

Ergebnisbericht

AABEL:

„Atemwegserkrankungen und Allergien bei Einschulungskindern in einer ländlichen Region“

**Teilprojekt B des Untersuchungsprogramms
„Gesundheitliche Bewertung von Bioaerosolen
aus der Intensivtierhaltung“**



**Niedersächsisches
Landesgesundheitsamt**

„Atemwegserkrankungen und Allergien
bei Einschulungskindern in einer ländlichen Region“

Ergebnisbericht

Gekürzte Version des Endberichtes vom Januar 2004

Dezember 2004

Herausgeber:
Niedersächsisches Landesgesundheitsamt
Roesebeckstr. 4 – 6
30449 Hannover

Bearbeitung des Endberichtes:
Michael Hoopmann,
Dr. Oliver Hehl,
Dr. Friederike Neisel (bis Mai 2003).

Projektdurchführung in Kooperation mit:
Prof. Dr. T. Werfel, Hautklinik der Medizinischen Hochschule Hannover, und
den Gesundheitsämtern der Landkreise Cloppenburg, Emsland, Oldenburg und Vechta,
namentlich Drs. Bittscheidt, Blömer, Götze, Köhler, Peiler, Peters und Stoßberg.

Berichtserstellung unter Mitarbeit von:
S. Heidrich

Zusammenfassung

Während arbeitsmedizinisch bekannt ist, dass die in Intensivtierstallungen auftretenden Bioaerosole, wie luftgetragene Keime, Pilze, Stäube oder Endotoxine, zu Atemwegs- und allergischen Erkrankungen bei den Arbeitern führen können, ist trotz anhaltender Diskussionen wenig über gesundheitliche Auswirkungen auf die Nachbarschaft bekannt. Im AABEL-Projekt ist untersucht worden, ob in der Nachbarschaft von Tierställen bei Kindern vermehrt Atemwegserkrankungen oder Atopien auftreten.

In 2001 wurden in vier aneinander grenzenden Landkreisen des Regierungsbezirks Weser-Ems Eltern der Einschulungskinder zu entsprechenden Beschwerden und Erkrankungen ihrer Kinder, zu ihrem Wohnumfeld sowie zu individuellen Risiken befragt. Die Befragung stützte sich im Wesentlichen auf auch international etablierte Fragebögen der ISAAC Studien. [ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood]. Ergänzend wurden die Kinder im Rahmen der Schuleingangsuntersuchung standardisiert auf sichtbare Zeichen eines Beugeekzems untersucht. Zusätzlich wurde im Landkreis Cloppenburg Kapillarblut der Kinder analysiert, um anhand des spezifischen IgE eine Aussage zur Sensibilisierung der Kinder gegenüber Inhalationsallergenen zu erhalten.

Die „Exposition“, d.h. die Aussetzung, gegenüber Bioaerosolen aus Ställen wurde individuell auf Basis von Ausbreitungsrechnungen bestimmt. Dabei werden jährliche Durchschnittswerte einzelner Bioaerosole (i.e. Endotoxin, Pilzkonzentration, Gesamtkeimkonzentration und Gesamtstaub) geschätzt.

Es liegen 7943 Fragebögen (> 85% Rücklauf) sowie 5136 Haut- und 1552 SX1-Befunde vor. Bei rund 88% der Kinder stammt mindestens eines der Elternteile aus Deutschland. Daneben liegt – vor allem in Cloppenburg – ein relativ hoher Anteil von Spätaussiedlerkindern vor, deren Eltern aus der ehemaligen Sowjetunion stammen.

Es zeigen sich deutliche herkunftsbezogene Unterschiede vor allem bei den Symptomangaben: So wird die Frage nach „Giemen innerhalb der letzten 12 Monate“ bei Kindern deutscher Eltern mit 14,8% deutlich häufiger bejaht (türkische Eltern 8,3%, russische Eltern 6,9% oder kasachische Eltern 6,8%). Bei fast allen erfragten Symptomen zeigen sich geschlechtsspezifische Unterschiede. Jungen haben häufiger respiratorische bzw. asthmabezogene Symptome, rhinitische Beschwerden sowie Allergien. Mädchen weisen nur bei den neurodermitischen Fragestellungen höhere Raten auf.

