 13- bis 17- Jährigen ($74,35 \pm 9,86$ vs. $73,59 \pm 10,19$, $74,12 \pm 10,06$ und $73,53 \pm 10,65$).

Tabelle 7: Angaben zur totalen Lebensqualität durch Selbst- und Fremdeinschätzung in Abhängigkeit von Alter und dem Vorliegen von Symptomen einer Rhinokonjunktivitis

Lebensqualität	Selbsteinschätzung		Elterneinschätzung	
	Rhinokonjunktivitis	Kein Rhinokonjunktivitis	Rhinokonjunktivitis	Keine Rhinokonjunktivitis
Alter (Jahren)				
11	$75,19 \pm 9,95$	$75,73 \pm 9,87$	$74,80 \pm 9,20$	$75,73 \pm 10,34$
12	$70,64 \pm 12,92$	$74,64 \pm 9,04$	$69,65 \pm 11,50$	$75,58 \pm 9,44$
13	$72,00 \pm 12,25$	$73,69 \pm 9,45$	$73,65 \pm 9,27$	$74,35 \pm 9,86$
14	$69,78 \pm 9,73$	$71,77 \pm 10,57$	$69,03 \pm 9,74$	$73,59 \pm 10,19$
15	$70,39 \pm 9,80$	$71,62 \pm 10,18$	$70,33 \pm 10,08$	$74,12 \pm 10,06$
16	$69,67 \pm 10,88$	$70,94 \pm 10,49$	$74,46 \pm 10,23$	$73,75 \pm 10,98$
17	$69,85 \pm 13,53$	$71,07 \pm 11,00$	$74,31 \pm 11,95$	$73,53 \pm 10,65$

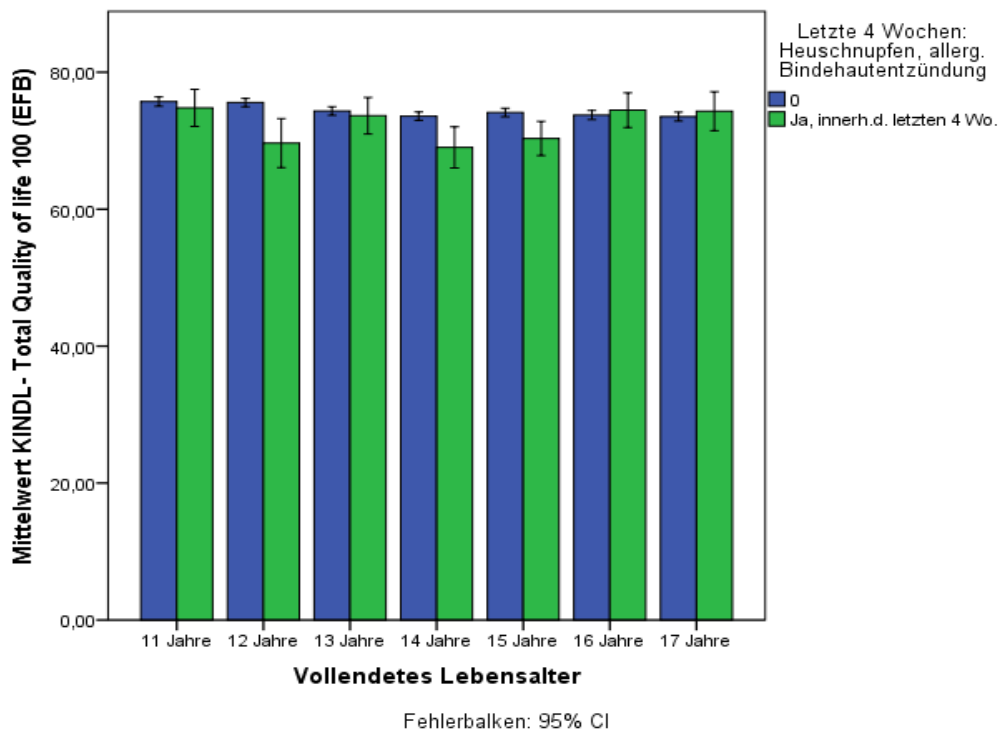


Abb. 3: Mittelwerte der Lebensqualität aus dem Elternfragebogen in Abhängigkeit vom Alter bei 11- bis 17-Jährigen mit und ohne Symptome einer Rhinokonjunktivitis mit allergischer Bindehautentzündung in den letzten vier Wochen

Bei den Probanden/innen mit Rhinokonjunktivitis fiel in der Selbsteinschätzung auf, dass die Lebensqualität mehr oder weniger kontinuierlich abfiel von $75,19 \pm 9,95$ bei den 11-jährigen Probanden/innen auf $69,85 \pm 13,53$ bei den 17-Jährigen. Es gibt eine Ausnahme bei den 13-Jährigen. Bei ihnen ist die Lebensqualität etwas höher als der stetig-kontinuierliche Verlauf der restlichen Werte ($72,00 \pm 12,25$).

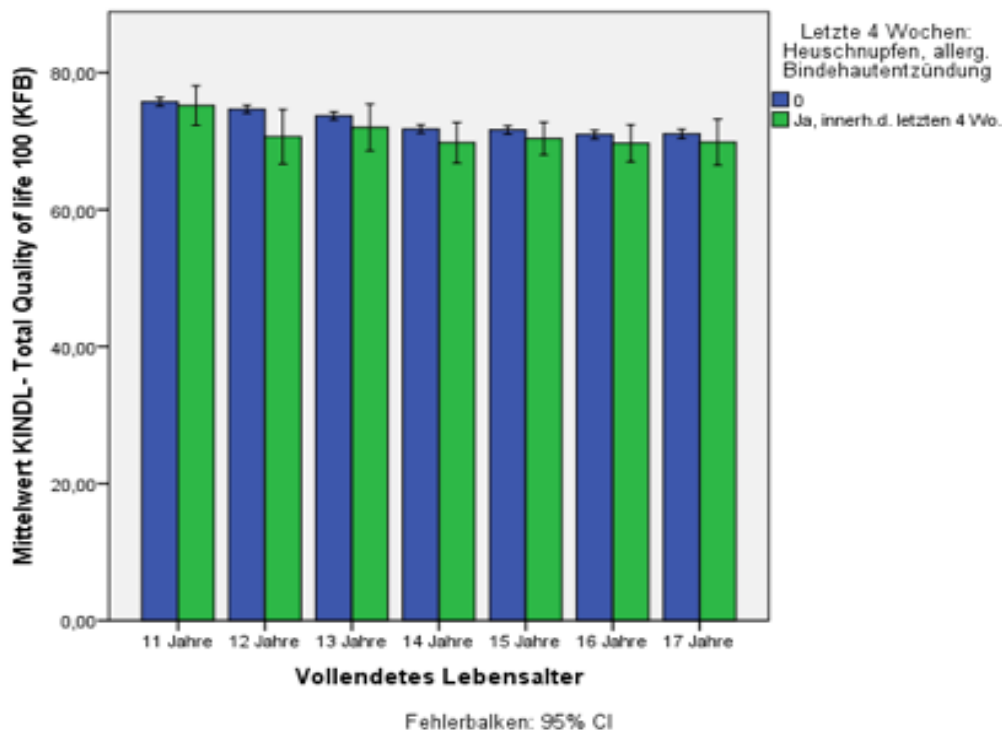


Abb. 4: In Abhängigkeit vom Alter bei 11- bis 17- Jährigen und Rhinokonjunktivitis mit allergischer Bindehautentzündung in den letzten vier Wochen, die Häufigkeitsverteilung der Mittelwerte der Lebensqualität aus dem Kinderfragebogen

In Hinblick auf die Lebensqualität in den verschiedenen Altersgruppen und in Abhängigkeit von asthmatischen Symptomen, ergaben sich Unterschiede wie folgt (Tabelle 8, Abbildung 5). Die Gruppe der 11-Jährigen hat unabhängig von der Diagnose und dem Fragebogen in Selbst- oder Fremdeinschätzung die beste Lebensqualität angegeben ($78,53 \pm 9,97$, $75,60 \pm 9,86$, $78,51 \pm 9,62$ bzw. $75,59 \pm 10,30$). Demgegenüber stach der Wert durch die selbsteingeschätzte Lebensqualität der 13-Jährigen mit Asthma bronchiale heraus. Dieser war der niedrigste Wert mit $60,41 \pm 13,04$. Alle anderen Werte lagen deutlich weniger gestreut und es konnte keine Kontinuität erkannt werden. In den Fragebögen der Eltern über die Kinder ohne Asthma bronchiale wurde die Lebensqualität schlechter mit zunehmendem Alter eingeschätzt und fiel von $75,59 \pm 10,30$ bei den 11-Jährigen auf $73,58 \pm 10,76$ bei den 17-Jährigen ab. Bei der Fremdbetrachtung der Asthmagruppe wurde die Lebensqualität über die Altersklassen teils besser (bei den 11-Jährigen mit $78,51 \pm 9,62$ und 16-Jährigen mit $77,10 \pm 10,94$) und teils schlechter eingeschätzt (z.B. bei den 13-Jährigen $69,10 \pm 11,79$). Der große Unterschied bei den Mittelwerten der

13-Jährigen mit Asthma bronchiale in der Selbst und Fremdbetrachtung, lässt Fragen hinsichtlich der Kausalität offen und Spielraum für weitere Untersuchungen.

Tabelle 8: Verteilung der selbst- und fremdbestimmten totalen Lebensqualität psychometrisch erfasst in Abhängigkeit von Alter und den Symptomen eines Asthma bronchiale

Lebensqualität	Selbsteinschätzung		Elterneinschätzung	
	Asthma	Kein Asthma	Asthma	Kein Asthma
Alter (Jahren)				
11	78,53 ± 9,97	75,60 ± 9,86	78,51 ± 9,62	75,59 ± 10,30
12	74,37 ± 6,37	74,47 ± 9,32	73,17 ± 10,79	75,37 ± 9,58
13	60,41 ± 13,04	73,76 ± 9,45	69,10 ± 11,79	74,38 ± 9,79
14	70,42 ± 9,71	71,73 ± 10,57	69,17 ± 8,20	73,54 ± 10,24
15	75,94 ± 11,00	71,45 ± 10,12	74,19 ± 11,81	73,88 ± 10,07
16	72,36 ± 9,99	70,84 ± 10,52	77,10 ± 10,94	73,74 ± 10,94
17	68,62 ± 11,14	71,06 ± 11,16	73,39 ± 10,15	73,58 ± 10,76

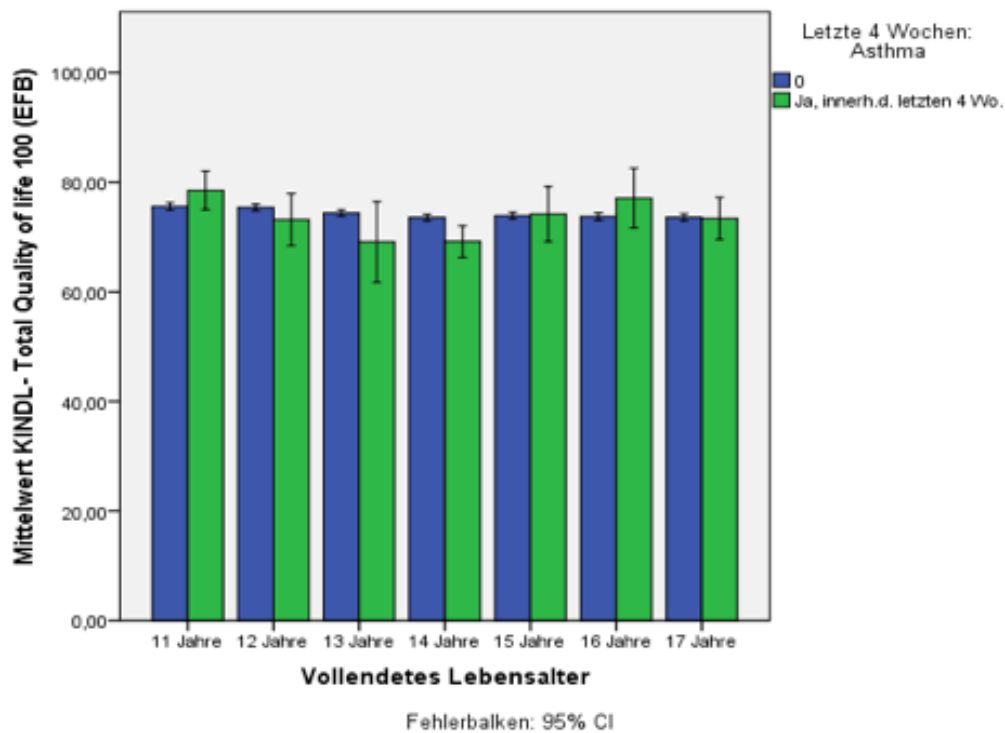


Abb. 5: Darstellung der Lebensqualität stratifiziert über die Altersgruppen und Asthma bronchiale aus der Elternperspektive

Die Kinder beurteilten ihre Lebensqualität sehr ähnlich wie ihre Eltern (Abbildung 6). Bei der Betrachtung der 16-Jährigen und 17-Jährigen war nochmal eine etwas größere Differenz zu erkennen. Die Gruppe der 16-Jährigen schätzten ihre Lebensqualität um einiges niedriger ein als ihre Eltern, bei der Elterneinschätzung lag die Lebensqualität durchschnittlich bei $72,36 \pm 9,99$ mit der Diagnose Asthma bronchiale und $70,84 \pm 10,52$, wenn kein Asthma bronchiale vorlag. Hingegen bewertete die Gruppe der 17-jährigen Jugendlichen mit Asthma bronchiale ihre Lebensqualität in der Selbsteinschätzung mit $68,62 \pm 11,14$ und diejenigen ohne Asthma bronchiale mit $71,06 \pm 11,16$.

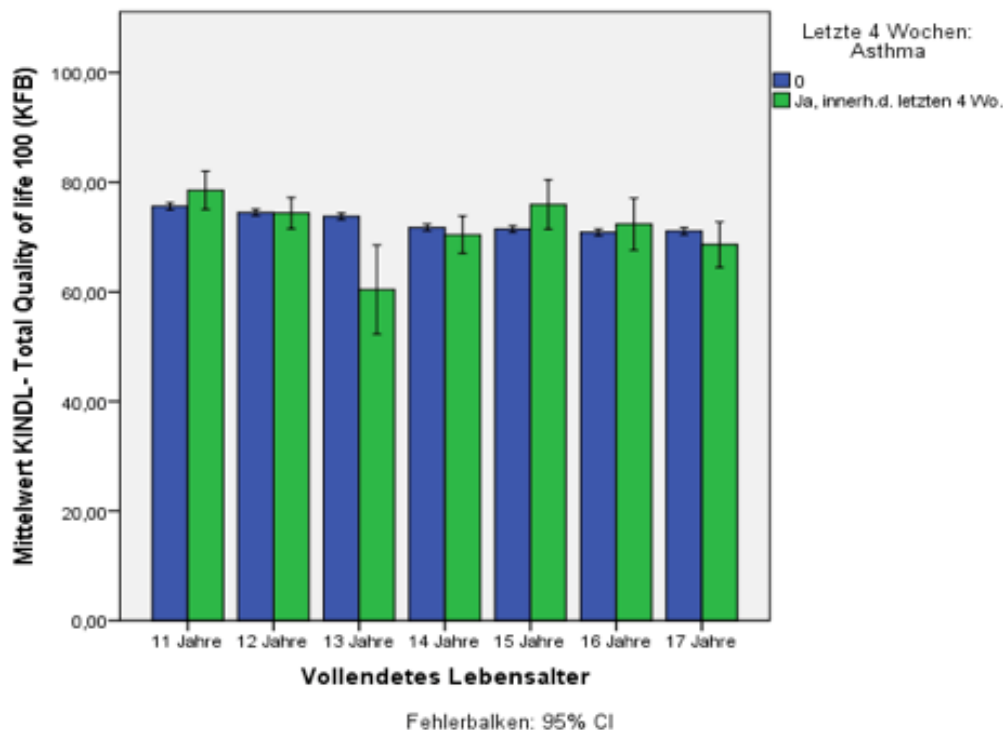


Abb. 6: Angaben der Kinder und Jugendlichen selbst zu ihrer Lebensqualität im Alter von 11 bis 17 Jahren mit und ohne der Angabe von Beschwerden eines Asthma bronchiale innerhalb der letzten 4 Wochen

3.6 Psychische Auffälligkeiten bei allergischen Erkrankungen

Der Mittelwertevergleich der Stärken und Schwächen wurde mit Hilfe des Gesamtproblemwertes möglich. Der Problemwert gemessen über den SDQ-Fragebogen wurde ebenso wie die Lebensqualität separat von den Kindern in Selbsteinschätzung sowie von deren Eltern in Fremdeinschätzung erfasst. In der Selbsteinschätzung unterschieden sich die Mittelwerte der psychosozialen Stärken und Schwächen mit Rhinokonjunktivitis über die Altersgruppen hinweg nur gering (Tabelle 9, Abbildung 7). Die meisten psychosozialen Probleme zeigten die 17-jährigen Probanden/innen mit den Symptomen einer Rhinokonjunktivitis, während die Gruppe der 11-Jährigen den geringsten Problemwert aufwies ($10,92 \pm 4,41$ versus $9,21 \pm 4,61$). Die Eltern empfanden die Probleme im höheren Alter der Jugendlichen, die Rhinokonjunktivitis haben, tendenziell geringer. Im Gegensatz zum selbsteingeschätzten SDQ fanden sich hier die wenigsten psychosozialen Stärken und Schwächen bei den 17-jährigen Studienteilnehmer/innen und die meisten Auffälligkeiten

bei den 11-jährigen Allergikern mit Rhinokonjunktivitis ($7,25 \pm 4,25$ versus $9,31 \pm 5,49$; Tabelle 9).

Die Kinder und Jugendlichen ohne Rhinokonjunktivitis in der Studienpopulation wiesen im Mittel über die Altersgruppen hinweg mit Ausnahme bei den 11-, 14- und 16-Jährigen niedrigere selbsteingeschätzte Probleme auf als die Teilnehmer/innen mit allergischer Rhinokonjunktivitis, doch waren diese Unterschiede nicht signifikant (Tabelle 9, Abbildung 7). Ebenso gaben die Eltern der Kinder keine großen Differenzen bezüglich der psychosozialen Probleme an, wenn Beschwerden einer Rhinokonjunktivitis vorlagen. Allerdings stellte sich hier eine Tendenz heraus: Bei den jüngeren Probanden/innen beobachteten ihre Eltern mehr Probleme als bei ihren Kindern im höheren Alter (11 Jahre: $8,71 \pm 5,46$ versus 17 Jahre: $7,29 \pm 4,87$). Eine Ausnahme zeigte die Gruppe der 16- und 17-Jährigen, bei ihnen überstieg der Gesamtwert den der Kinder mit Rhinokonjunktivitis im Elternfragebogen (16-Jährige: $7,40 \pm 5,00$ versus $6,36 \pm 4,53$ und 17-Jährige: $7,29 \pm 4,87$ versus $7,25 \pm 4,25$; Tabelle 9). Bei der Befragung der Kinder war keine eindeutige Kontinuität zu erkennen.

Tabelle 9: Gesamtwerte in der Selbst- und Elterneinschätzung abhängig vom Alter und dem Vorliegen von Symptomen einer Rhinokonjunktivitis

SDQ	Selbsteinschätzung		Elterneinschätzung	
	Rhinokonjunktivitis	Keine Rhinokonjunktivitis	Rhinokonjunktivitis	Keine Rhinokonjunktivitis
Alter (Jahren)				
11	$9,21 \pm 4,61$	$9,70 \pm 4,92$	$9,31 \pm 5,49$	$8,71 \pm 5,46$
12	$10,70 \pm 5,44$	$9,92 \pm 4,59$	$8,88 \pm 5,70$	$8,50 \pm 5,34$
13	$10,65 \pm 6,12$	$9,85 \pm 4,40$	$9,08 \pm 5,96$	$8,54 \pm 5,37$
14	$10,16 \pm 3,11$	$10,20 \pm 4,63$	$8,55 \pm 5,03$	$8,15 \pm 5,25$
15	$10,11 \pm 3,67$	$10,03 \pm 4,37$	$9,11 \pm 5,12$	$7,52 \pm 4,82$
16	$9,70 \pm 4,42$	$9,98 \pm 4,40$	$6,36 \pm 4,53$	$7,40 \pm 5,00$
17	$10,92 \pm 4,41$	$10,18 \pm 4,59$	$7,25 \pm 4,25$	$7,29 \pm 4,87$

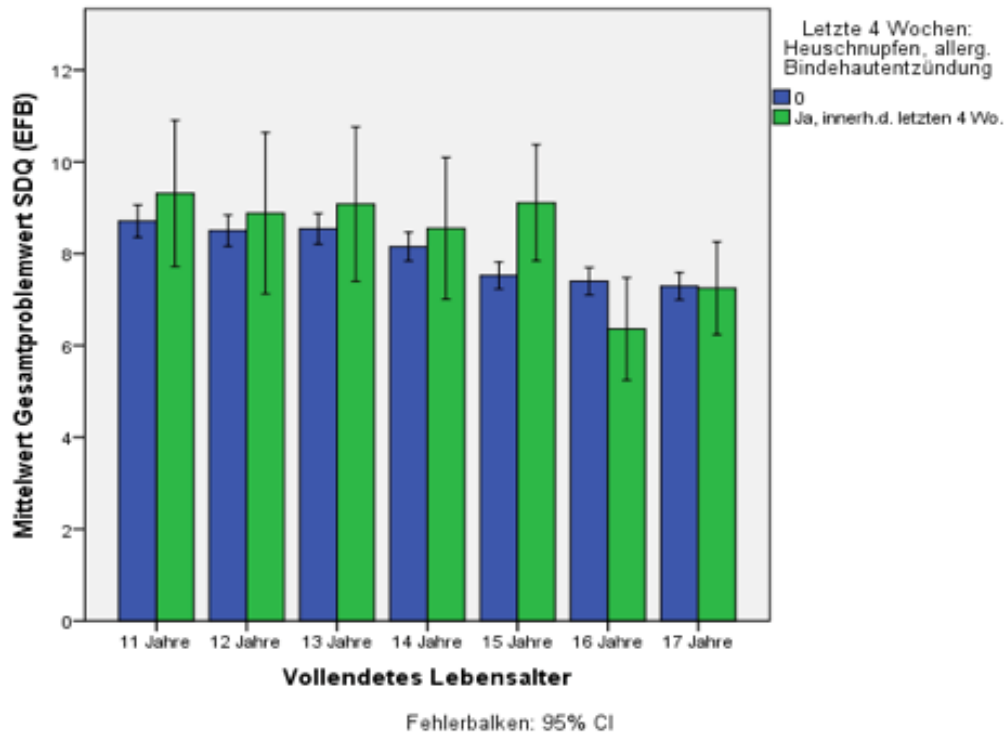


Abb. 7: Psychische Auffälligkeiten aus der Elternperspektive unter Verwendung des SDQ nach Altersklassen und Beschwerden einer Rhinokonjunktivitis aufgeteilt

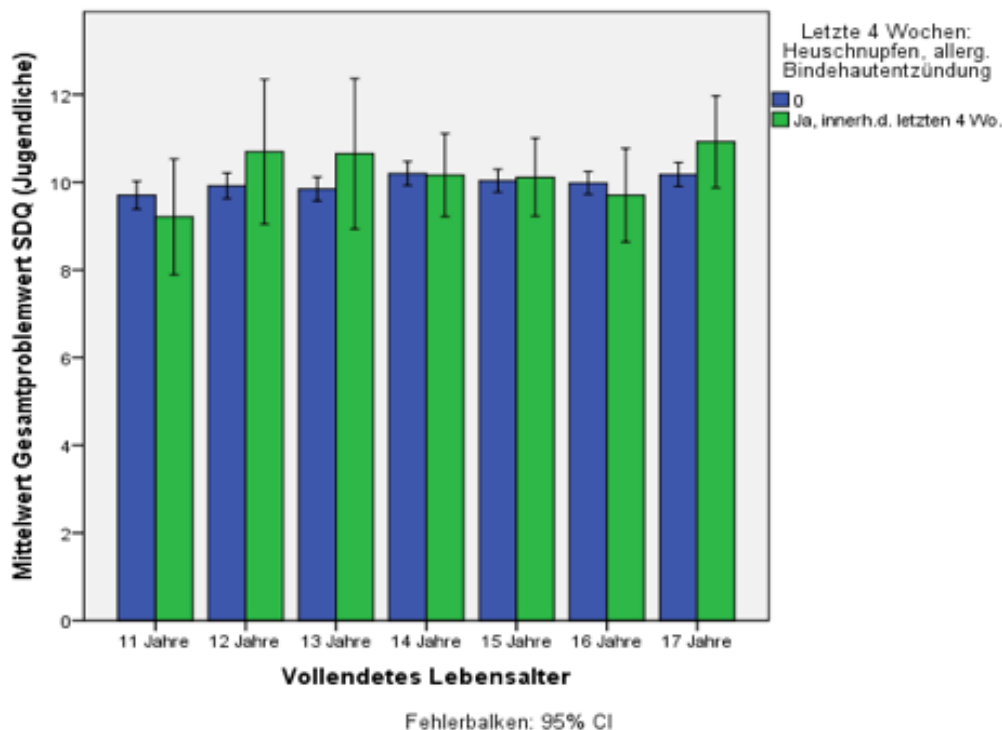


Abb. 8: Angaben zu den Gesamtproblemwerten aus der Selbstperspektive in den verschiedenen Altersgruppen. Die Balken entsprechen den Mittelwerten und Standardabweichungen der Kinder mit (grüne Balken) oder ohne (blaue Balken) Symptome einer Rhinokonjunktivitis innerhalb der letzten Wochen

Bezüglich des Gesamtproblemwerts bei den Studienteilnehmern/innen mit Asthma bronchiale wurden die psychischen Auffälligkeiten aus der Elternperspektive über alle Altersklassen hinweg besser eingeschätzt (Tabelle 10, Abbildung 9). Die meisten Probleme zeigten sich in der Altersklasse der 13-Jährigen mit Mittelwerten von $14,74 \pm 5,92$ aus der Eigenperspektive und $11,35 \pm 5,98$ aus der Perspektive der Eltern. Den geringsten Gesamtproblemwert gaben die 15-Jährigen an mit $7,82 \pm 4,13$, wohingegen die Eltern die geringsten Auffälligkeiten im Mittel bei den 16-Jährigen sahen ($6,75 \pm 5,14$). In der Einschätzung der eigenen Probleme lagen die Mittelwerte der 14-, 16- und 17-Jährigen sehr dicht zusammen und die Gruppen der 11- und 12-Jährigen ebenfalls (14-Jährige: $11,17 \pm 5,14$; 16-Jährige: $11,57 \pm 4,24$; 17-Jährige: $11,84 \pm 3,99$; 11-Jährige: $9,60 \pm 4,19$; 12-Jährige: $9,16 \pm 5,49$).

Bei den Kindern und Jugendlichen ohne Asthma bronchiale sind die Werte der psychosozialen Schwierigkeiten in den verschiedenen Altersjahren nicht sehr weit gestreut (Tabelle 10, Abbildung 9). In dem Kinderfragebogen war der niedrigste Problemwert ($9,72 \pm 4,93$) bei den 11-Jährigen und der höchste ($10,18 \pm 4,59$) bei

ältesten Jahrgangsguppe. Von den Eltern wurden die Auffälligkeiten, wie bei den Probanden/innen mit Asthma bronchiale, in allen Altersklassen etwas besser bewertet als in der Selbsteinschätzung. Der niedrigste Wert lag hier bei $7,26 \pm 4,84$ und der höchste Problemwert bei $8,79 \pm 5,49$ auf den beiden äußeren Seiten der Altersspektrums. In der Einschätzung der Eltern wurden die Probleme kontinuierlich weniger mit höherem Alter (Tabelle 10, Abbildungen 9 und 10). Die meisten Schwierigkeiten waren bei den 11-Jährigen zu finden, wohingegen aus der Eigenperspektive der Kinder die psychosozialen Probleme im Alter tendenziell eher stiegen. Hier lag der höchste Problemwert bei den 17-jährigen Studienteilnehmern/innen ($10,18 \pm 4,59$).

Tabelle 10: Verteilung der psychometrisch erfassten, von Eltern und Kindern eingeschätzten psychischen Auffälligkeiten in Abhängigkeit vom Alter und den Beschwerden eines Asthma bronchiale

SDQ	Selbsteinschätzung		Elterneinschätzung	
Alter (Jahren)	Asthma	Kein Asthma	Asthma	Kein Asthma
11	$9,60 \pm 4,19$	$9,72 \pm 4,93$	$7,18 \pm 4,49$	$8,79 \pm 5,49$
12	$9,16 \pm 5,49$	$9,97 \pm 4,61$	$8,72 \pm 5,57$	$8,51 \pm 5,35$
13	$14,74 \pm 5,92$	$9,83 \pm 4,45$	$11,35 \pm 5,98$	$8,53 \pm 5,39$
14	$11,17 \pm 5,14$	$10,17 \pm 4,56$	$8,46 \pm 5,05$	$8,16 \pm 5,24$
15	$7,82 \pm 4,13$	$10,09 \pm 4,32$	$7,40 \pm 4,64$	$7,62 \pm 4,85$
16	$11,57 \pm 4,24$	$9,94 \pm 4,40$	$6,75 \pm 5,14$	$7,35 \pm 4,98$
17	$11,84 \pm 3,99$	$10,18 \pm 4,59$	$8,17 \pm 4,15$	$7,26 \pm 4,84$

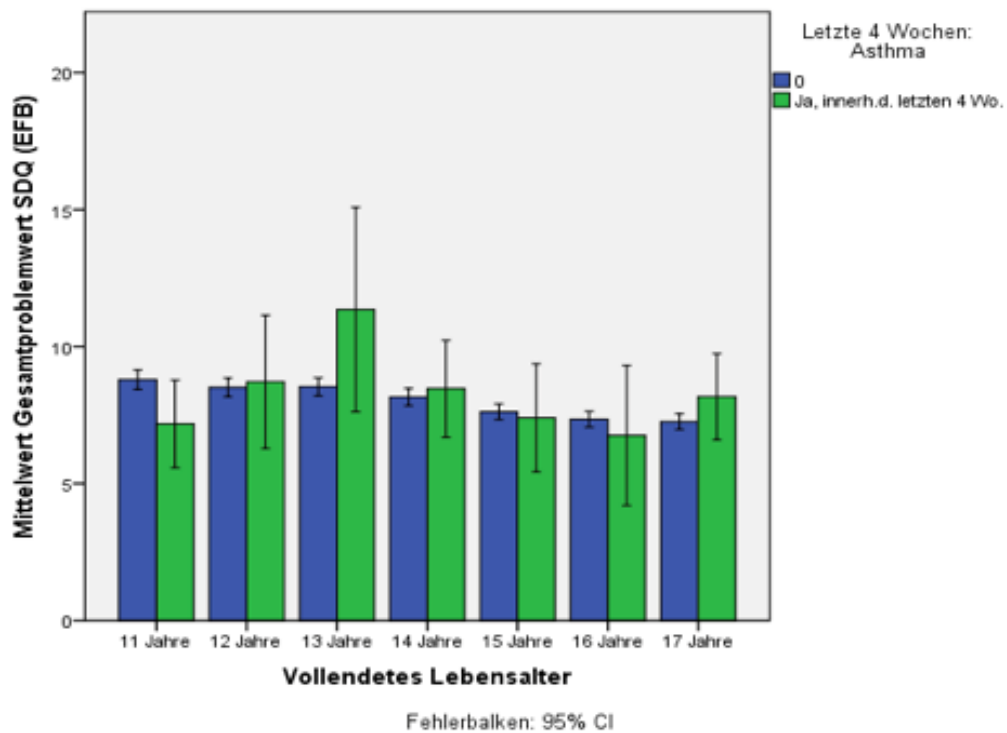


Abb. 9: Mittelwerte und Standardfehler der Gesamtproblemwerte im Zusammenhang zu den Altersgruppen und Asthma bronchiale aus der Elternperspektive

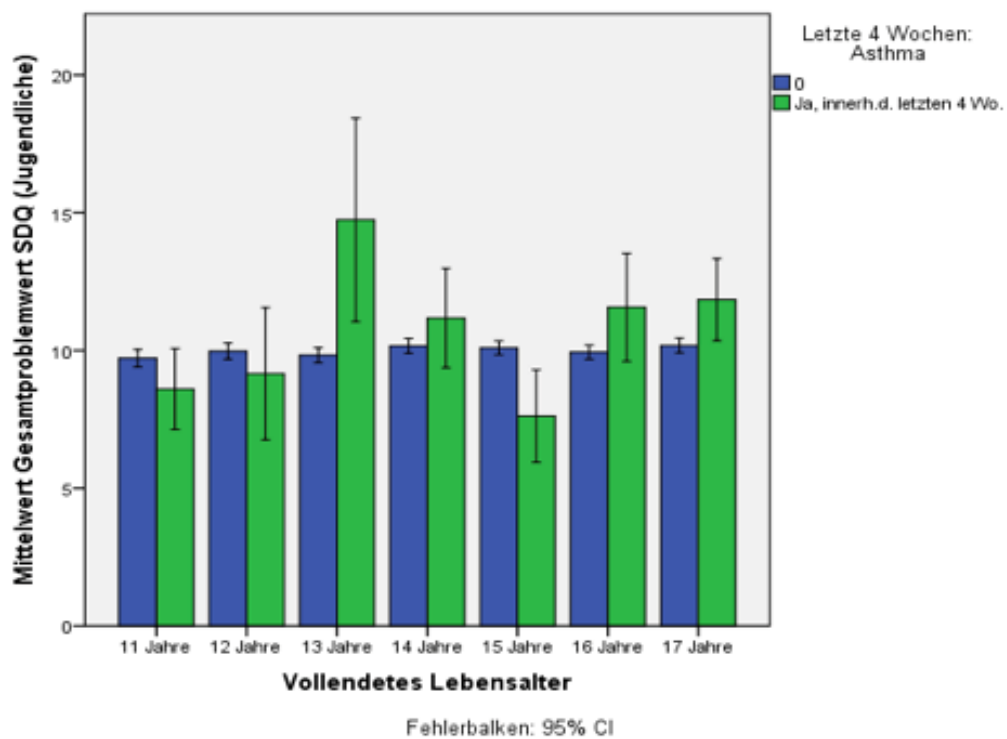


Abb. 10: Selbstaufgefüllte Angaben zu den psychischen Auffälligkeiten der Kinder mit und ohne Asthma bronchiale nach Altersgruppen sortiert

3.7 Häufigkeitsverteilungen von hämatologischen Parametern und 25(OH)-Vitamin D in Probanden mit und ohne allergischer Rhinitis

Um die Verbindung zwischen der Lebensqualität bzw. dem Problemwert mit Vitamin D zu prüfen, wurden Korrelationskoeffizienten nach Pearson bestimmt. Zuvor wurde Vitamin D logarithmiert, um der Normalverteilungskurve näher zu kommen. Für Probanden/innen mit Rhinokonjunktivitis wurde die Verteilung der Erythrozytenzahl (Abbildung 11), dem Hkt (Abbildung 12), dem Hb (Abbildung 13) und den Serumkonzentrationen von Ferritin (Abbildung 14) und dem Vitamin D (Abbildung 15) in Histogrammen graphisch dargestellt und den Verteilungen in der Gruppe ohne Beschwerden in den Abbildungen 16 bis 20 gegenübergestellt.

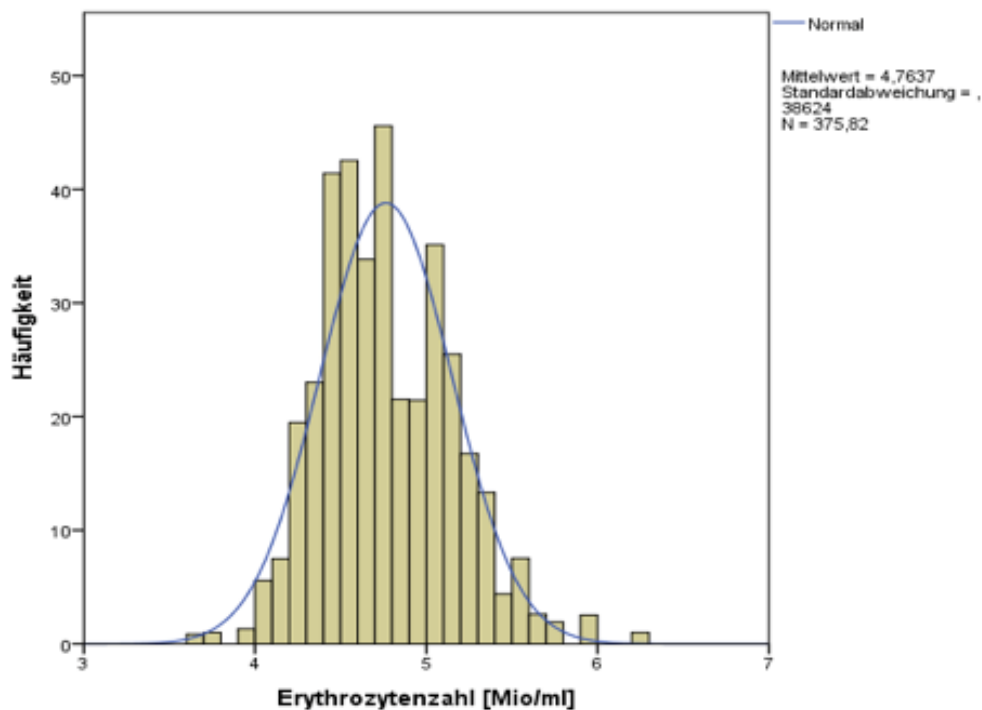


Abb. 11: Verteilung der Häufigkeitskurve von der Erythrozytenzahl bei den Kindern und Jugendlichen mit allergischer Rhinitis.