Die Häufigkeiten [„Prävalenzen“] der Symptome liegen im Bereich anderer Studien: Die asthmabezogenen Symptome erscheinen zwar im Vergleich zu den deutschsprachigen ISAAC-Erhebungen aus den Jahren 1995/96 recht häufig zu sein, doch sind bei einer ähnlichen Studie im Landkreis Heinsberg, Nordrhein-Westfalen, noch höhere Zahlen ermittelt wurden. („Giemen innerhalb der letzten 12 Monate“: ISAAC-Studien: 7,9% - 9,2%; Heinsberg: 18,1%). Die Häufigkeiten sichtbarer Beugeekzeme oder einer positiven Sensibilisierung gegenüber Inhalationsallergenen betragen 5,5% bzw. 16,7%.

Von den insgesamt rund 8000 Fragebögen können für die Hauptfragestellung zum Zusammenhang zwischen der nachbarschaftlichen Nähe zu Ställen und der Häufigkeit gesundheitlicher Beeinträchtigungen nicht alle verwendet werden. Dafür wurden nur die Fragebögen von Kindern mit mindestens einem deutschen Elternteil, die seit mindestens zwei Jahren an dem aktuellen Wohnort leben, berücksichtigt (n = 6060). In rund zwei Dritteln der Fälle konnte aufgrund vorliegender Tierstalldaten die „objektive“ Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Ställen geschätzt werden. Damit liegt als ein zentrales internes Studienergebnis die flächendeckende Ermittlung eben der jahresdurchschnittlichen Exposition der Kinder in der Region gegenüber Bioaerosolen aus Ställen vor, während vor der Studie

keine verlässlichen Zahlen dazu vorlagen. In den restlichen Fällen liegen nur Eigenangaben zu benachbarten Großställen vor.

Bei allen Unschärfen, die durch die Erfassung der Zielkriterien, die Expositionsbestimmung und den querschnittlichen Ansatz methodisch unvermeidlich sind, können für die betrachteten Zielerkrankungen keine Hinweise auf eine Risikoerhöhung bei normal empfindlichen Kindern gefunden werden. Allerdings zeigen sich bei besonders empfindlichen Kindern durchaus Tendenzen, die statistisch als grenzwertig signifikant einzustufen sind und einer weiteren Klärung bedürfen.

Bei Kindern atopischer Eltern ist durchgängig bei den asthmatischen Symptomen, inklusive der jemals gestellten ärztlichen Diagnose Asthma sowie der asthmabezogenen Medikation, eine Prävalenzerhöhung mit steigender Exposition zu erkennen. Diese Prävalenzerhöhung ist bei Kindern nicht-atopischer Eltern trotz höherer Fallzahl nicht zu beobachten. Ebenso wenig ist eine verstärkte Asthmasymptomatik bei asthmatischen Kindern selbst, etwa in Form vermehrter Asthmaanfälle in der Nachbarschaft von Tierstallungen zu beobachten. Auf der anderen Seite kann auch ein negativer Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Ställen und der Wahrscheinlichkeit einer Sensibilisierung gegenüber Inhalationsallergenen aufgezeigt werden. Dieser „protektive“ Effekt, der speziell dem Endotoxin zugeschrieben wird, stimmt mit in anderen Studien gefundenen Effekten zur Sensibilisierung überein.

Außerhalb der Hauptfragestellung zeigen sich auch aus anderen Studien bekannte Zusammenhänge zwischen Symptomen und neben der Exposition miterfassten Einflussfaktoren. So finden sich deutliche Hinweise, dass Feuchte beziehungsweise Schimmel im Schlafzimmer des Kindes ein umweltbezogener Risikofaktor ist. Dies könnte ein Indiz dafür sein, dass im Allgemeinen die Innenluft für das Entstehen von Atemwegserkrankungen und Allergien bei familiär nicht vorbelasteten Kindern eine bedeutendere Rolle spielt als die Außenluft.