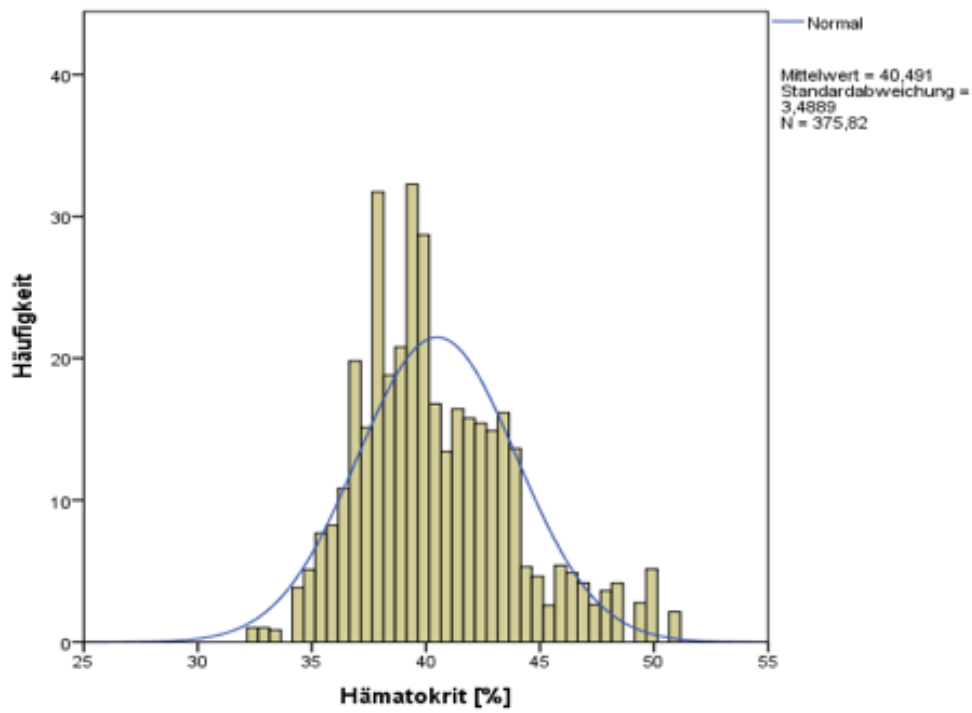


Abb. 12: Verteilungskurve der gemessenen Werte für Hkt in der Studienpopulation mit Rhinokonjunktivitis

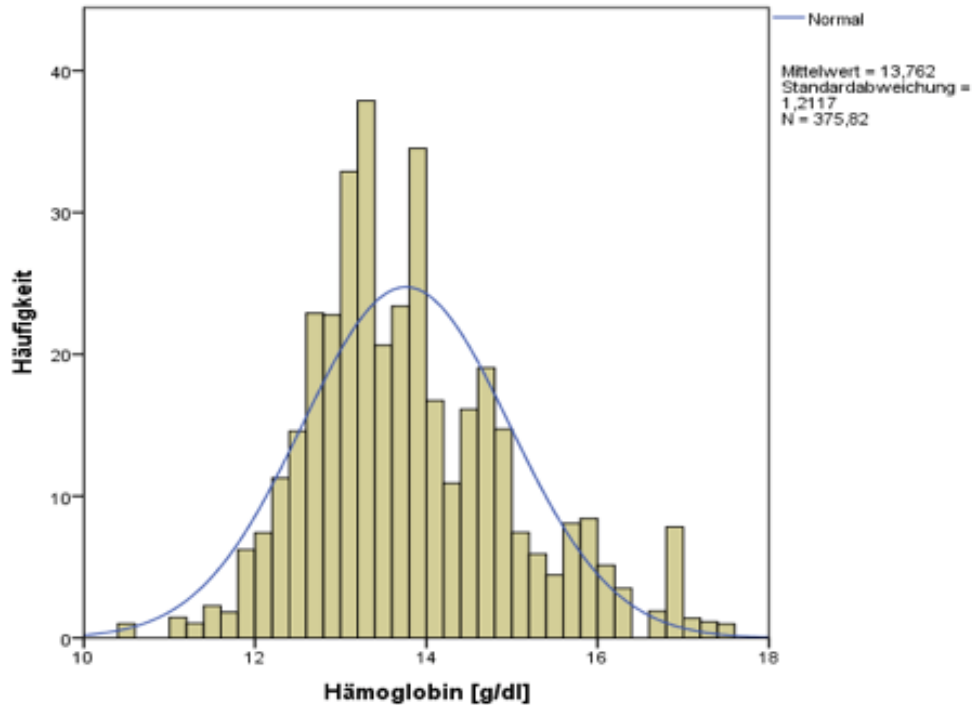


Abb. 13: Darstellung der Häufigkeitskurve der Hb-Werte in der Rhinokonjunktiviskohorte

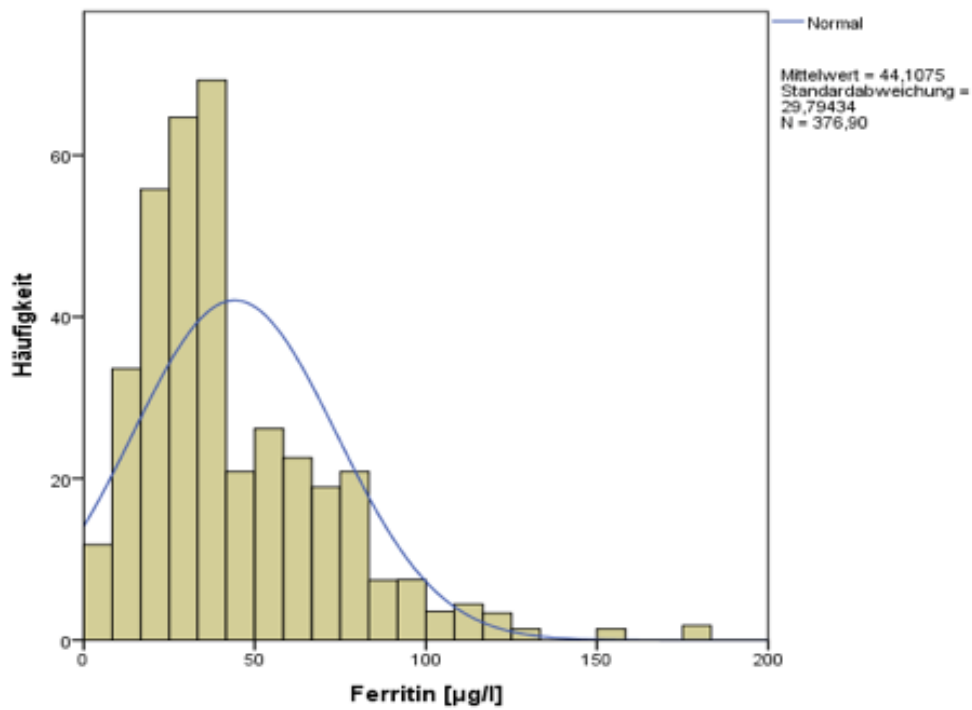


Abb. 14: Verteilungskurve der gemessenen Laborwerte des Ferritins in der Studienkohorte mit Rhinokonjunktivitis

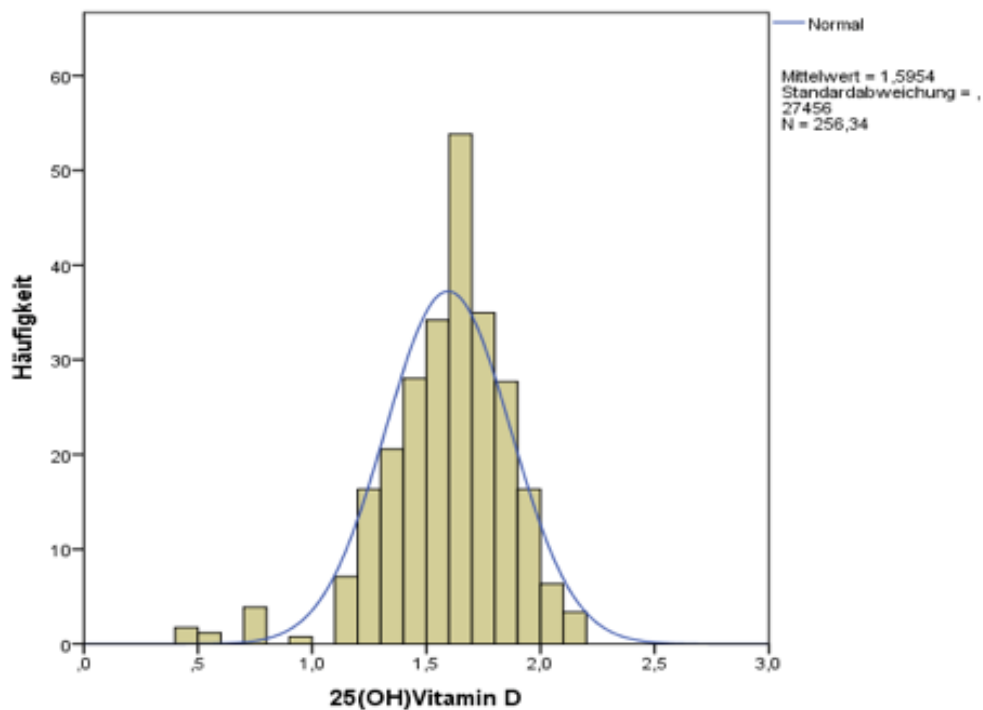


Abb. 15: Normalverteilungskurve der logarithmierten Serumkonzentration von 25(OH)-Vitamin D in der Kohorte mit Rhinokonjunktivitis

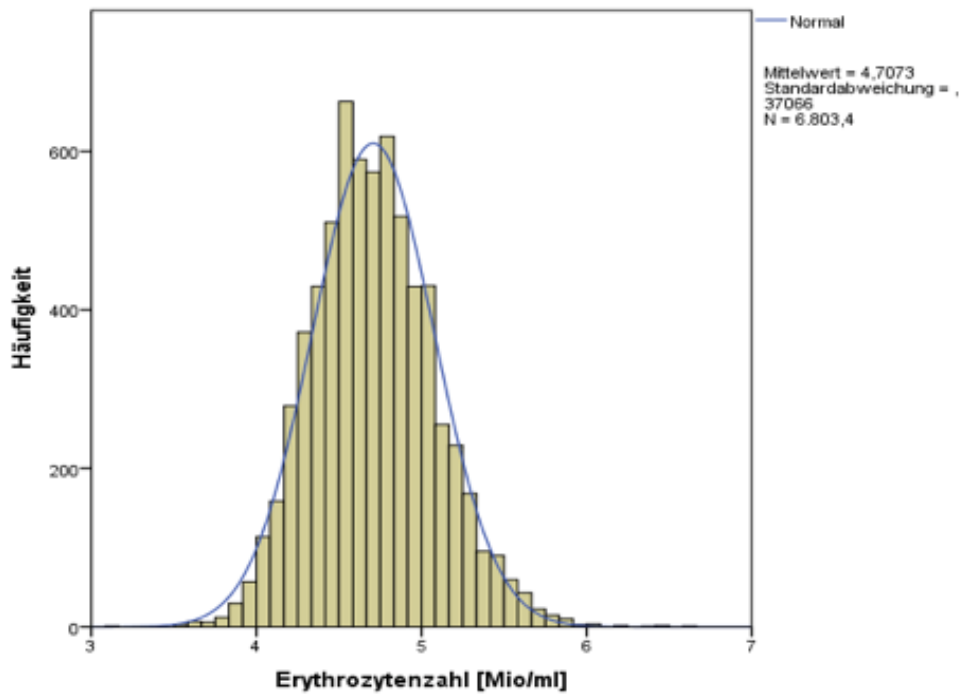


Abb. 16: Häufigkeitsverteilung der gemessenen Erythrozytenzahlen mit der Normalverteilungskurve bei den Studienteilnehmern/innen ohne Rhinokonjunktivitis

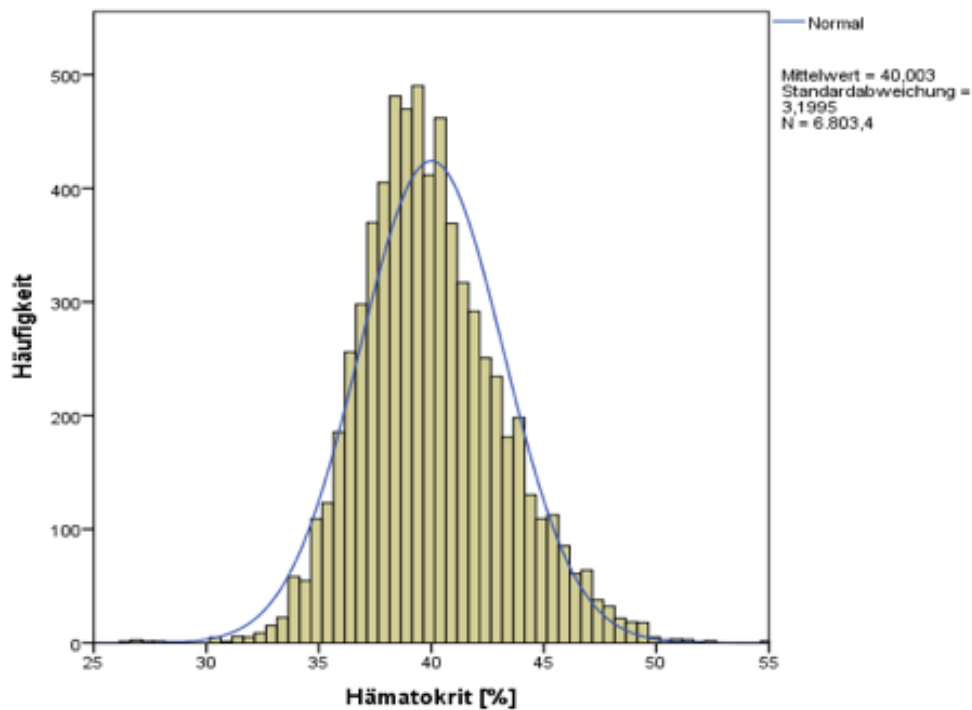


Abb. 17: Normalverteilung der Häufigkeit der Hkt in der Untersuchungskohorte ohne allergische Rhinokonjunktivitis

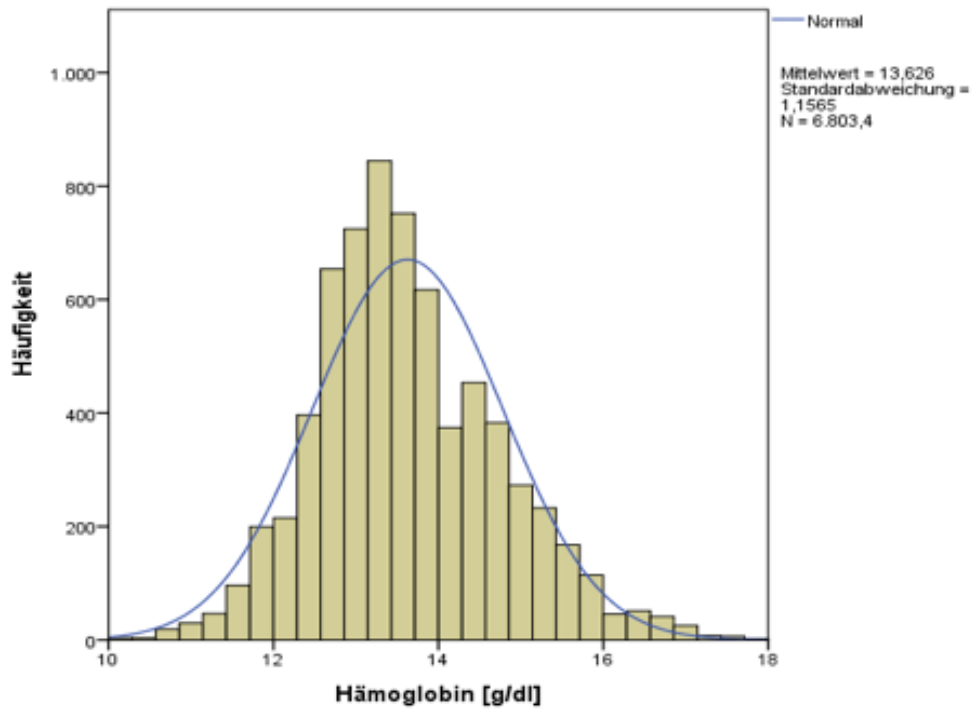


Abb. 18: Verteilung der Häufigkeitskurve von Hb bei den Probanden/innen ohne Rhinokonjunktivitis

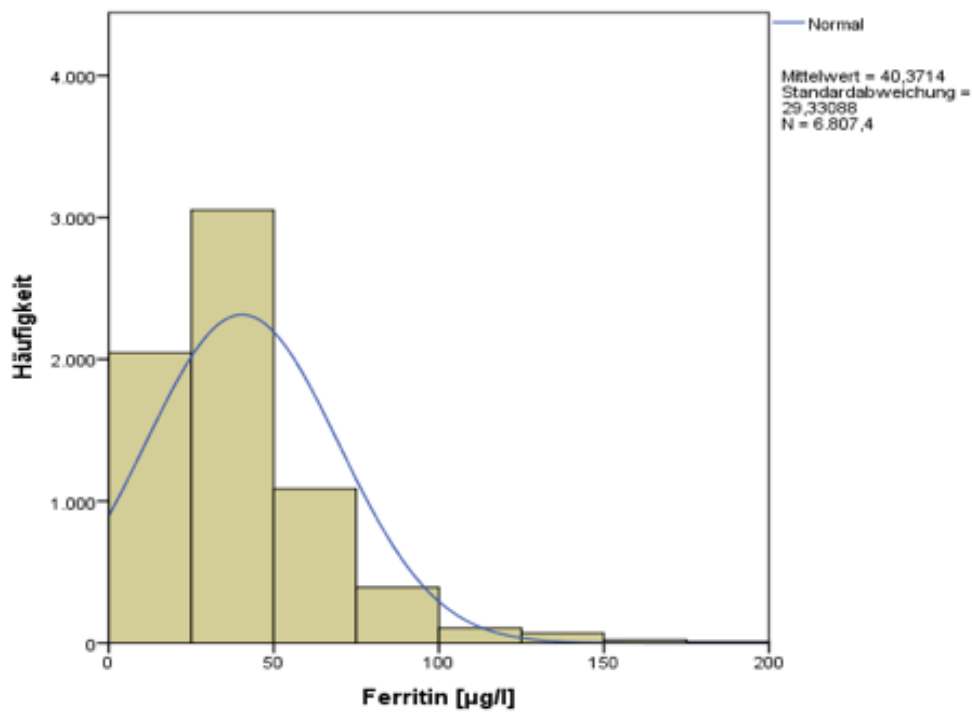


Abb. 19: Darstellung der Normalverteilungskurve der Häufigkeiten des Ferritins in der Kohorte ohne Rhinokonjunktivitis

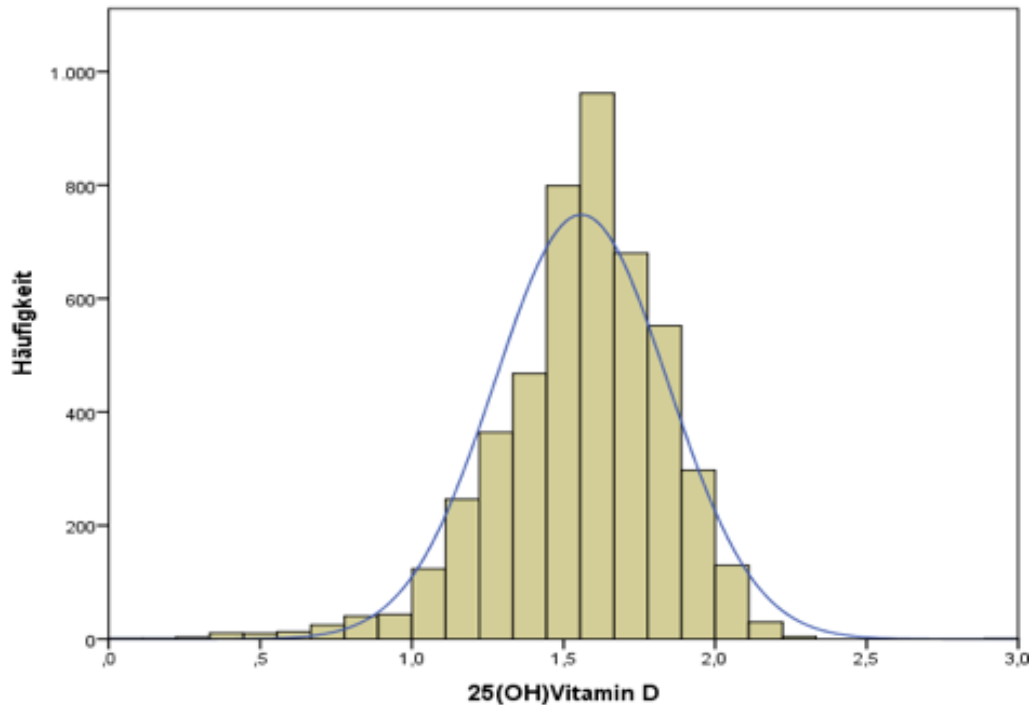


Abb. 20: Verteilungskurve der Häufigkeiten des logarithmierten Serum-Vitamin-D-Spiegels bei Kindern und Jugendlichen ohne Rhinokonjunktivitis

3.8 Korrelationen der selbstbeurteilten Lebensqualität und psychosozialen Schwächen mit der Vitamin-D-Konzentration

Korrelationskoeffizienten nach Pearson wurden berechnet, um den Zusammenhang zwischen der selbstbeurteilten Lebensqualität und der psychosozialen Stärken und Schwächen der Jugendlichen mit den logarithmierten Vitamin-D-Werten zu bestimmen.

Tabelle 11: Korrelationen der übergreifenden Messwerte der selbsteingeschätzten Lebensqualität und des SDQ mit der Serum-Vitamin-D-Konzentration

	KINDL KFB Summenscore und Vitamin D	SDQ (Jugendliche) und Vitamin D
Korrelation (r)	0,50	-0,51
Signifikanz (p)	<0,001	<0,001

Eine positive Korrelation ergab sich für die von den Studienteilnehmern selbsteingeschätzte, totale Lebensqualität und der Serum-Vitamin-D-Konzentration ($r = 0,50$, $p < 0,001$). Die weiteren Ergebnisse der Korrelationen zeigten überdies, dass auch die psychosozialen Stärken und Schwächen in der Selbstbeurteilung mit dem 25(OH)-Vitamin D im Serum eine Assoziation aufwies ($r = -0,51$, $p < 0,001$). Die Vitamin-D-Werte wurden zur besseren Veranschaulichung in Punktwolkendiagrammen und in logarithmierter Form dargestellt.

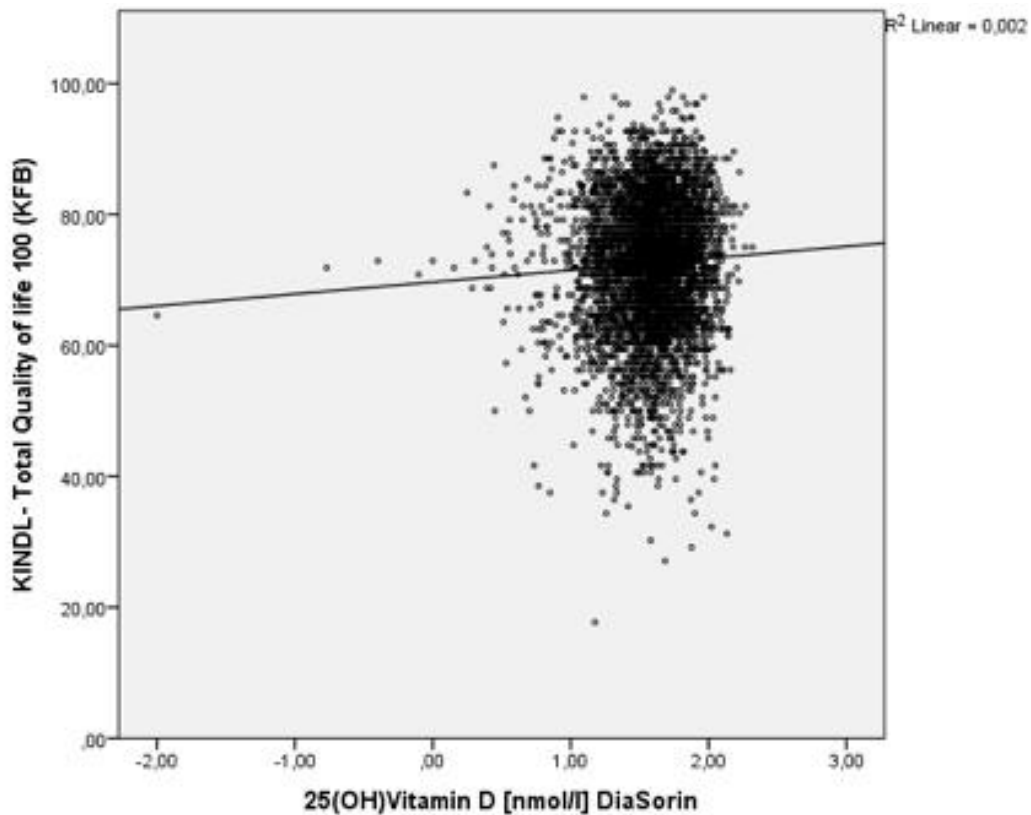


Abb. 21: Korrelation der selbsteingeschätzten Lebensqualität mit den Vitamin-D-Werten im Serum

Der Mittelwert der selbsteingeschätzten Lebensqualität betrug $72,6 \pm 10,3$. Der mittlere Wert der gemessenen Vitamin-D-Werte im Serum der Gesamtkohorte ist $1,56 \pm 0,28$ und der Wert der Stärken und Schwächen der Jugendlichen betrug im Mittel 10,0 mit einer Standardabweichung von 4,6.

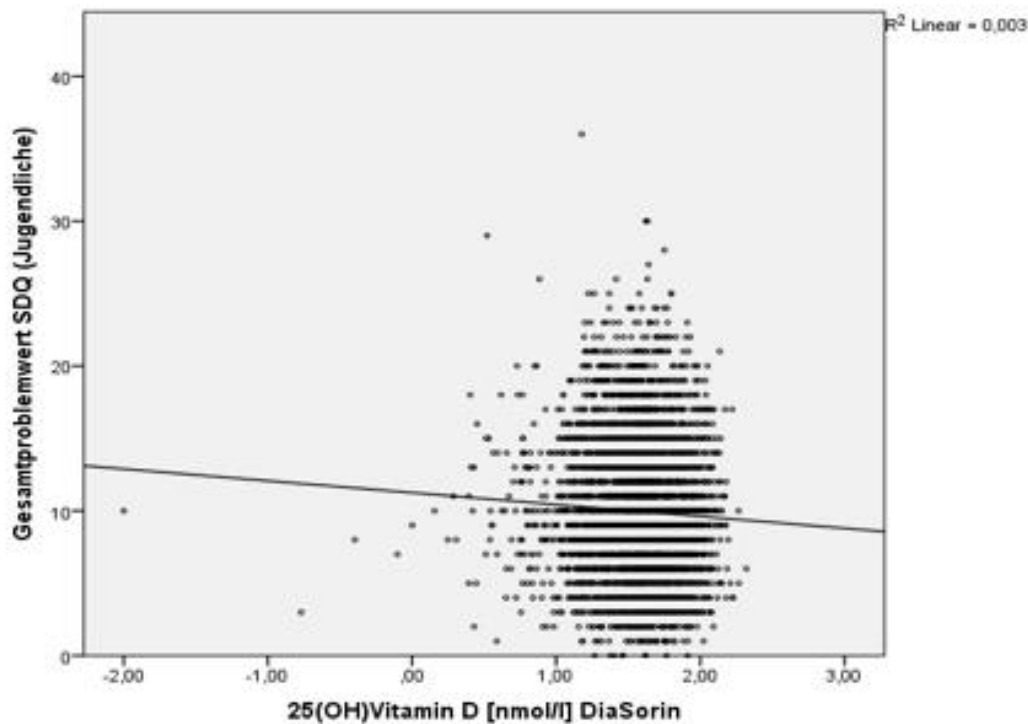


Abb. 22: Psychosoziale Stärken und Schwächen in Korrelation zu den gemessenen Vitamin-D-Werten

3.9 Hämatologische Parameter als Prädiktoren der allergischen Rhinitis

Um die prädikative Bedeutung der hämatologischen Parameter für allergische Rhinitis zu überprüfen, wurden logistische Regressionsmodelle mit der anamnestischen Angabe einer Rhinokonjunktivitis als abhängiger Variable berechnet. Dafür wurde eine Serie von logistischen Regressionsmodellen erstellt und jedes der folgenden Modelle wurde auf die gleichen konfundierenden Variablen adjustiert: Geschlecht, Alter, BMI, sozioökonomischer Status und Vitamin D. Für die Regressionsmodelle wurde als abhängige Variable der Parameter allergische Rhinokonjunktivitis verwendet und als unabhängige Variable ein hämatologischer Parameter, wie die RBC, den Hkt, das Hb oder das Ferritin, in das jeweilige Modell einbezogen (Tabelle 12). Die Regressionsmodelle waren sowohl mit als auch ohne dem KiGGS-Gewichtungsfaktor in ihren Ergebnissen gleichgeblieben.

Signifikante Vorhersagen für die Ausbildung einer allergischen Rhinitis konnten bei drei der vier ausgewählten Variablen getroffen werden. Die Erythrozytenzahl war

eine der Variablen, die als ein signifikanter Prädiktor (Exp β = 1,587, 95%-CI = 1,067 – 2,360, p = 0,022) ermittelt wurde. In gleichermaßen adjustierten Modellen erwiesen sich auch Hkt (Exp β = 1,070, 95%-CI = 1,019 – 1,123, p = 0,006) und Hb (Exp β = 1,181, 95%-CI = 1,029 – 1,356, p = 0,013) als signifikante Faktoren assoziiert mit Beschwerden von Rhinokonjunktivitis, nicht aber Ferritin (p = 0,089). Für diese Modelle wurde durch das Pseudobestimmtheitsmaß ein erwartungsgemäß sehr niedriger R^2 -Wert nach Cox und Snell von 0,003 ermittelt.

Tabelle 12: Ergebnisse aus einer Serie von vier Regressionsmodellen mit dem abhängigen Prädiktor allergischer Rhinokonjunktivitis und den unabhängigen hämatologischen Parameter RB, Hkt, Hb bzw. Ferritin. Adjustiert wurde dieses Modell auf die Parameter Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index, Winkler- Indexscore und 25-Hydroxy Vitamin D

$R^2 = 0,003, p = 0,044$	Exp β	95%-CI	Wald	p-Wert
Geschlecht (männlich)	1,030	0,766 – 1,384	0,037	0,846
Alter (Jahren)	1,015	0,948 – 1,087	0,180	0,671
BMI (kg/m ²)	1,003	0,970 – 1,038	0,033	0,855
Winkler-Indexscore	1,008	0,978 – 1,038	1,262	0,609
25(OH)Vitamin D [nmol/l]	1,786	1,089 – 2,930	5,285	0,022*
RBC [x10 ⁶ /ml]	1,587	1,068 – 2,360	5,213	0,022*
<hr/>				
$R^2 = 0,003, p = 0,019$	Exp β	95%-CI	Wald	p-Wert
Geschlecht (männlich)	1,075	0,787 – 1,414	0,126	0,723
Alter (Jahren)	0,990	0,920 – 1,064	0,079	0,779
BMI (kg/m ²)	1,004	0,970 – 1,038	0,050	0,822
Winkler-Indexscore	1,007	0,978 – 1,037	1,220	0,639
25(OH)Vitamin D [nmol/l]	1,771	1,080 – 2,905	5,134	0,023*
Hkt [%]	1,070	1,019 – 1,123	7,430	0,006*

R ² = 0,003, p = 0,037				
	Exp β	95%-CI	Wald	p-Wert
Geschlecht (männlich)	1,036	0,771 – 1,393	0,056	0,814
Alter (Jahren)	0,993	0,923 – 1,08	0,036	0,850
BMI (kg/m ²)	1,006	0,972 – 1,040	0,113	0,736
Winkler-Indexscore	1,007	0,977 – 1,037	0,184	0,668
25(OH)Vitamin D [nmol/l]	1,824	1,110 – 2,995	5636	0,018*
Hb [g/dl]	1,181	1,029 – 1,356	5,617	0,018*
R ² = 0,002, p = 0,062				
	Exp β	95%-CI	Wald	p-Wert
Geschlecht (männlich)	0,897	0,691 – 1,165	0,662	0,416
Alter (Jahren)	1,023	0,956 – 1,095	0,450	0,502
BMI (kg/m ²)	1,006	0,973 – 1,041	0,142	0,706
Winkler-Indexscore	1,008	0,979 – 1,038	0,294	0,588
25(OH)Vitamin D [nmol/l]	1,829	1,116 – 2,997	5,733	0,017*
Ferritin [µg/l]	1,003	1,000 – 1,006	2,887	0,089

Die kompletten Modelle in den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit Rhinokonjunktivitis und ohne systemische Kortisoneinnahme als abhängige Variable werden im Folgenden mit denselben konfundierenden Variablen dargestellt (Tabelle 13). Eine Signifikanz wiesen in dieser Serie erneut RBC (Exp β = 1,766, 95%-CI = 1,172 – 2,661; p = 0,007), Hct (Exp β = 1,077, 95%-CI = 1,025 – 1,132; p = 0,004) und der Hb (Exp β = 1,198, 95%-CI = 1,039 – 1,381; p = 0,013) auf. Ferritin hatte sich in diesem Modell ebenfalls als nicht signifikanter Prädiktor erwiesen.

Tabelle 13: Assoziationen hämatologischer Parameter mit Symptomen einer Rhinokonjunktivitis als abhängiger Variable in der Teilkohorte von Studienteilnehmern, die keine systemische Kortisoneinnahme erhielten. Die Modelle wurden auf dieselben Konfounder wie in Tab. 10 adjustiert

R ² = 0,003, p = 0,025	Exp β	95%-CI	Wald	p-Wert
Geschlecht (männlich)	1,166	0,857 – 1,586	0,952	0,329
Alter (Jahren)	1,033	0,963 – 1,110	0,827	0,363
BMI [kg/m ²]	1,005	0,970 – 1,040	0,074	0,786
Winkler-Indexscore	1,006	0,975 – 1,037	0,131	0,717
25(OH)Vitamin D [nmol/l]	1,696	1,023 – 2,814	4,187	0,041*
RBC [x10 ⁶ /ml]	1,766	1,172 – 2,661	7,400	0,007*
R ² = 0,003, p = 0,016	Exp β	95%-CI	Wald	p-Wert
Geschlecht (männlich)	1,172	0,864 – 1,590	1,038	0,308
Alter (Jahren)	1,007	0,934 – 1,085	0,030	0,864
BMI [kg/m ²]	1,006	0,972 – 1,042	0,121	0,728
Winkler-Indexscore	1,005	0,975 – 1,036	0,102	0,749
25(OH)Vitamin D [nmol/l]	1,679	1,012 – 2,785	4,027	0,045*
Hkt [%]	1,077	1,025 – 1,132	8,477	0,004*
R ² = 0,003, p = 0,038	Exp β	95%-CI	Wald	p-Wert
Geschlecht (männlich)	1,144	0,841 – 1,557	0,735	0,320
Alter (Jahren)	1,011	0,937 – 1,090	0,076	0,782
BMI [kg/m ²]	1,008	0,974 – 1,044	0,220	0,639
Winkler-Indexscore	1,004	0,94 – 1,036	0,076	0,783
25(OH)Vitamin D [nmol/l]	1,731	1,042 – 2,876	4,491	0,034*
Hb [g/dl]	1,198	1,039 – 1,381	6,204	0,013*
R ² = 0,002, p = 0,091	Exp β	95%-CI	Wald	p-Wert
Geschlecht (männlich)	0,967	0,738 – 1,266	0,061	0,805
Alter (Jahren)	1,044	0,973 – 1,120	1,449	0,229
BMI [kg/m ²]	1,009	0,975 – 1,044	0,272	0,602
Winkler-Indexscore	1,006	0,976 – 1,037	0,149	0,700
25(OH)Vitamin D [nmol/l]	1,735	1,046 – 2,876	4,562	0,033*
Ferritin [µg/l]	1,003	0,999 – 1,006	2,379	0,123

In einem zweiten, multivariaten Modellsatz wurde die Zielvariable Asthma bronchiale gewählt, während die konfundierten Variablen dieselben blieben (Tabelle 14). Dieses Modell wies keine Signifikanzen auf.

Tabelle 14: Modellserie einer logistischen Regression mit allergischem Asthma bronchiale als abhängige Variable adjustiert auf Geschlecht, Alter, BMI, sozioökonomischem Status und Vitamin D mit Erythrozytenzahl, Hkt, Hb oder Ferritin als unabhängiger Variablen

R ² = 0,007, p = 0,000	Exp β	95%-CI	Wald	p-Wert
Geschlecht (männlich)	3,608	2,031 – 5,905	21,821	0,000*
Alter (Jahren)	1,111	1,005 – 1,268	4,198	0,040*
BMI [kg/m ²]	1,003	0,947 – 1,056	0,000	0,999*
Winkler-Indexscore	0,002	0,947 – 1,045	0,041	0,839
25(OH)Vitamin D [nmol/l]	0,783	0,368 – 1,469	0,576	0,385
RBC [x10 ⁶ /ml]	1,015	0,988 – 1,006	0,488	0,485
<hr/>				
R ² = 0,007, p = 0,000	Exp β	95%-CI	Wald	p-Wert
Geschlecht (männlich)	3,344	1,898 – 5,890	17,459	<0,000*
Alter (Jahren)	1,117	0,993 – 1,256	3,397	0,065
BMI [kg/m ²]	1,004	0,951 – 1,061	0,025	<0,875
Winkler-Indexscore	1,003	0,954 – 1,054	0,362	0919
25(OH)Vitamin D [nmol/l]	0,780	0,384 – 1,586	0,042	0,492
Hkt [%]	0,978	0,900 – 1,062	1,925	0,597
<hr/>				
R ² = 0,007, p = 0,000	Exp β	95%-CI	Wald	p-Wert
Geschlecht (männlich)	3,102	1,760 – 5,466	15,331	<0,000*
Alter (Jahren)	1,123	0,998 – 1,263	3,736	0,053
BMI [kg/m ²]	1,004	0,951 – 1,061	0,026	0,873
Winkler-Indexscore	1,003	0,955 – 1,054	0,017	0,896
25(OH)Vitamin D [nmol/l]	0,763	0,376 – 1,547	0,563	0,453
Hb [g/dl]	0,880	0,699 – 1,109	1,169	0,280
<hr/>				

R ² = 0,007, p = 0,000	Exp β	95%-CI	Wald	p-Wert
Geschlecht (männlich)	3,494	2,067 – 5,905	21,821	0,000
Alter (Jahren)	1,129	1,005 – 1,268	4,198	0,040*
BMI [kg/m ²]	1,000	0,947 – 1,056	0,000	0,999
Winkler-Indexscore	0,995	0,947 – 1,045	0,041	0,839
25(OH)Vitamin D [nmol/l]	0,736	0,368 – 1,469	0,756	0,385
Ferritin [µg/l]	0,997	0,368 – 1,006	0,488	0,485

In einer weiteren Tabelle werden die kompletten Modelle unter Ausschluss von Probanden/innen, die unter einer systemischen Kortisontherapie stehen, mit der Diagnose Asthma bronchiale als abhängiger Variable und denselben konfundierenden Variablen wie zuvor dargestellt (Tabelle 15). Signifikanzen wiesen keine der hier untersuchten hämatologischen Parameter auf.