Zusammengefasst ergeben sich somit schwache Zusammenhänge zwischen einigen Symptomen und der Exposition. Mit dieser Aussage zu wahrscheinlich eher geringen bevölkerungsbezogenen gesundheitlichen Auswirkungen ist allerdings nicht verbunden, dass

- bei irgendeinem einzelnen asthmatischem Kind in Stallnähe kein Asthmaanfall provoziert werden kann,
- nicht in den Ställen selbst Konzentrationen an Bioaerosolen herrschen, die in ihrer Höhe Arbeitserkrankungen hervorrufen können, oder
- die Geruchsbelastung durch die Ställe und der damit verbundene Verlust der nachbarschaftlichen Lebensqualität nicht relevant sein könnte.

Mit dem Projekt sind Vorarbeiten für ähnliche Studien durchgeführt worden: zum einen, was den Grad der grundsätzlichen Aussetzung der Nachbarschaft mit Bioaerosolen angeht und zum anderen, was spezifischere Hypothesen zu einem möglichen Zusammenhang anbelangt, die in alternativen Studien aufgegriffen werden könnten.

Gliederung

Zusammenfassung.....	iii
Gliederung.....	v
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologischer Forschungshintergrund.....	1
1.2 Zielerkrankungen und -symptome.....	1
1.3 Risikofaktoren für respiratorische und atopische Erkrankungen.....	2
1.3.1 Atopische Erkrankungen der Eltern.....	3
1.3.2 Stillen und Soziale Schicht.....	3
1.3.3 Kontakt mit anderen Kindern – ältere Geschwister.....	4
1.3.4 Passivrauchen.....	4
1.3.5 Sonstige Innenraumfaktoren.....	5
1.3.6 Umweltfaktor Straßenverkehr.....	6
1.4 Expositionsabschätzung: Aufgabenstellung und Ziel.....	7
2 Methoden und Erhebungsinstrumente.....	8
2.1 Zielsymptome.....	8
2.1.1 Beugeekzem.....	8
2.1.2 Test auf spezifische Sensibilisierung (IgE; SX1-Test), ärztlich festgestellte Allergie gegenüber Inhalationsallergenen und Heuschnupfen.....	8
2.1.3 Asthma.....	9
2.2 Expositionsabschätzung: Datengrundlage und Methoden.....	10
2.2.1 Grundkonzept der Expositionsabschätzung.....	10
2.2.1 Daten der Stallanlagen.....	11
2.2.2 Probandenadressen.....	11
2.2.3 Auswahl der Bioaerosole.....	12
2.2.4 Konzept des Expositionsmodell.....	12
2.3 Beobachtungsumfang und Datenaufbereitung.....	13
2.3.1 Beteiligung und Fragebogenrücklauf.....	13
2.4 Datenaufbereitung und Eingabe.....	15
2.5 Aufbereitung der Expositionseingangsdaten.....	15
2.6 Datenqualität Expositionsangaben.....	15
2.7 Validität der Dermatitisbefundung.....	16
3 Bivariate Analysen.....	17
3.1 Herkunft der Eltern.....	17
3.2 Geschlecht.....	20

3.3	Atopiestatus	22
3.4	Individuelle und umweltbezogene Risikofaktoren	22
3.4.1	Soziale Schicht	22
3.4.2	Stillen	23
3.4.3	Ältere Geschwister	24
3.4.4	Passivrauchbelastung der Kinder	25
3.4.5	Innenraumfaktoren	25
3.4.6	Hautierkontakt	26
3.5	Straßenlärm und Umweltbelästigung	27
4	Einfluss der Exposition – Bivariate Analysen	29
4.1	Subjektive Exposition	29
4.2	Objektive Exposition	30
4.3	Overreporting	31
5	Multivariate Analysen - Modellbildung Logistische Regression	35
5.1	Methodik der logistischen Regression	35
5.2	Festlegung der Modellbestandteile	36
5.2.1	Festlegung der Zielsymptome (abhängige Größen)	36
5.2.2	Festlegung der Expositionsmodellierung	38
5.3	Ergebnisse: reine Expositionsmodelle	39
5.4	Multivariate Modelle - Auswahl der potentiellen Confounder	42
6	Multivariate Analysen – Ergebnisse der logistischen Regression	44
6.1	Vergleich mit den bivariaten logistischen Modellen	44
6.2	Asthmatische Symptome bei Kindern atopischer Eltern	46
6.3	Sensibilisierung / IgE-Spiegel und Allergie gg. Inhalationsallergenen	49
7	Diskussion und Fazit	54
8	Literatur	56

Bemerkungen:

Die Literatur wird in diesem Kurzbericht nur nach dem Namen des Erstautors und der Jahresangabe zitiert.