Tabelle 15: Ergebnisse aus einer weiteren Serie multivariater, logistischer Modelle, mit Probanden/innen mit Asthma bronchiale, die unter keiner Kortisontherapie standen, als abhängige Variable. Die unabhängigen Parameter und die Adjustierung sind gleichgeblieben.

R ² = 0,006, p = 0,000	Exp β	95%-CI	Wald	p-Wert
Geschlecht (männlich)	3,445	1,936 – 6,129	17,693	0,000*
Alter (Jahren)	1,111	0,988 – 1,249	3,104	0,078
BMI [kg/m ²]	0,997	0,941 – 1,055	0,013	0,908
Winkler-Indexscore	1,002	0,953 – 1,053	0,005	0,943
25(OH)Vitamin D [nmol/l]	0,809	0,394 – 1,662	0,333	0,564
RBC [x10 ⁶ /ml]	0,938	0,485 – 1,951	0,006	0,938
R ² = 0,007, p = 0,000	Exp β	95%-CI	Wald	p-Wert
Geschlecht (männlich)	3,175	1,802 – 5,594	15,975	0,000*
Alter (Jahren)	1,118	0,994 – 1,259	3,438	0,064
BMI [kg/m ²]	0,998	0,943 – 1,056	0,006	0,937
Winkler-Indexscore	1,002	0,953 – 1,053	0,007	0,935
25(OH)Vitamin D [nmol/l]	0,806	0,393 – 1,654	0,345	0,557

Hkt [%]	0,971	0,393 – 1,055	0,493	0,483
R ² = 0,007, p = 0,000				
	Exp β	95%-CI	Wald	p-Wert
Geschlecht (männlich)	2,953	1,675– 5,205	14,023	0,000*
Alter (Jahren)	1,124	0,999 – 1,265	3,768	0,052
BMI [kg/m ²]	0,998	0,943 – 1,056	0,007	0,933
Winkler-Indexscore	1,003	0,954 – 1,054	0,013	0,910
25(OH)Vitamin D [nmol/l]	0,787	0,384 – 1,609	0,432	0,511
Hb [g/dl]	0,864	0,384 – 1,609	1,528	0,216
R ² = 0,007, p = 0,000				
	Exp β	95%-CI	Wald	p-Wert
Geschlecht (männlich)	3,440	0,923 – 1,615	21,220	0,000*
Alter (Jahren)	1,128	2,034 – 5,820	4,102	0,043*
BMI [kg/m ²]	0,992	1,004 – 1,268	0,068	0,795
Winkler-Indexscore	0,994	0,938 – 1,051	0,054	0,817
25(OH)Vitamin D [nmol/l]	0,759	0,946 – 1,045	0,595	0,441
Ferritin [µg/l]	0,997	0,988 – 1,007	0,296	0,586

4 Diskussion

Basierend auf den Daten der bundesweiten KiGGS-Studie wurde in einer Post-hoc-Auswertung der Zusammenhang zwischen Serum-Vitamin-D-Wert und der Prävalenz von allergischen Erkrankungen bezogen auf die psychische Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 11 bis 17 Jahren analysiert. Insbesondere wurden Zusammenhänge dieses Serumhormonspiegels mit der Lebensqualität bei jugendlichen Probandinnen und Probanden mit allergischer Rhinokonjunktivitis oder Asthma bronchiale, die entweder nicht systemisch mit Kortison behandelt wurden oder aber zusätzlich optional eine Kortisontherapie erhalten hatten, untersucht. Die Assoziation der beiden allergischen Erkrankungen mit ausgewählten Variablen, wie dem Vitamin-D-Serumspiegel, der Lebensqualität und den psychischen Stärken und Schwächen, wurde bestimmt und die Verteilung dieser Parameter zwischen den Geschlechtern und in den Altersgruppen aus dem Datensatz der KiGGS-Studie beschrieben.

In der gesamten Studienpopulation ($n = 7.697$) wurden bei 399 Personen Beschwerden einer allergischen Rhinitis angegeben. Das Durchschnittsalter der Probanden/innen, die in die Gruppe mit Rhinitis klassifiziert wurden, lag bei 14,8 Jahren mit einer Standardabweichung von 2,0 Jahren, und darunter waren 54,9% männliche Teilnehmer. Probanden/innen, die keine Kortisonbehandlung ($n = 318$) erhielten und eine allergische Rhinitis hatten, waren nicht-signifikant älter als diejenigen ohne allergische Rhinitis ($n = 6.371$), das Durchschnittsalter lag bei $14,6 \pm 2$ versus $14,4 \pm 2$ ($p = 0,180$). Unter Berücksichtigung des Body-Mass-Index und des Migrationshintergrundes konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Sowohl in den selbstbewerteten (mit allergischer Rhinitis $71,0 \pm 11,5$ versus ohne allergischer Rhinitis $72,7 \pm 10,3$, $p = 0,007$) wie auch in den fremdbewerteten (mit allergischer Rhinitis $72,5 \pm 10,6$ versus ohne allergische Rhinitis $74,3 \pm 10,3$, $p < 0,209$) Lebensqualitätsfragebögen waren die Werte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität höher, wenn keine Symptome einer allergischen Rhinitis angegeben wurden. Dieses Ergebnis zeigte sich ebenso für die Kinder und Jugendlichen, die keine Kortisontherapie bekamen, in der Eigenbewertung (mit allergischer Rhinitis $71,1 \pm 11,4$ versus ohne allergischer Rhinitis $72,8 \pm 10,2$, $p = 0,004$) wie auch in

Fremdeinschätzung durch die Eltern (ohne allergische Rhinitis $72,9 \pm 10,5$ versus mit allergischer Rhinitis $74,5 \pm 10,1$, $p = 0,164$), wenngleich Letzteres auch nicht signifikant war. Die KINDL-Werte des psychischen Wohlbefindens durch die Kinder selbst eingeschätzt waren in der Gruppe, die keine Kortisonbehandlung erhielten und keine Symptome einer allergischen Rhinitis zeigten, signifikant höher als im Falle einer fehlenden Symptommfreiheit ($79,6 \pm 14,3$ versus $81,3 \pm 12,8$, $p = 0,002$). Ebenso in der Gruppe, in der die Kortisontherapie nicht exkludiert wurde ($79,7 \pm 14,5$ versus $81,2 \pm 13,0$, $p < 0,001$). In Teilnehmern, deren Wohlbefinden durch die Eltern eingeschätzt wurde und die nicht bzw. fakultativ unter Kortisontherapie standen, war das psychische Wohlergehen assoziiert mit dem Vorhabensein von Symptomen einer Rhinokonjunktivitis ($77,6 \pm 13,6$ versus $79,2 \pm 13,0$, $p = 0,029$ und $77,3 \pm 13,9$ versus $79,3 \pm 13,2$, $p = 0,005$)

In der Personengruppe, die keine allergische Rhinitis aufwies, waren auch die KINDL-Werte für das körperliche Wohlbefinden tendenziell höher. In der Gruppe, in der die Kortisoneinnahme nicht ausgeschlossen wurde, hatten diejenigen Studienteilnehmer/innen mit allergischer Rhinitis einen signifikant höheren Hkt ($40,49 \pm 3,49\%$ versus $40,00 \pm 3,20\%$, $p = 0,012$) und höhere Ferritin-Werte ($44,1 \pm 29,8 \mu\text{g/l}$ versus $40,4 \pm 29,3 \mu\text{g/l}$, $p = 0,016$). In Bezug auf MCH, MCV, Eisenkonzentration und s-TfR (löslicher Transferrinrezeptor) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Der MCHC war signifikant höher in der Gruppe, die keine Symptome aufwies und denen kein Kortison systemisch verabreicht wurde ($34,018 \pm 0,759$ versus $34,053 \pm 0,956$, $p = 0,05$). Ein signifikanter Unterschied in den Gruppen mit und ohne Heuschnupfen wurde im 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel nicht beobachtet.

Um zusätzlich deskriptive Statistiken über asthmatische Kinder und Jugendliche zu erhalten, wurde die gesamte Studienpopulation von 7.698 Teilnehmern ebenfalls in zwei Gruppen unterteilt: eine Gruppe mit Symptomen ($n = 136$) und eine solche ohne selbstberichtete Symptome eines Asthmas bronchiale ($n = 7.562$). Zusätzlich wurde die Kohorte ($n = 6.689$) in Probandeninnen und Probanden mit Asthma, die keine systemische Kortisonbehandlung erhielten ($n = 113$), klassifiziert und einer Mehrzahl ohne Asthma bronchiale ($n = 6.576$). In dieser Studienkohorte mit allergischem Asthma bronchiale wurden die Mittelwerte für dieselben Parameter wie in der Kohorte mit allergischer Rhinokonjunktivitis berechnet und verglichen. Mit einer Asthmad Diagnose ergab sich unabhängig von der Kortisontherapie ein nicht-signifikant höherer BMI ($22,3 \pm 4,4$ versus $21,1 \pm 4,1$, $p < 0,168$); ebenso wenn bivariat nur

Probanden ohne Kortisontherapie berücksichtigt wurden ($21,4 \pm 4,4$ versus $20,9 \pm 4$, $p = 0,120$). Während die nicht-asthmatischen Studienteilnehmer/innen in dem von ihren Eltern bewerteten KINDL-R-Fragebogen ($74,29 \pm 10,25$ versus $71,29 \pm 12,23$, $p < 0,001$) und für diejenigen Gruppen, die kein Kortison erhielten ($74,42 \pm 10,06$ versus $72,47 \pm 11,89$, $p = 0,019$), Gruppenunterschied in der Lebensqualität berichtet wurde, gab es keine solchen signifikanten Unterschiede bei den KINDL-R-Subskalen mit Ausnahme des selbsteingeschätzten psychische Wohlbefinden für die Gesamt-Vergleichsgruppe ($81,14 \pm 13,05$ versus $78,67 \pm 14,91$, $p = 0,022$) signifikant höher abschnitten,.

In Vergleich der beiden Gruppen unabhängig von einer Kortisontherapie ($1,610 \pm 0,631$ mg/l versus $1,643 \pm 0,423$ mg/l, $p = 0,050$) sowie bei der Gruppenunterteilung bei fehlender Kortisoneinnahme ($1,692 \pm 0,643$ mg/l versus $1,641 \pm 0,424$ mg/l, $p = 0,041$) wiesen die Studienteilnehmer signifikante Unterschiede in der s-TfR-Konzentration auf. Lediglich in der Kohorte, die keine Kortisontherapie erhielt, ergab sich ein signifikanter Unterschied in der mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentration (MCHC)-Wert. Einen höheren mittleren MCHC-Wert zeigten die Serumproben der Kinder und Jugendlichen ohne Asthma bronchiale ($34,06 \pm 0,93$ versus $33,73 \pm 1,73$, $p < 0,001$). Bei den Studienteilnehmern/innen waren die Vitamin-D-Werte und die Anzahl der roten Blutkörperchen nicht signifikant unterschiedlich.

In der vorliegenden Dissertation zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem Gesamtproblemwert und Vitamin D wie auch umgekehrt eine positive Korrelation zwischen dem Vitamin-D-Wert und der Lebensqualität. Die Kernaussage dieser Arbeit ist, dass Kinder und Jugendliche mit höheren 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen im Serum eine signifikant bessere Lebensqualität und weniger psychische Probleme aufweisen. Signifikante Assoziationen zwischen höherer selbsteingeschätzter Lebensqualität und der Abwesenheit von Symptomen einer allergischen Rhinokonjunktivitis fanden sich in den beiden Gruppenvergleichen, nicht aber bei der Diagnose eines Asthma bronchiale, wo ausschließlich die Elterneinschätzungen sich signifikant zugunsten der Nichtbetroffenen nachweisen ließen. Diese Zusammenhänge waren in beiden Fällen signifikant und wurden bisher selten in der Literatur thematisiert.

Es gibt allerdings eine Studie mit Jugendlichen aus dem Iran, in der ein Zusammenhang zwischen weniger Ärger, Angst, Schlafschwierigkeiten, Trauer, Depression

und Sorge mit erhöhten Vitamin-D-Werten zu erkennen war (Ataie-Jafari et al. 2015). Sie wurde mit 1.095 Jugendlichen, die im Durchschnitt 14,7 Jahre alt waren, durchgeführt. Die Prävalenz von selbstberichteter Wut, Angst, schlechter Schlafqualität, Traurigkeit/ Depression und Sorgen war bei Teilnehmern/innen mit ausreichendem Vitamin D (der Cut-off-Wert von Vitamin D wurde bei 30 ng/ml gesetzt) signifikant niedriger. In einer vergleichbaren Studie konnte an 358 erwachsenen Männern im Alter zwischen 25 und 65 Jahren gezeigt werden, dass ein positiver Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und Vitamin D besteht (Tepper et al. 2016). Ein Anstieg von 1 ng/ml Vitamin D im Serum reduzierte die Wahrscheinlichkeit eine mittelmäßige oder schlechtere Lebensqualität anzugeben um 9%.

Eine Querschnittsstudie an 80 Frauen mittleren Alters kam zu den gleichen Zusammenhängen (Ecemis und Atmaca 2013). Beeinträchtigungen in der Lebensqualität hingen mit dem Vitamin-D-Spiegel zusammen und gesunde prämenopausale Frauen wurden entsprechend ihres Vitamin-D-Spiegels in drei Gruppen eingeteilt: Vitamin-D-defiziente, -insuffiziente und Vitamin-D-ausreichende Frauen. Der Cut-off-Wert für Vitamin D lag hier ebenfalls bei 30 ng/ml (Vitamin-D-Spiegel-ausreichend Gruppe > 30 ng/ml). Zwischen den drei Gruppen fanden sich mit Hilfe der Subskalen des SF-36-Fragebogens zur körperlichen und psychischen Lebensqualität signifikante Unterschiede. Wurden Vitamin-D-defiziente und -insuffiziente Frauen zu einer Gruppe zusammengefasst (Anzahl = 60) und mit der Vitamin-D-ausreichenden Gruppe verglichen, zeigte sich, dass die Scores für die physische Komponente, für die mentale Komponente, für die physische Funktionsfähigkeit, für die soziale Funktionsfähigkeit und der Vitalitätsscore in der kombinierten Gruppe signifikant niedriger waren als in der Vitamin-D-ausreichenden Gruppe.

Der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumspiegel korrelierte positiv mit der Bewertung der körperlichen Komponente, der körperlichen Funktionsfähigkeit (das Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand typische tägliche Aktivitäten wie Treppensteigen einschränkt) und der körperlichen Rollenfunktion (das Ausmaß, in dem die körperliche Gesundheit die Arbeit oder andere Aktivitäten beeinträchtigt). Auch die Dosierung von Vitamin D scheint Einfluss auf die Lebensqualität zu haben. Eine standardisierte Vitamin-D-Supplementierung kann bei Veteranen mit chronischen Schmerzen in verschiedenen Bereichen zu einer Verbesserung der Schmerzwerte, des Schlafs (Schlaflatenz und Schlafdauer) und verschiedener Aspekte der Lebensqualität führen (körperlichen Schmerzen, den allgemeinen Gesundheitszustand im Sinne einer

persönliche Bewertung des aktuellen Gesundheitszustands, der Vitalität (Häufigkeit des Gefühls, Energie zu haben, anstatt sich müde und erschöpft zu fühlen) und das soziale Funktionieren (Ausmaß, in dem körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme die normalen sozialen Aktivitäten beeinträchtigen) (Huang et al. 2013). Das zeigte eine Studie an 28 Probanden/innen, die je nach Vitamin-D-Level im Blut täglich entweder 1 200 IE (bei 20–29 ng/ml) Vitamin D oder wöchentlich 50.000 IE (bei <20 ng/ml) Vitamin D erhielten.

Osunkwo und Kollegen beobachteten 46 Kinder mit Sichelzellanämie über 6 Monate nach einer sechswöchigen Behandlung mit hochdosiertem Cholecalciferol (4.000 – 100.000 IE pro Woche) und verglichen diese mit einer Placebo-Gruppe (Osunkwo et al. 2012). Die Patienten/innen, die hochdosiertes Vitamin D erhielten, wiesen einen signifikant höheren Serumspiegel an 25-Hydroxyvitamin D auf, hatten weniger Schmerztage pro Woche und eine bessere Bewertung der Lebensqualität bei körperlicher Aktivität. Die 25-OH-Vitamin-D-Konzentration im Serum korrelierte positiv mit den verbesserten PedsQL-Scores für die körperliche Leistungsfähigkeit, wohingegen die Anzahl der Schmerztage negativ mit dem PedsQL-Wert für die körperliche Leistungsfähigkeit korrelierte.

Eine weitere Studie zeigen eine bessere Lebensqualität bei erhöhten Vitamin-D-Werten im Blut (Sakalli et al. 2012). Die Gabe von 300.000 IE Vitamin D per os oder intramuskulär führten bei über 65-jährigen Probanden/innen zu weniger Schmerzen und besserer Mobilität. Eine Einmalgabe von hochdosiertem Vitamin D führte ebenso zu diesem Ergebnis. Le Goaziou und Kollegen substituierten an Erwachsenen mit Fatigue oder diffusen muskuloskelettalen Schmerzen und einem Vitamin-D-Spiegel im Blut von weniger als 50 nmol/l Vitamin D im Blut mit 400.000 bis 600.000 IE Vitamin D (Le Goaziou et al. 2014). Zusätzlich zeigte sich bei postmenopausalen Frauen (55 bis 69 Jahre) eine Assoziation von Vitamin D und der Lebensqualität bei einer Substitution von > 400 IE täglich (Motsinger et al. 2012). Allerdings wurden bei Hoffmann et al. in einem systematischen Review von 15 Studien mit validierten Fragebögen zur Messung der Lebensqualität, lediglich ein kleiner Effekt bei einer Gabe von <100.000 IE Vitamin D über sechs Monate beschrieben (Hoffmann et al. 2015).

Zu bedenken ist, dass auch eine Intoxikation von Vitamin D möglich ist. Auf Dauer führt eine Hypervitaminose von 120 bis 150 ng/ml zu nephrotoxischen Effekten als

Folge einer durch die Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie bedingten verstärkten Arteriosklerose mit konsekutiver Hyperkalzurie (Fuleihan et al. 2015). Der Grenzwert ist allerdings für Männer, Frauen und Kinder unterschiedlich (Maalouf et al. 2008). 2000 IE pro Tag bei Schulkindern sind ungefährlich, wohingegen bei jungen Männern über 10.000 IE täglich keine negativen Auswirkungen auf Gefäße und Nieren hatten (Hathcock et al. 2007). Altersunabhängig wird daher in Deutschland keine Empfehlung zur Substitution gegeben (Rüdisser und Bleckwenn 2015). In einer longitudinalen Studie von insgesamt n = 1.194 in älteren Männern mit einem mittleren Alter von 71 Jahren wurde der Zusammenhang zwischen Plasma-25-Hydroxyvitamin D und Mortalität untersucht (Michaëlsson et al. 2010). Während der Nachbeobachtungszeit (Median: 12,7 Jahre) starben 584 (49%) Teilnehmer. Sowohl niedrige als auch hohe 25-Hydroxy-Vitamin-D-Plasmakonzentrationen waren mit einem erhöhten Risiko für die Gesamtsterblichkeit verbunden. Bei den Männern mit den niedrigsten 10% (<46 nmol/L) und den höchsten 5% (>98 nmol/L) der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Plasmakonzentrationen wurde im Vergleich zu den mittleren Konzentrationen eine um etwa 50% höhere Gesamtsterblichkeitsrate beobachtet.

Die Arbeitsgruppe um Bischoff-Ferrari zeigte anhand von 200 Männern und Frauen über 70 Jahren ein erhöhtes Sturzrisiko bei einer Vitamin-D-Einnahme von über 600.000 IE pro Tag (Bischoff-Ferrari et al. 2016a; Bischoff-Ferrari et al. 2016b). 24.000 IE Vitamin D pro Monat erscheinen wirksam zu sein, um den Vitamin-D-Spiegel in den Bereich (>30 ng/ml) für die Sturzprävention anzuheben. (Bischoff-Ferrari et al. 2016a). Eine Kausalität zu Vitamin D und Sturzrisiko wurde in dieser Arbeit nicht untersucht. Nach Prüfung der Metaanalysen im Jahr 2019 ist eine Vitamin-D-Supplementation mit oder ohne Kalzium bei älteren Erwachsenen ab 65 Jahren mit einem erhöhten Risiko für Vitamin-D-Mangel und einem erhöhten Risiko für Frakturen weiterhin sinnvoll (Bischoff-Ferrari 2019).

Wabitsch und Kollegen empfehlen für Säuglinge eine Gesamtzufuhr von 600 IE pro Tag bis zum zweiten erlebten Frühsommer (Wabitsch et al. 2011). Dies kann erreicht werden durch eine Substitution von 400–500 IE pro Tag und eine Sonnenexposition der Arme, Beine und vom Kopf von 5 bis 30 Minuten (in den Sonnenstunden von April bis September zwischen 10 und 15 Uhr zweimal pro Woche) oder zusätzlich zur Substitution durch die normale Ernährung. Der Vitamin-D-Mangel wird von ihnen mit Werten unter 50 nmol/l definiert und richtet sich meist nach der reaktiven

Erhöhung des Parathormons mit Ausbildung eines sekundären Hyperparathyreoidismus. Bei der Substitution von Vitamin D für Säuglinge geht es um die Knochendichte, da bei Werten unter 25 nmol/l eine Osteomalazie droht (Ashwell et al. 2010). Als optimaler Vitamin-D-Spiegel wurde bei älteren Männern und Frauen ein Wert von 75 nmo/l angenommen (Dawson-Hughes et al. 2005).

Eine offizielle oder einheitliche Definition über einen Grenzwert für Vitamin-D-Mangel bzw. eine optimale Menge an Vitamin D im Blut für eine gesunde Bevölkerung liegt jedoch nicht vor. Saggese und Kollegen raten zu einer Vitamin-D-Supplementierung bei allen Säuglingen, allerdings unabhängig von der Art der Ernährung (Saggese et al 2015). Die Dosierung sollte unter Berücksichtigung der Dauer und dem Vorliegen von Risikofaktoren individuell angepasst werden. Für Kinder im Alter von mehr als zwei Jahren ohne Risikofaktoren und chronische Erkrankungen wird eine routinemäßige Vitamin-D-Supplementierung nicht empfohlen, selbst wenn ihre Serumkonzentrationen unter den Referenzwerten liegen (Reinehr et al. 2019).

Allerdings kann eine Vitamin-D-Supplementierung möglicherweise das Risiko für grippale Infekte und die Asthma-bronchiale-Exazerbation verringern; sie hat jedoch keinen Einfluss auf den Schweregrad eines Asthma bronchiale. Eine Studie bestätigte durch die Beobachtung eines Zusammenhangs der Lungenfunktion mit Vitamin D, dass eine Vitamin-D-Supplementation bei Werten unter 30 ng/mol nicht mit veränderten Ergebnissen der Lungenfunktionsmessungen, der Asthmakontrolle oder asthmabezogene Lebensqualität einhergeht (Han et al. 2021). Die Ergebnisse bei den 176 Teilnehmern (Alter von 6–16 Jahren) dieser randomisierten VDKA-Studie sprechen nicht für die Empfehlung einer Vitamin-D-Supplementierung, da die Supplementierung nicht zur Verbesserung der Lungenfunktion, der Asthmakontrolle oder der asthmabezogenen Lebensqualität führte bei Kindern, die 10 Jahre und älter waren. Die standardisierte Version des Fragebogens zur Lebensqualität bei pädiatrischem Asthma bronchiale, PAQLQ (Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire), wurde zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei 94 Kindern im Alter von ≥ 10 Jahren verwendet (45 bzw. 49 in der Vitamin-D- bzw. Placebo-Gruppe). Jeder Teilnehmer an der VDKA-Studie wurde nach dem Zufallsprinzip entweder täglichen Placebo-Kapseln oder täglichem Vitamin D3, 4.000 IU (Pharmavite LLC), plus inhaliertem Fluticasonpropionat (88 μ g zweimal täglich bei Kindern im Alter von 6–11 Jahren und 110 μ g zweimal täglich bei Kindern ≥ 12 Jahren) zugewiesen. Die infrage kommenden Teilnehmer wurden zwischen Februar 2016 und

März 2019 gescreent und in die Studie aufgenommen, wenn sie die Einschlusskriterien erfüllten. Nach einer vierwöchigen Einführungsphase, in der die Teilnehmer Placebo-Kapseln sowie inhalatives Fluticason und bei Bedarf inhalatives Albuterol erhielten (vorherige Medikamente wurden abgesetzt), wurden diejenigen, die die Einschlusskriterien bei Studienbeginn und während der Einführungsphase erfüllten, randomisiert. Zu den Zulassungskriterien gehörten ein ärztlich diagnostiziertes Asthma bronchiale seit ≥ 1 Jahr, mindestens eine schwere Asthmaexazerbation im Vorjahr, die Einnahme von Asthmedikamenten seit mindestens 6 Monaten im Vorjahr, ein forciertes Ausatemungsvolumen in einer Sekunde (FEV₁) $\geq 70\%$ der Vorhersage oder ein Ansprechen auf Bronchodilatoren (Han et al. 2021).

Eine weitere Studie mit insgesamt 117 Kinder mit stabilem Asthma bronchiale und 129 gesunden Kindern setzte sich zum Ziel, die Beziehung zwischen den Serumspiegeln von Vitamin A und 25-Hydroxyvitamin D₃ mit Lungenfunktion und Lebensqualität (QOL) bei Kindern zu vergleichen (Bai et al. 2018). Die Lebensqualität der Kinder mit Asthma bronchiale wurde anhand der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADLs) und der MRC-Scores (Medical Research Council) bewertet. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass erhöhte Serum-Vitamin-A- und 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Spiegel eine gute Lungenfunktion und eine gute QOL bei Kindern mit stabilem Asthma bronchiale widerspiegeln.

Der Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und allergischer Rhinokonjunktivitis sowie die Wirkung des Vitamin-D-Spiegels auf Atopie-Marker wurde in der Arbeitsgruppe um Alem und Mitarbeitern an 55 Erwachsenen aus Saudi-Arabien analysiert (Bukhari et al. 2020). Alle Patienten/innen mit allergischer Rhinokonjunktivitis, die an dem King Abdulaziz University Hospital (KAUH) von Januar 2012 bis Januar 2020 diagnostiziert, behandelt und nachbeobachtet wurden, wurden eingeschlossen und unterzogen sich einer umfassenden klinischen Untersuchung am Institut für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, einschließlich Nasenspiegelung und Atopie-Marker. Die Daten wurden von den Teilnehmern/innen mithilfe des vorab validierten Fragebogens Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20) erhoben. Die Daten zeigten bei Patienten/innen mit allergischer Rhinitis einen niedrigeren Serum-Vitamin-D-Spiegel.

Die mangelnde mütterliche Vitamin-D-Zufuhr aus Lebensmitteln während der Schwangerschaft steht möglicherweise in einem negativen Zusammenhang mit

dem Risiko für Asthma bronchiale und allergische Rhinokonjunktivitis in der Kindheit (Erkkola et al. 2009). Insgesamt 1.669 Kinder, die an der bevölkerungsbasierten Geburtskohortenstudie teilnahmen, wurden im Alter von fünf Jahren mit einem validierten Fragebogen auf Asthma bronchiale, allergische Rhinitis und atopisches Ekzem untersucht. Die mütterliche Ernährung wurde anhand eines Fragebogens zur Lebensmittelhäufigkeit beurteilt. Vitamin-D-Ergänzungen allein waren nicht mit signifikanter Veränderung der allergischen Erkrankungen bei den Kindern assoziiert. Die errechnete mittlere, mütterliche Vitamin-D-Aufnahme betrug 5,1 µg aus der Nahrung und 1,4 µg aus Nahrungsergänzungsmitteln. Nur 32% der Frauen nahmen Vitamin-D-Präparate ein. Bereinigt um potenzielle Störfaktoren stand die maternale Vitamin-D-Aufnahme aus der Nahrung in einem negativen Zusammenhang mit dem Asthmarisiko und dem Risiko für allergische Rhinokonjunktivitis.

Von 1.081 untersuchten Veröffentlichungen erfüllten drei Kohortenstudien die Zulassungskriterien zu der Studie von Rajabbik und Kollegen (Rajabbik et al. 2014). Zwei Studien ergaben, ebenso wie die zuvor genannte Studie, dass ein niedriger Serum Vitamin-D-Spiegel geschlechts- bzw. altersabhängig mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Asthma bronchiale in der späten Kindheit verbunden ist (Hollams et al. 2011; van Oeffelen et al. 2011). Während die dritte Studie keinen Zusammenhang mit dem Vitamin-D2- oder Vitamin-D3-Spiegel feststellte (). Alle drei Studien hatten erhebliche methodische Mängel, dennoch wiesen die verfügbaren epidemiologischen Daten auf einen möglichen Zusammenhang zwischen niedrigen Serumspiegeln von Vitamin D und der Diagnose Asthma bronchiale bei Kindern hin. Alle drei Studien verwendeten Daten, die im Rahmen von größeren Kohortenstudien in den späten 1980er und 1990er Jahren durchgeführt wurden. Die erste Studie wurde in Australien durchgeführt und umfasste eine Population von 989 sechsjährigen Probanden/innen und 1.380 im Alter von 14 Jahren (Hollams et al. 2011). Die zweite Studie wurde in den Niederlanden durchgeführt und umfasste eine Population von 372 vierjährigen Probanden/innen, die bis zum Alter von acht Jahren beobachtet wurden (van Oeffelen et al. 2011). Die letzte Studie wurde in England durchgeführt und umfasste eine Population von 3.323 Kindern mit einem Durchschnittsalter von 9,8 Jahren, davon 464 Fälle mit Asthma bronchiale, die bis zu einem Durchschnittsalter von 15,5 Jahren verfolgt wurden (Tolppanen et al. 2013).

In einer Querschnittsstudie wurden an 18- bis 50-jährige Patienten/innen mit persistierender allergischer Rhinitis und positivem Hautpricktest die klinische Wirksamkeit der subkutanen Allergen-Immuntherapie bewertet (Joudi et al. 2019). Das Besondere an dieser Studie war, dass die klinische Wirksamkeit der Immuntherapie anhand des Serum-Vitamin-D-Spiegels gemessen wurde. Sowohl die Ergebnisse des Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) als auch des Mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (MiniRQLQ) wurden nach der Immuntherapie bei Patienten/innen mit unterschiedlichen Vitamin-D-Spiegeln signifikant verringert. Diese Effekte waren jedoch stärker ausgeprägt, wenn der Vitamin-D-Spiegel ausreichend war.

Eine epidemiologische Studie mit Kindern, alle unter 16 Jahren, aus Katar untersuchte den Zusammenhang zwischen einem Vitamin-D-Mangel (Vitamin D im Serum < 20 ng/ml) in der frühen Kindheit und der Entwicklung von Asthma bronchiale im späteren Leben (Bener et al. 2012). Die vorliegende Studie ergab, dass die Mehrheit der asthmatischen Kinder im Vergleich zu den Kontrollkindern einen Vitamin-D-Mangel aufwies. Vitamin-D-Mangel war der wichtigste Prädiktor für Asthma bronchiale bei Kindern aus Katar. Asthmatische Kinder wiesen im Vergleich zu nicht asthmatischen Kindern signifikant niedrigere Serum-Vitamin-D-Spiegel auf ($p < 0,001$); 68,1% aller Asthmatiker hatten einen Vitamin-D-Mangel. Asthmakinder wiesen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen einen signifikant höheren Grad an mäßigem (41,8 versus 25,1%) und schwerem (26,3 versus 11,0%) Vitamin-D-Mangel auf. Eine positive Familienanamnese für Vitamin-D-Mangel (35,6%, $p = 0,005$) und Asthma bronchiale (36,4%) war bei asthmatischen Kindern signifikant höher. Die Mehrheit der asthmatischen Kinder war weniger dem Sonnenlicht ausgesetzt (66,7%) und bewegte sich weniger (71,3%). Vitamin-D-Mangel war der stärkste Prädiktor für Asthma bronchiale in dieser Population (OR 4,82, 95%-CI = 2,41 – 8,63).

In einer Übersichtsarbeit gibt es Hinweise darauf, dass Vitamin D mit entzündungshemmenden Wirkungen bei allergischen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden kann (Tamasauskiene et al. 2021). Einige der VDR-Polymorphismen könnten eine Rolle bei der Entstehung von allergischen Krankheiten spielen. Es gibt kontroverse Daten über den Vitamin-D-Spiegel und seine pathophysiologische Bedeutung bei Atopie; jedoch liegen mehr Belege für einen positiven Einfluss auf das Risiko und die Folgen allergischer Erkrankungen vor.

Welche Form von Vitamin D, Cholecalciferol (Vitamin D2) oder Ergocalciferol (Vitamin D3), sich besser zur Substitutionstherapie eignet, wurde in den folgenden Studien untersucht. In der Metaanalyse der Arbeitsgruppe um Bjelakovic extrahierten sechs Autoren unabhängig voneinander Daten von 159 randomisierten klinischen Studien (Bjelakovic et al. 2014). Somit lieferten 56 randomisierte Studien mit 95.286 Teilnehmer/innen verwertbare Daten zur Sterblichkeit und kamen zu dem Ergebnis, dass bei älteren Menschen nur Vitamin D3 mit einer geringeren Mortalität verbunden war und es bei Vitamin D2 keinerlei statistischen Zusammenhang gibt. Dies vermutete auch Demetriou, da seine Arbeitsgruppe einen Abfall in den 25-Hydroxy- und 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D3-Werten im Zusammenhang mit der Gabe von Vitamin D2 beobachtete (Demetriou et al 2012). Die Zufuhr von 50.000 IU Vitamin D2 durchschnittlich 158 Tage lang und die Erhaltungstherapie erhöhen den Gesamtgehalt an 25(OH)D und 25-Hydroxy-Vitamin D2 trotz eines Rückgangs von 25-Hydroxy-Vitamin D3 im Serum. In anderen Studien hat sich die Gleichwertigkeit beider Vitamin-D-Substitutionsformen bei Kindern und Erwachsenen gezeigt (Gordon et al. 2008; Holick et al 2008), während Vitamin D3 eine höhere Affinität zum VDR aufwies (Houghton und Vieth 2006). Basierend auf einer Meta-analyse haben die meisten Studien aber gezeigt, dass Vitamin D3 effektiver in der Erhöhung der Serumspiegel von 25(OH)D ist als Vitamin D2 (Tripkovic et al 2012).

Zusätzlich scheint Vitamin D signifikant und invers mit Geruchsstörungen, Sensibilisierung auf Aeroallergene, nasale Obstruktion und das Vorhandensein einer allergischen Rhinitis verbunden zu sein (Shin et al. 2021). Der Geruchsschwellenwert wurde bei insgesamt 518 Kindern im Alter von 10 bis 12 Jahren, davon 264 männliche Studienteilnehmer, mit dem Sniffin'-Sticks-Kit gemessen und die Kinder wurden je nach Riechschwellenwert in Tertile eingeteilt. Die Gruppe der Kinder mit 25-Hydroxy-Vitamin-D-Mangel hatten im Vergleich zu Kindern mit einem 25-OH-Vitamin-D-Spiegel von $\geq 20,0$ ng/ml signifikant niedrigere mittlere Riechschwellenwerte. Der Anteil des Verlusts der Geruchsfunktion und der Durchgängigkeit der Nase vor der Dekongestion waren signifikant mit niedrigen Vitamin-D-Werten assoziiert. Auch nach Anpassung auf Confounder waren Kinder mit Geruchsverlust (drittes Tertil) signifikant mit niedrigen 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegeln verbunden, unabhängig von einer Aeroallergen-Sensibilisierung und einer geringen Durchlässigkeit der Nase vor der abschwellenden Wirkung. Dieses Ergebnis könnte Aufschluss über die Mechanismen geben, die an der Entwicklung einer Geruchsdysfunktion beteiligt

sind. Geruchsstörungen sind weltweit verbreitet und haben negative Auswirkungen auf die Lebensqualität.

In Hinblick auf Vitamin D konnte in ausgewerteten alternativen Daten der KIGGS-Studie von 2018 gezeigt werden, dass es direkte Effekte von Serum-Vitamin-D auf jeden Parameter der roten Blutkörperchen, mit Ausnahme des mittleren korpuskularen Volumens und des Ferritins, gibt (Doudin et al. 2018). Der Zusammenhang zwischen Vitamin D im Serum und mehreren wichtigen hämatologischen Parametern könnte auf eine hemmende Rolle von Vitamin D bei der Regulierung der Erythropoese bei Jugendlichen hinweisen.