Im weiteren Berichtsverlauf werden folgende Abkürzungen verwendet: „OR“ für Odds Ratio sowie „KI“ für (95%-) Konfidenzintervall.

1 Einleitung

Arbeitsmedizinisch sind gesundheitsschädigende Effekte von Stallstäuben in hohen Konzentrationen bei beruflich exponierten Tierhaltern belegt: Nutztierstaub, vorratsmilbenhaltiger Staub und schimmelpilzhaltiger Staub sind als sensibilisierende Stoffe gemäß Gefahrstoffverordnung eingestuft. Der regelmäßige berufliche Umgang mit diesen Stäuben kann eine spezifische Überempfindlichkeit am Atemtrakt hervorrufen. Bei Stallarbeitern wie auch bei Landwirten zeigen sich Allergien gegen Stallstaubbestandteile. Neben Allergien und spezifischen damit in Verbindung stehenden Berufserkrankungen fanden sich für die Arbeitsplatzexposition „Tierhaltung“ verschiedene Erkrankungen der Atemwege, Lungenfunktionsveränderungen oder asthmatische Beschwerden (Nowak, 1998; Donham, 1999; Iversen, 1999; Douwes, 2003b; Radon, 2003).

Zu der fraglichen nachbarschaftlichen Wirkung der aus Tierställen austretenden Bioaerosole selbst liegen bislang nur begrenzte wissenschaftliche Ergebnisse. Im AABEL-Projekt ist daher untersucht worden, ob in der Nachbarschaft von Tierställen Kinder vermehrt an Atemwegserkrankungen und –symptomen, Allergien und/oder Neurodermitis leiden.

1.1 Epidemiologischer Forschungshintergrund

Erste epidemiologische Hinweise auf eine „Nachbarschaftsgefährdung“ ergeben sich aus einer Teilerhebung des MORBUS-Projektes im Raum Süd-Oldenburg (Schlaud, 1998), die 1991/92 auf der Basis von Angaben aus allgemein- und kinderärztlichen Melde-Praxen die Häufigkeit von Kontakten wegen Asthma bronchiale bei Kindern bis zum Alter von acht Jahren erfasste. Hierbei wurde eine vergleichsweise höhere Arztkontaktrate ermittelt.

Auf der anderen Seite weisen Kinder, die auf Bauernhöfen aufwuchsen, nach mehreren Studien deutlich weniger allergische Sensibilisierungen und Heuschnupfen auf als ihre „nicht-bäuerlichen“ Altersgenossen (Braun-Fahrländer, 1999 u. 2002; von Ehrenstein, 2000; Ernst, 2000; Kilpeläinen, 2000; Riedler, 2000). Dies gilt nicht im gleichen Maße für Asthma. Es wird in diesem Zusammenhang diskutiert, dass ein früher kindlicher Kontakt mit Nutztieren, beziehungsweise mit mikrobiellen Substanzen – insbesondere Endotoxine –, die mit diesem Tierkontakt einhergehen, gegen die Ausbildung bestimmter Allergien schützen könnte (Gereda, 2000, von Mutius, 2000). Allerdings bedarf auch hier eine Übertragung dieser Ergebnisse, die auf Beobachtungen in eher traditionellen bäuerlichen Strukturen basieren, auf die Situation einer Region mit Intensivtierhaltung einer Überprüfung.

Insgesamt können weder die vorliegenden Erkenntnisse zu gesundheitlichen Wirkungen von Stallstäuben im Hochdosisbereich auf die Risikoabschätzung für vergleichsweise niedrig-exponierte, aber möglicherweise empfindlichere Anwohner direkt übertragen werden, noch reichen die wenigen bevölkerungsbezogenen Studien aus, um die gesundheitliche Wirkung der von Tierställen ausgehenden Bioaerosole auf die Nachbarschaft zu bewerten.