Bei der Betrachtung der Lebensqualität in der Eigen- und Fremdbeurteilung von 11- bis 17-jährigen Jungen der KIGGS-Studie durch Ellert und Kollegen ergab sich, dass männliche Jugendliche eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität hatten, als die gleichaltrigen Mädchen (Ellert et al. 2011; Ellert et al. 2014). Generell beurteilten die Eltern die Lebensqualität ihrer Kinder besser und überschätzen diese möglicherweise. Die Lebensqualität der Jugendlichen mit sehr niedrigen Vitamin-D-Werten wird von ihnen selbst (KFB) schlechter beurteilt. Bei den 14- bis 18-Jährigen insgesamt ist das Risiko laut Eltern wegen emotionaler Entwicklungs- oder Verhaltensprobleme behandelt zu werden, fast auf das fünffache erhöht, wenn die Vitamin-D-Werte sehr niedrig sind (<25 nmol/l). Die Unterschiede sind zwar nicht sehr groß, bleiben aber auch nach einer Kontrolle mit potenziellen Confoundern signifikant (Bergmann et al. 2015).

Ein Zusammenhang zwischen der Lungenfunktion und gewaltbedingtem Stress wurde in einer Querschnittsstudie bei 98 Jugendliche mit Asthma und niedrig dosierter inhalativer Kortikosteroideinnahme (Vitamin-D-Kinder-Asthma-Studie (VDKA) untersucht (Gaietto et al. 2021). Gewaltbedingter Stress mit der Checklist of Children's Distress Symptoms (CCDS)-Skala erfasst im Leben von 9 bis 16 Jahre alten Kindern wurde mit einer schlechteren Lungenfunktion in Verbindung gebracht (selbst bei denen, die mit niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden behandelt werden). Anschließend wurden diese Ergebnisse zur Lungenfunktion in einer prospektiven Untersuchung mit 232 puertoricanischen Jugendlichen verglichen. In einer multivariablen Analyse bei VDKA war jeder Anstieg des CCDS-Scores um einen

Punkt mit einer mittleren Verringerung des predFEV1 um 3,27% und einer Verringerung des prozentualen prädiagnostizierten FVC um 2,65% sowie mit einem verringerten PAQLQ-Gesamtscores um 0,30 Punkte verbunden.

Bezüglich der Sonnenlichtexposition gibt es einen natürlichen Sonnenschutz durch einen erhöhten Melanin Gehalt in der Haut, wodurch die Vitamin-D-Produktion um bis zu 90% reduziert ist (Clemens et al. 1982). Dies könnte auch eine Ursache für niedrige Vitamin-D-Level bei Kindern und Jugendlichen mit Migrationshintergrund in der KIGGS-Studie sein. Auch eine kleinere Studie von Das und Kollegen aus England an 14- bis 16-jährigen, dunkelhäutigen Mädchen bestätigte diesen Trend (Das et al. 2006). Sie hatten deutlich niedrigere Mittelwerte von 14,8 nmol/l als die Mädchen mit der helleren Hautfarbe von 37,3 nmol/l. Das Tragen eines Schals stellte sich als unabhängiger Risikofaktor für einen Vitamin-D-Mangel bei 75% der in Deutschland lebenden Frauen mit türkischer Abstammung heraus (Erkal et al. 2006). Die Studie von Erkal et al. wurde an 994 Frauen zwischen 16 und 69 Jahren durchgeführt. In den Niederlanden wurde eine ähnliche Studie an 112 Probanden/innen durchgeführt. Diese zeigte deutlich, dass Vitamin-D-Mangel (VDD) und Hypovitaminose D in der Mitte des Frühjahrs bei Kindern von Asylbewerbern in den Niederlanden weit verbreitet sind (Stellinga-Boelen et al. 2007). Obwohl der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel bei Kindern afrikanischer Herkunft in den niederländischen Sommermonaten ansteigt, wird der beeinträchtigte Vitamin-D-Status dadurch nicht vollständig ausgeglichen. Sie zeigte eine deutlich erhöhte Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels (<30 nmol/l bzw. <50 nmol/l) bei Kindern (von zwei bis 12 Jahren) die in den Niederlanden leben, aber aus Afrika, Zentralasien oder Osteuropa stammen. Mitte des Frühjahrs hatten 13% der Kinder einen Vitamin-D-Mangel und 42% eine Hypovitaminose D. Die Vitamin-D-Aufnahme über die Nahrung lag bei 94% der Kinder unter 80% der empfohlenen Tagesdosis, aber die Kalziumzufuhr über die Nahrung stand in keinem signifikanten Zusammenhang mit den festgestellten 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werten. Nach dem Sommer stieg der mittlere 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel bei den Kindern mit bzw. ohne Supplementierung um 35 nmol/L (+ 85%) bzw. 19 nmol/L (+ 42%) an. Die Wirkung der Supplementierung war bei afrikanischen Kindern am meisten ausgeprägt. So wird in dieser Arbeit auch zu einer Vitamin-D-Supplementierung von Kindern afrikanischer Herkunft geraten.

Aus dem vorliegenden Datensatz der KiGGS-Studie geht nicht hervor, wann die Messungen des Vitamin-D-Levels erhoben wurden, und somit waren Daten über

die Jahreszeit der Studie, den Einschluss in die Studie oder direkte Messungen der Sonnenlichtexposition, die bekanntermaßen die dermale Vitamin-D-Synthese beeinflusst, nicht möglich. Diese saisonalen Einflüsse auf den Vitamin-D-Spiegel konnten also nicht betrachtet werden. Um einen niedrigen Vitamin-D-Wert zu berücksichtigen wurde der Aufenthalt in geschlossenen Räumen anhand der Bildschirmzeit gemessen. Diese lässt sich allerdings nicht mit saisonalen Einflüssen der UV-Strahlen auf die Vitamin-D-Produktion vergleichen. Der Vitamin-D-Status ist in den Sommermonaten höher als in den Wintermonaten. Die allergische Rhinitis tritt saisonal auf und Symptome waren vermehrt in den Frühlings- und Sommermonaten beschrieben und in den Wintermonaten weniger häufig. Es wurde von einer antiinflammatorischen Wirkung des Vitamin D auf die Rhinokonjunktivitis allergica und Asthma bronchiale ausgegangen und daher auf einen kompensatorischen Mechanismus geschlossen. Allerdings könnten es auch die saisonalen Schwankungen sein, die diesen Zusammenhang bedingen. Keine näheren Informationen zum Monat oder der Jahreszeit der Blutentnahmen oder Diagnosestellung zu haben, bedeutet eine gravierende Schwäche für unsere Post-hoc-Analyse und zeigt die Limitationen diese Auswertung auf.

Eine Stärke der KIGGS-Studie besteht in der detaillierten Erfassung des vorliegenden Studienkollektivs. Umfangreiche Daten wurden gesammelt und ergaben für Kinder und Jugendliche der Bundesrepublik Deutschland repräsentative Daten zum körperlichen und psychischen Gesundheitszustand (Hölling et al. 2012). Eine hohe Qualitätssicherung und statistische Aussagekraft erreichte die Untersuchung durch die Schulung des Personals und die klaren, standardisierten Handlungs- und Untersuchungsabläufe. Allerdings verlangt das geclusterte Stichprobendesign hohe Anforderungen an die statistische Analyse der Daten. Um das mehrstufige Stichprobenverfahren ausreichend zu berücksichtigen, wurde ein Analyseverfahren gewählt, welches für eine konservative Auswertung dieser Daten geeignet ist und fälschliche Signifikanzen vermeidet (Kurth et al. 2002). Eine repräsentative Aussage auf Ebene der Bundesländer zu treffen, ist aus dem Datensatz der KIGGS-Studie allerdings nicht möglich. Die Interpretation unserer Ergebnisse unterliegt weiteren Einschränkungen, die bei Querschnittsanalysen im Allgemeinen vorhanden sind. Somit ist es nicht möglich eine Aussage zu kausalen Beziehungen, wie zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D und der Lebensqualität sowie dem Vorliegen einer allergischen Rhinokonjunktivitis oder Asthma bronchiale, zu treffen. Eventuell halten sich

Kinder mit einer besseren Lebensqualität länger im Tageslicht auf und haben daher höhere Vitamin-D-Werte im Serum. Es lässt sich also auch nicht sagen, welche Richtung der gefundene Zusammenhang hat. Auch eine Aussage über eine zeitliche Abfolge lässt das Querschnittsdesign dieser Studie nicht zu. Das Evidenzlevel lässt sich folglich nicht mit Fall-Kontroll-Studien oder randomisierten kontrollierten Untersuchungen vergleichen und es ist folglich keine kausale Interpretation der Ergebnisse möglich.

Eine weitere Einschränkung dieser Studie besteht darin, dass die Diagnose Rhinokonjunktivitis allergica bzw. Asthma bronchiale unter ausschließlicher Verwendung von Eltern- und Kinderberichten bewertet wurde, was zu einer Über- oder Unterschätzung der Diagnose führen kann. Dieser Umstand gilt ebenso für den Nachweis der Lebensqualität. Die Tatsache, dass die Diagnose nicht von Ärzten überprüft wurde, ist ein Mangel und schränkt die Interpretation unserer Ergebnisse deutlich ein. Somit kann es zu falschen Spezifizierungen der Art von psychischen Prozessen führen. Darüber hinaus sind unsere Ergebnisse nicht repräsentativ für die deutsche Bevölkerung, da die Studienteilnehmer/innen aus den östlichen Teilen Deutschlands überrepräsentiert sind und kein Gewichtungsfaktor in unsere Analysen einbezogen wurde. Weitere Forschung zur psychischen Gesundheit sollte auf einer ebenso großen Stichprobe, wie in der vorliegenden Auswertung, beruhen und sollte eine Entwicklungsperspektive, wenn möglich in einem Längsschnittdesign, beinhalten. Darüber hinaus sollten Multi-Informanten-Fragebögen für kindliches Verhalten für psychologische Prozesse mit Aktigraphie kombiniert werden.

Weitere Stärken der Studie bestehen darin, dass sie eine große für die deutsche Bevölkerung repräsentative pädiatrische Kohorte untersucht mit einer vordefinierten Zufallsauswahl der Teilnehmer/innen. Die klinischen Interviews und Untersuchungen wurden von geschulten Ärzten durchgeführt und die Laborparameter wurden unter hoch standardisierten Voraussetzungen von Personal gemessen, das für die Identität der Studienteilnehmer/innen blind war. Darüber hinaus ergaben sich für zwei verschiedene Klassifizierungsschemata ähnliche Ergebnisse. In der KiGGS-Studie wurden erstmals bundesweit repräsentative Daten zu den allergischen Erkrankungen, wie die Rhinokonjunktivitis bei Kindern und Jugendlichen in allen Altersgruppen, erhoben (RKI, Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung 2008). Nach dem Symposium zur Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in

Deutschland leiden 16,7% aller Kinder und Jugendlichen aktuell unter einer allergischen Erkrankung (17.641 Kinder = Stichprobengröße: 8656 Mädchen und 8985 Jungen) (Kurth 2006). Unter den 0 bis 17-Jährigen wurde Asthma bronchiale laut Eltern bei 6,3% schon einmal durch einen Arzt oder eine Ärztin diagnostiziert (Schmitz et al. 2014). Rhinokonjunktivitis wurde bei 10,7% aller Probanden/innen schon einmal festgestellt. Aktuell davon betroffen sind 8,9%, davon mehr Jungen als Mädchen (Schlaud 2007). Die Häufigkeit der erkrankten Kinder und Jugendlichen steigt mit zunehmendem Alter und Bildungsstand und führt bei 7,3% der Betroffenen im Schulalter (7 bis 17 Jahre) auch zu Fehlzeiten in der Schule, im Durchschnitt zu vier Tagen in den 12 Monaten vor der Befragung (Bundesministerium für gesundheitliche Aufklärung 2008) (Chagas et al. 2012).

Auf Grund der Querschnittsanalyse konnte nicht abschließend geklärt werden, ob Vitamin D eine primäre Ursache für hämatologische Veränderungen ist. Insbesondere sind die Korrelationskoeffizienten und die Effektgrößen sehr klein, aber die große Stichprobenpopulation lässt auch schwache Assoziationen zu, die für das Verständnis des Zusammenhangs zwischen allergischen Erkrankungen und erhöhten Vitamin-D-Werten und Blutparametern wichtig sein könnten. Durch diesen Umstand lassen sich ebenfalls schwache Zusammenhänge für das Verständnis der physiologischen Assoziation zwischen Wohlbefinden und Vitamin D aufdecken. Außerdem wurden die Modelle, die in der Literatur nachweislich Einfluss auf die Lebensqualität sowie die Vitamin-D-Konzentration haben, an eine Reihe von Confoundern adjustiert. Und auch unter dem Einfluss der Confounder waren die meisten Ergebnisse in sich konsistent und teils hochsignifikant.

Als eine weitere Einschränkung muss auch erwähnt werden, dass es nicht möglich war, Daten zur medikamentösen Behandlung der Teilnehmer/innen mit einzubeziehen. Eine Ausnahme stellte die systemische Kortisontherapie dar. Die Aufteilung der Kohorten in solche mit und ohne Kortisontherapie ermöglicht eine Auswertung der Ergebnisse unabhängig von einer möglichen Medikation. Damit sollten pharmakologische Effekte einer Glukokortikoidtherapie auf den Zusammenhang von Vitamin-D-Wert und Lebensqualität berücksichtigt werden, doch lassen sich Wechselwirkungen zwischen dem Vitamin-D-Gehalt im Serum und steroidbasierten Medikamenten nicht ausschließen. Ebenso wurde wie oben beschrieben aus Datenschutzgründen der Untersuchungszeitpunkt nicht angegeben; somit steht dieser im Public-Use-File auch nicht zur Verfügung.

Zusammenfassend bestätigen die Daten aus der bevölkerungsbasierten, bundesweiten und repräsentativen KiGGS-Studie, dass bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 11 bis 17 Jahren die Diagnose einer symptomatischen, allergischen Rhinokonjunktivitis mit höheren Vitamin-D-Werten in multivariater Berechnung assoziiert ist.

5 Zusammenfassung

Zahlreiche Studien haben Zusammenhänge zwischen der Serumkonzentration von 25-Hydroxyvitamin D und Parametern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Erythropoese und des Krebsrisikos untersucht. Das Ziel der vorliegenden Post-hoc-Auswertung aus der repräsentativen, bundesweiten KiGGS-Studie war es, im Serum gemessene Vitamin-D-Konzentrationen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 11 bis 17 Jahren mit allergischer Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale zu erfassen. Hierfür lagen Daten aus einer Stichprobe von insgesamt 7.697 Teilnehmer/innen der KiGGS-Studie ohne bzw. mit der Diagnose einer allergischen Rhinokonjunktivitis oder eines Asthma bronchiale vor. Für diese Auswertung verwendet wurden Angaben zur Medikation mit Glukokortikoiden, zum körperlichen und psychischen Wohlbefinden sowie zu Verhaltensauffälligkeiten. Die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Messung erfolgte mithilfe des automatisierten LIAISON Lumineszenz-Immunoassays (DiaSorin). Verhaltensauffälligkeiten wurden anhand der deutschsprachigen Version des *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ) erhoben und der gut validierte KINDL-R-Fragebogen diente der Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wobei von beiden Fragebögen sowohl Einschätzungen aus der Eigen- als auch aus der Elternperspektive vorlagen. Die statistischen Analysen wurde mithilfe des SPSS-Programms unter Verwendung eines Gewichtungsfaktors für die Vitamin-D-Bestimmung berechnet.

Eine Serie von logistischen Regressionsmodelle adjustiert auf Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index und sozioökonomischem Status sowie einzelnen hämatologischen Parametern zeigte bei den Kindern und Jugendlichen zwischen 11 und 17 Jahren signifikante Assoziationen zwischen dem Serum-Vitamin-D-Spiegel und dem Vorliegen einer allergischer Rhinokonjunktivitis. Zusätzlich ergaben sich in dieser Studie eine signifikante positive Korrelation zwischen den Serum-Vitamin-D-Werten und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. eine inverse Assoziation mit Verhaltensauffälligkeiten. Dieser Zusammenhänge sollten durch weitere epidemiologische Untersuchungen überprüft werden, auch um die gegebenenfalls zugrundeliegenden psychophysiologischen Mechanismen zu klären.

6 Literaturverzeichnis

Ashwell M, Stone EM, Stolte H, Cashman KD, Macdonald H, Lanham-New S, Hiom S, Webb A, Fraser D (2010): UK Food Standards Agency Workshop Report: an investigation of the relative contributions of diet and sunlight to vitamin D status. *Br J Nutr* 104, 603–11

Ataie-Jafari A, Qorbani M, Heshmat R, Ardalan G, Motlagh ME, Asayesh H, Arzaghi SM, Tajadini MH, Nejatnamini S, Poursafa P, Kelishadi R (2015): The association of vitamin D deficiency with psychiatric distress and violence behaviors in Iranian adolescents: the CASPIAN-III study. *J Diabetes Metab Disord* 14, 62

Bai YJ, Dai RJ (2018): Serum levels of vitamin A and 25-hydroxyvitamin D3 (25OHD3) as reflectors of pulmonary function and quality of life (QOL) in children with stable asthma: A case-control study. *Medicine (Baltimore)* 97, e9830

Baiardini I, Pasquali M, Giardini A, Specchia C, Passalacqua G, Venturi S, Braidò F, Bonini S, Majani G, Canonica GW (2003): Rhinasthma: a new specific QoL questionnaire for patients with rhinitis and asthma. *Allergy* 58, 289–94

Beasley R, Keil U, von Mutius E, Pearce N (1998): Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 25, 1225–32

Bener A, Ehlhaye MS, Tulic MK, Hamid Q (2012): Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol* 157, 168–75

Bergmann KE, Bergmann RL, Richter R, Henrich W, Wiechert A (2015): Vitamin-D-Mangel bei Kindern- und Jugendlichen in Deutschland. Beziehungen zu körperlicher, seelischer und sozialer Gesundheit (Teil 2). *Monatsschr Kinderheilkd* 163, 1020–9

Biggs L, Yu C, Fedoric B, Lopez AF, Galli SJ, Grimbaldston MA (2010): Evidence that vitamin D(3) promotes mast cell-dependent reduction of chronic UVB-induced skin pathology in mice. *J Exp Med* 15, 455–63

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, Dick W, Willett WC, Egli A (2016a): Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 176,175–83

Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B (2016b): Estimating vitamin D status and the choice of supplementation dose-reply. *JAMA Intern Med* 176, 865–6

Bischoff-Ferrari HA (2019): Vitamin D im Alter: Ist der Hype definitiv vorüber? [Vitamin D supplementation in older adults: is the hype definitely over?]. *Dtsch Med Wochenschr* 144, 1018–21

Bousquet J, van Cauwenberge P, Aït Khaled N, Bachert C, Baena-Cagnani CE, Bouchard J, Bunnag C, Canonica GW, Carlsen KH, Chen YZ et al. (2006): Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). *Allergy* 61,1086–96

Bose S, Breyse PN, McCormack MC, Hansel NN, Rusher RR, Matsui E, Peng R, Curtin-Brosnan J, Diette GB (2013): Outdoor exposure and vitamin D levels in urban children with asthma. *Nutr J* 12, 81

Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C (2014): Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* CD007470.

Bukhari AF, Felemban MJ, Alem H (2020): The association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and patients with allergic rhinitis. *Cureus* 12, e9762

Celedón JC, Palmer LJ, Weiss ST, Wang B, Fang Z, Xu X (2001): Asthma, rhinitis, and skin test reactivity to aeroallergens in families of asthmatic subjects in Anqing, China. *Am J Respir Crit Care Med* 163, 1108–12

Chagas CE, Borges MC, Martini LA, Rogero MM (2012): Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients* 4, 52–67

Chida Y, Hamer M, Steptoe A (2008): A bidirectional relationship between psychosocial factors and atopic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 70, 102–16

Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF (1982): Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet* 1, 74–6

Cruz AA, Popov T, Pawankar R, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J, Ohta K, Price D, Bousquet J (2007): ARIA Initiative Scientific Committee. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy* 62, 1–41

Das G, Crocombe S, McGrath M, Berry JL, Mughal MZ (2006): Hypovitaminosis D among healthy adolescent girls attending an inner city school. *Arch Dis Child* 91, 569–72

Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R (2005): Estimations of optimal vitamin D status. *Osteoporos* 16, 713–6

DeLuca HF (2004): Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 80, 1689–1696

Demetriou ET, Travison TG, Holick MF (2012): Treatment with 50,000 IU vitamin D₂ every other week and effect on serum 25-hydroxyvitamin D₂, 25-hydroxyvitamin D₃, and total 25-hydroxyvitamin D in a clinical setting. *Endocr Pract* 18, 399-402

Dortschy R, Schaffest Rosario A, Dr. Scheidet- Nave C, Dr. Tierfellen W, Thamm M, Gutsche J, Dr Markert A (2009): Bevölkerungsbezogene Verteilungswerte ausgewählter Laborparameter aus der Studie zur Gesundheit v Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS), Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 10

Doudin A, Becker A, Rothenberger A, Meyer T (2018). Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and red blood cell indices in German adolescents. *Eur J Pediatr* 177, 583–91

Ecemis GC, Atmaca A (2013): Quality of life is impaired not only in vitamin D deficient but also in vitamin D-insufficient pre-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 36, 622–7

Ellert U, Brettschneider AK, Ravens-Sieberer U (2014): Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse der KiGGS-

Studie - Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1) [Health-related quality of life in children and adolescents in Germany: results of the KiGGS study: first follow-up (KiGGS Wave 1)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 57, 798–806

Ellert U, Ravens-Sieberer U, Erhart M, Kurth BM (2011): Determinants of agreement between self-reported and parent-assessed quality of life for children in Germany—results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). Health Qual Life Outcomes 23, 102

Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinci A, Demir E, Bödeker RH, Mann M, Bretzel RG, Stracke H, Holick MF (2006): High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. Osteoporos Int 17, 1133–40

Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Nevalainen J, Veijola R, Pekkanen J, Ilonen J, Simell O, Knip M, Virtanen SM (2009): Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. Clin Exp Allergy 39, 875–82

Felder-Puig R, Topf R, Maderthaner R, Gadner H, Formann A.K. (2009): Konzept der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ in der Pädiatrie. Nutzen für die Gesundheitsfürsorge, -forschung und -planung? Monatsschr Kinderheilk 157, 675–82

Fuleihan Gel-H, Bouillon R, Clarke B, Chakhtoura M, Cooper C, McClung M, Singh RJ (2015): Serum 25-hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range. J Bone Miner Res 30, 1119–33

Gaietto K, Han YY, Forno E, Bacharier LB, Phipatanakul W, Guilbert TW, Cabana MD, Ross K, Blatter J, Acosta-Pérez E, Miller GE, de la Hoz RE, Rosser FJ, Durrani S, Canino G, Wisniewski SR, Celedón JC (2021): Violence-related distress and lung function in two longitudinal studies of youth. Eur Respir J 29, 2102329

Goodman R (1997): The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. J Child Psychol Psychiatry 38, 581–6

- Goodman R, Meltzer H, Bailey V (1998): The Strengths and Difficulties Questionnaire: a pilot study on the validity of the self-report version. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 7, 125–30
- Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A, Cox JE (2008): Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 2716–21
- Han YY, Forno E, Bacharier LB, Phipatanakul W, Guilbert TW, Cabana MD, Ross K, Blatter J, Rosser FJ, Durrani S, Luther J, Wisniewski SR, Celedón JC (2021): Vitamin D supplementation, lung function and asthma control in children with asthma and low vitamin D levels. *Eur Respir J* 58, 2100989
- Hart GR, Furniss JL, Laurie D, Durham SK (2006): Measurement of vitamin D status: background, clinical use, and methodologies. *Clin Lab* 52, 335–43
- Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R (2007): Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 85, 6–18
- Heine G, Anton K, Henz BM, Worm M (2002): $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ inhibits anti-CD40 plus IL-4-mediated IgE production *in vitro*. *Eur J Immunol* 32, 3395–404
- Hoffmann MR, Senior PA, Mager DR (2015): Vitamin D supplementation and health-related quality of life: a systematic review of the literature. *J Acad Nutr Diet* 115, 406–18
- Holick MF, Chen TC (2008): Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 87, 1080–6
- Holick MF (2009): Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 19, 73–8
- Hölling H, Kamtsiuris P, Lange M, Thierfelder W, Thamm M, Schlack R (2007a): Der Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS): Studienmanagement und Durchführung der Feldarbeit [The German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS): study management and conduct of fieldwork]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 557–66

Hölling H, Erhart M, Ravens-Sieberer U, Schlack R (2007b): Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen. Erste Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) [Behavioural problems in children and adolescents. First results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 50, 784–93

Hölling H, Schlack R, Kamtsiuris P, Butschalowsky H, Schlaud M, Kurth BM (2012): Die KiGGS-Studie. Bundesweit repräsentative Längs- und Querschnittstudie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen im Rahmen des Gesundheitsmonitorings am Robert Koch-Institut [The KiGGS study. Nationwide representative longitudinal and cross-sectional study on the health of children and adolescents within the framework of health monitoring at the Robert Koch Institute]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 55, 836–42

Hollams EM, Hart PH, Holt BJ, Serralha M, Parsons F, de Klerk NH, Zhang G, Sly PD, Holt PG (2011): Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children: a longitudinal cohort study. Eur Respir J. 38, 1320–7

Houghton LA, Vieth R (2006): The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. Am J Clin Nutr 84, 694–7

Huang W, Shah S, Long Q, Crankshaw AK, Tangpricha V (2013): Improvement of pain, sleep, and quality of life in chronic pain patients with vitamin D supplementation. Clin J Pain 29, 341–7

Janahi IA, Bener A, Bush A (2006): Prevalence of asthma among Qatari schoolchildren: International study of asthma and allergies in childhood, Qatar. Pediatr Pulmonol 41, 80–6

Jöckel KH, Babitsch B, Bellach BM (1998): Messung und Quantifizierung soziodemographischer Merkmale in epidemiologischen Studien. RKI-Schriften MMV Medizin Verlag, München

Johal M, Levin A (2009) Vitamin D and parathyroid hormone in general populations: understandings in 2009 and applications to chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 4, 1508–14

Joudi M, Farid Hosseini R, Khoshkhui M, Salehi M, Kouzegaran S, Ahoon M, Jabbari Azad F (2019): Effects of serum vitamin D and efficacy of subcutaneous immunotherapy in adult patients with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 11, 885–93

Kamtsiuris P, Lange M, Schaffrath Rosario A (2007): Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS): Stichprobendesign, Response und Nonresponse-Analyse [The German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS): sample design, response and nonresponse analysis]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 547–56

Kurth BM, Bergmann KE, Hölling H, Kahl K, Kamtsiuris P, Thefeld W (2002): Das bundesweite Kinder- und Jugendgesundheitsurvey. Das Grundrezept. *Gesundheitsschutz* 64, 3–11

Kurth BM (2006): Symposium zur Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland [Symposium: Study on health of children and adolescents in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 49, 1050–8

Kurth BM (2007): Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS): Ein Überblick über Planung, Durchführung und Ergebnisse unter Berücksichtigung von Aspekten eines Qualitätsmanagements [The German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS): an overview of its planning, implementation and results taking into account aspects of quality management]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 533–46

Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller, JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen HU, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J (2001): Perzentile für den Body-Mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 149, 807–18

Lampert T, Schenk L, Stolzenberg H (2002): Konzeptualisierung und Operationalisierung sozialer Ungleichheit im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey. *Gesundheitswesen* 64, 48–52

Lan N, Luo G, Yang X, Cheng Y, Zhang Y, Wang X, Wang X, Xie T, Li G, Liu Z, Zhong N (2014): 25-Hydroxyvitamin D3-deficiency enhances oxidative stress and corticosteroid resistance in severe asthma exacerbation. *PLoS One* 9, 111599

Lange M, Kamtsiuris P, Lange C, Schaffrath Rosario A, Stolzenberg H, Lampert T (2007): Messung soziodemographischer Merkmale im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) und ihre Bedeutung am Beispiel der Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands [Sociodemographic characteristics in the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS) - operationalisation and public health significance, taking as an example the assessment of general state of health]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 578–89

Langen U (2012): Sensibilisierungsstatus bei Kindern und Jugendlichen mit Heuschnupfen und anderen atopischen Erkrankungen. Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) [Classification of specific IgE antibodies in children with hay fever and other atopic diseases in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55, 318–28

Le Goaziou MF, Kellou N, Flori M, Perdrix C, Dupraz C, Bodier E, Souweine G (2014): Vitamin D supplementation for diffuse musculoskeletal pain: results of a before-and-after study. *Eur J Gen Pract* 20, 3–9

Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F (2000): Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 162, 1391–6

Litonjua AA, Weiss ST (2007): Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol* 120, 1031–5

Maalouf J, Nabulsi M, Vieth R, Kimball S, El-Rassi R, Mahfoud Z, El-Hajj Fuleihan G (2008): Short- and long-term safety of weekly high-dose vitamin D3 supplementation in school children. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 2693–701

Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A (2013); ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 41, 73–85

Martinez FD (2008): Trends in asthma prevalence, admission rates, and asthma deaths. *Respir Care* 53, 561–5

Michaëlsson K, Baron JA, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Sundström J, Berglund L, Arnlöv J, Hellman P, Blomhoff R, Wolk A, Garmo H, Holmberg L, Melhus H (2010): Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 92, 841–8

Montnémary P, Svensson C, Adelroth E, Löfdahl CG, Andersson M, Greiff L, Persson CG (2001): Prevalence of nasal symptoms and their relation to self-reported asthma and chronic bronchitis/emphysema. *Eur Respir J* 17, 596–603

Motsinger S, Lazovich D, MacLehose RF, Torkelson CJ, Robien K (2012): Vitamin D intake and mental health-related quality of life in older women: the Iowa Women's Health Study. *Maturitas* 71, 267–73

Neuhauser H, Schienkiewitz A, Schaffrath-Rosario A, Dortschy R, Kurth BM (2013): Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS), 2. erweiterte Auflage, Berlin

Obradovic D, Gronemeyer H, Lutz B, Rein T (2006): Cross-talk of vitamin D and glucocorticoids in hippocampal cells. *J Neurochem* 96, 500–9

van Oeffelen AA, Bekkers MB, Smit HA, Kerkhof M, Koppelman GH, Haveman-Nies A, Van Der AD, Jansen EH, Wijga AH (2011): Serum micronutrient concentrations and childhood asthma: the PIAMA birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 22, 784–93

Osunkwo I, Ziegler TR, Alvarez J, McCracken C, Cherry K, Osunkwo CE, Ofori-Acquah SF, Ghosh S, Ogunbobode A, Rhodes J, Eckman JR, Dampier C, Tangpri-

cha V (2012): High dose vitamin D therapy for chronic pain in children and adolescents with sickle cell disease: results of a randomized double blind pilot study. *Br J Haematol* 159, 211–5

Patten SB, Williams JV, Love EJ (1996): Self-reported depressive symptoms following treatment with corticosteroids and sedative-hypnotics. *Int J Psychiatry Med* 26, 15–24

Passalacqua G, Bousquet PJ, Carlsen KH, Kemp J, Lockey RF, Niggemann B, Pawankar R, Price D, Bousquet J (2006): ARIA update: I-Systematic review of complementary and alternative medicine for rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 117, 1054–62

Pinto JM, Schneider J, Perez R, DeTineo M, Baroody FM, Naclerio RM (2008): Serum 25-hydroxyvitamin D levels are lower in urban African American subjects with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 122, 415–7

Rajabbik MH, Lotfi T, Alkhaled L, Fares M, El-Hajj Fuleihan G, Mroueh S, Akl EA (2014): Association between low vitamin D levels and the diagnosis of asthma in children: a systematic review of cohort studies. *Allergy Asthma Clin Immunol* 10, 31

Rajanandh MG, Nageswari AD, Prathiksha G (2015): Effectiveness of vitamin D3 in severe persistent asthmatic patients: a double blind, randomized, clinical study. *J Pharmacol Pharmacother* 6, 142–6

Ravens-Sieberer U, Bullinger M (2000): KINDL-R: Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen.

Ravens-Sieberer U, Ellert U, Erhart M (2007): Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Eine Normstichprobe für Deutschland aus dem Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KIGGS) [Health-related quality of life of children and adolescents in Germany. Norm data from the German Health Interview and Examination Survey (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 810–8

Reinehr T, Schnabel D, Wabitsch M, Bechtold-Dalla Pozza S, Bühner C, Heidtmann B, Jochum F, Kauth T, Körner A, Mihatsch W, Prell C, Rudloff S, Tittel B, Woelfle J, Zimmer KP, Koletzko B (2019): Vitamin D supplementation after the second year of

life: joint position of the Committee on Nutrition, German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ e.V.), and the German Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (DGKED e.V.). *Mol Cell Pediatr* 6, 3

Rüdiger V, Bleckwenn M (2015): Sinnvoller Umgang mit dem Thema Vitamin D im ärztlichen Alltag. *Z Allg Med* 91, 275–9

Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA Jr, Mallet E, Fanos M, Shaw NJ, Holick MF (2015): Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr* 174, 565–76

Sakalli H, Arslan D, Yucel AE (2012): The effect of oral and parenteral vitamin D supplementation in the elderly: a prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Rheumatol Int* 32, 2279–83

Salo PM, Calatroni A, Gergen PJ, Hoppin JA, Sever ML, Jaramillo R, Arbes SJ Jr, Zeldin DC (2011): Allergy-related outcomes in relation to serum IgE: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 127, 1226–35

Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W (2007): Allergische Erkrankungen. Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) [Allergic diseases. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 701–10

Schmidt S, Thyen U (2008): Was sind chronisch kranke Kinder? [How to define chronically ill children]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 51, 585–91

Schmitz R, Thamm M, Ellert U, Kalcklösch M, Schlaud M (2014): KiGGS Study Group. Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse der KiGGS-Studie - Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1) [Prevalence of common allergies in children and adolescents in Germany: results of the KiGGS study: first follow-up (KiGGS Wave 1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 57, 771–8

Serebrisky D, Wiznia A (2019): Pediatric asthma: a global epidemic. *Ann Glob Health* 85, 6

Shamssain MH, Shamsian N (2001): Prevalence and severity of asthma, rhinitis, and atopic eczema in 13- to 14-year-old schoolchildren from the northeast of England. *Ann Allergy Asthma Immunol* 86, 428–32

Shin YH, Ha EK, Kim JH, Yon DK, Lee SW, Sim HJ, Sung M, Jee HM, Han MY (2021): Serum vitamin D level is associated with smell dysfunction independently of aeroallergen sensitization, nasal obstruction, and the presence of allergic rhinitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 32, 116–23

Stellinga-Boelen AA, Wiegersma PA, Storm H, Bijleveld CM, Verkade HJ (2007): Vitamin D levels in children of asylum seekers in the Netherlands in relation to season and dietary intake. *Eur J Pediatr* 166, 201–6

Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE (2007): Körpermasse bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS) [Body measurements of children and adolescents in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 659–69

Taher YA, van Esch BC, Hofman GA, Henricks PA, van Oosterhout AJ (2008): 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ potentiates the beneficial effects of allergen immunotherapy in a mouse model of allergic asthma: role for IL-10 and TGF- β . *J Immunol* 180, 5211–21

Tamasauskiene L, Golubickaite I, Ugenskiene R, Sjakste N, Paramonova N, Wu LS, Wang LS, Sitkauskiene B (2021): Vitamin D receptor gene polymorphisms in atopy. *Immun Inflamm Dis* 9, 1153–9

Thierfelder W, Dortschy R, Hintzpeter B, Kahl H, Scheidt-Nave C (2007): Biochemische Messparameter im Kinder- und Jugendgesundheits survey (KiGGS) [Biochemical measures in the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50, 757–70

- Tareke AA, Hadgu AA, Ayana AM, Zerfu TA (2020): Prenatal vitamin D supplementation and child respiratory health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World Allergy Organ J* 13, 100486
- Tepper S, Dabush Y, Shahar DR, Endevelt R, Geva D, Ish-Shalom S (2016): Vitamin D status and quality of life in healthy male high-tech employees. *Nutrients* 8, 366
- Tolppanen AM, Sayers A, Granell R, Fraser WD, Henderson J, Lawlor DA (2013): Prospective association of 25-hydroxyvitamin D3 and D2 with childhood lung function, asthma, wheezing, and flexural dermatitis. *Epidemiology* 24, 310–9
- Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, Chope G, Hyppönen E, Berry J, Vieth R, Lanham-New S (2012): Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 95, 1357–64
- van Cleave J, Gortmaker SL, Perrin JM (2010): Dynamics of obesity and chronic health conditions among children and youth. *JAMA* 303, 623–30
- Wabitsch M, Koletzko B, Moß A (2011): Vitamin-D-Versorgung im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 159, 766–74
- Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, Harris J, Sheikh A (2007): Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 120, 381–7
- Wheatley LM, Togias A (2015): Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 372, 456–63.
- Winkler J, Stolzenberg H (1999): Der Sozialschichtindex im Bundesgesundheitsurvey. *Gesundheitswesen* 61 (Sonderheft 2), 178–83
- Yenigun A, Dadaci Z, Oncel M (2015): Plasma vitamin D levels of patients with allergic rhino-conjunctivitis with positive skin prick test. *Am J Rhinol Allergy* 29, 46–9

Yin K, Agrawal DK (2014): Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res* 7, 69–87

Yip KH, Kolesnikoff N, Yu C, Hauschild N, Taing H, Biggs L, Goltzman D, Gregory PA, Anderson PH, Samuel MS, Galli SJ, Lopez AF, Grimbaldston MA (2014): Mechanisms of vitamin D₃ metabolite repression of IgE-dependent mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 133, 1356–64

Yonekura S, Okamoto Y, Horiguchi S, Sakurai D, Chazono H, Hanazawa T, Okawa T, Aoki S, Konno A (2012): Effects of aging on the natural history of seasonal allergic rhinitis in middle-aged subjects in South Chiba, Japan. *Int Arch Allergy Immunol* 157, 73–80

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. mult. Thomas Meyer für die zahlreichen Stunden an Kritik und Anregungen. Auch möchte ich mich für geduldiges Zuhören und motivierende Worte zum Bearbeiten der gemeinsamen Dissertation bedanken.

Ein großer Dank gilt auch meinen Eltern Elisabeth und Knut Ohse für die Ermöglichung des Medizinstudiums.

Überdies möchte ich mich bei meinem Mann Malte Sebastian Struckmeyer für den Rückhalt und das Ermutigen zum Schreiben dieser Dissertation bedanken.