1.2 Zielerkrankungen und -symptome

Die Begriffe „Allergie“ und „Atopie“ werden häufig vage und ungenau definiert. Als Atopie wird aber in der Regel der Nachweis spezifischer IgE-Antikörper verstanden (vgl. Pearce, 1999). Als atopische Erkrankungen sollen im Folgenden Erkrankungen bezeichnet werden, die mit einer Atopie, also mit der Produktion spezifischer IgE-Antikörper, einhergehen, nämlich die atopische Dermatitis beziehungsweise das atopische Ekzem, der Heuschnupfen und das Asthma [bronchiale] (vgl. v. Mutius, 1998). Asthma wird dabei in epidemiologischen Studien häufig unterschiedlich erfasst, worauf bei einem Prävalenzvergleich zu achten ist.

Pearce, 1999, hält den Anteil von Asthmafällen atopischen Ursprungs für überschätzt und folgert, dass auch andere ätiologische Mechanismen und Risikofaktoren für Asthma nicht vernachlässigt werden dürfen. Nach seiner Metaanalyse verschiedener populationsbezogener epidemiologischen Studien dürften, abhängig von der genauen Definition und Abgrenzung, weniger als die Hälfte aller Asthma-Fälle bei Kindern einen atopischen Hintergrund haben. Darüber hinaus finden sich demnach bei vielen Studien nur schwache und inkonsistente Assoziationen zwischen der Prävalenz von Asthma und Atopie. Im AABEL-Projekt wurde deshalb versucht, „atopische“ und „nicht-atopische“ Asthmasymptomatiken zu trennen.

Die Zielerkrankungen – Atemwegserkrankungen mit infektiöser und irritativer Komponente, Atemwegserkrankungen mit allergischer Komponente sowie Neurodermitis – sind in der Studie aktuell („letzte 12 Monate“) auf Symptomebene sowie als „jemals vom Arzt gestellte Diagnose“ erfragt worden.

1.3 Risikofaktoren für respiratorische und atopische Erkrankungen

In den letzten Jahren ist es zu einem Anstieg der Prävalenz atopischer Erkrankungen vornehmlich in den westlichen industrialisierten Staaten gekommen. Parallel zu diesem Anstieg ist bevölkerungsbezogen ein Rückgang der Prävalenz kindlicher Infektionen zu beobachten. Aus dieser Beobachtung leitet sich die sogenannte Hygienehypothese ab (vgl. Strachan, 2000). Umgangssprachlich beinhaltet sie, dass mit der Zunahme hygienischer Maßnahmen einerseits Infektionen zurückgehen, aber andererseits auch atopische Erkrankungen zunehmen, da der kindliche Kontakt mit Fremdstoffen in den ersten Lebensjahren eingeschränkt wird und das Immunsystem nicht mehr so stark gefördert wird.

Das kindliche Immunsystem entwickelt sich vornehmlich in den ersten Lebensjahren. In dieser Zeit können externe umweltbezogene Einflussgrößen, insbesondere auch „protektive“ Faktoren, die Sensibilisierung gegenüber spezifischen Allergenen und die Ausprägung atopischer Erkrankungen in einer Weise beeinflussen, die sich quantitativ und eventuell auch qualitativ von ihrer Wirkung in späteren Lebensphasen unterscheidet.

Allerdings können aktuell fortbestehende Risikofaktoren ein bestehendes Krankheitsbild verschlimmern oder aber eine allergische Reaktion auf eine frühkindlich bedingte Sensibilisierung erzeugen. Auch das sogenannte atopische Stufenmodell, nach dem ein (atopisches) Asthma erst nach einer vorangegangenen anderen atopischen Erkrankung, i.e. Neurodermitis und/oder Heuschnupfen, folgt, spricht für eine aktuelle Erfassung von möglichen Risikofaktoren.

Zudem ist eine retrospektive Erfassung, beispielsweise die Quantifizierung von kleinkindlichem Kontakt mit Katzen, ungenauer und schwerer als eine aktuelle. Das Erinnerungsvermögen kann davon abhängen, ob sich eine Erkrankung eingestellt hat, die zu einem verstärkten Erinnern an mögliche zurück liegende Risikofaktoren führt.

Ohnehin ist eine Identifikation von Risikofaktoren für bereits bekannte Atopiker ungleich schwieriger als bei „unbekannten Atopikern“, bei denen zwar entsprechende Symptome einer atopischen Erkrankung vorliegen, ohne dass bei ihnen allerdings eine entsprechende ärztliche Diagnose gestellt wurde. Im Falle von bereits diagnostizierten atopischen Erkrankungen beim Kind können Risikovermeidung der Eltern oder auch eine verstärkte Wahrnehmung von Symptomen sogar zu negativen Assoziationen zwischen der (querschnittlich erfassten) Prävalenz atopischer Erkrankungen sowie dem Vorkommen aktueller Risikofaktoren führen.

Im folgenden werden mögliche Risikofaktoren für atopische Erkrankungen, die im Rahmen der AABEL-Studie miterfasst worden sind, kurz vorgestellt. Es werden zunächst familiär bedingte Risikofaktoren gefolgt von Umwelteinflüssen (Innenraum/Außenbereich) aufgeführt. Innenraumallergene, luftgetragene Schadstoffe in der Außenluft und

Passivrauchen gelten dabei als Umwelteinflüsse, die – insbesondere in der frühen Kindheit – die Entstehung asthmatischer Erkrankungen beeinflussen.

1.3.1 Atopische Erkrankungen der Eltern

Da Atopien als allergische Erkrankungen verstanden werden, die gehäuft in Familien auftreten, und eine familiäre Atopieneigung auch als anamnestisches Kriterium für eine Diagnosenstellung herangezogen wird, ist eine starke Verbindung von elterlichem Asthma, Heuschnupfen oder Neurodermitis mit der kindlichen Atopie praktisch definitionsgemäß gegeben. Bei dem Zusammenhang mit Asthma muss allerdings berücksichtigt werden, dass ein Teil der asthmatischen Kinder oder auch der Eltern eben keine atopische Komponente im Sinne eines erhöhten spezifischen IgE aufweist.

Das Risiko für eine atopische Erkrankung des Kindes ist zusätzlich erhöht, wenn beide Elternteile Atopiker sind. Dies zeigt sich auch beim Asthma. So ist nach Litonjua, 1998, das Risiko des kindlichen Asthmas dreifach erhöht, wenn eines der Elternteile asthmatisch ist, und sechsfach, wenn dies für beide zutrifft. In dieser Studie war auch das Risiko bei mütterlichem Asthma höher als beim väterlichen Asthma, wobei die relative Bedeutung des mütterlichen gegenüber dem väterlichen Asthma altersabhängig sein könnte und sich im Wechselspiel zu umweltbezogenen Risikofaktoren auswirken könnte.

Belanger, 2003, zeigt unterschiedliche Effekte von Innenraumallergenen auf das Zustandekommen asthmatischer Symptome bei Kindern in Abhängigkeit davon, ob die Mutter selbst Asthmatikerin ist. Insofern wäre die elterliche – speziell die mütterliche – Atopie epidemiologisch als Effektmodifizierer anzusehen. Dies deckt sich mit Untersuchungen von Rönmark, 1999, bei dem die kindliche Atopie – als erhöhter spezifischer IgE-Spiegel – selbst als Risikofaktor für Asthma herangezogen wurde: gerade umweltbezogene Risikofaktoren wie Schimmel oder Passivrauchen zeigen unterschiedliche Effekte bei familiär prädisponierten beziehungsweise nicht-prädisponierten Kindern.

Geschwisterliche Atopien werden in der AABEL-Studie nicht als Einflussgröße berücksichtigt, da dadurch eine Maskierung der wahren Zusammenhänge auftreten könnte, sofern die gleichen Umweltfaktoren auch bei den Geschwistern wirken: Ein möglicher Umweltzusammenhang würde durch einen geschätzten Effekt des Einflusses der geschwisterlichen Atopie überdeckt.

1.3.2 Stillen und Soziale Schicht

Der Einfluss des Stillens auf die Herausbildung einer atopischen Erkrankung beziehungsweise deren Schweregrad wird kontrovers diskutiert.

Nach einigen Studien scheint es speziell auf Asthma bezogen einen ausgeprägten protektiven Einfluss des Stillens zu geben (Oddy, 1999), während andererseits viele Studien keinen oder sogar einen adversen Effekt ausgemacht haben (vgl. Takemura, 2001). Es wird auch diskutiert, dass bei gestillten Kinder mit genetischer Prädisposition in den ersten Lebensjahren eine Verzögerung der Erkrankung an allergischen Symptomen eintritt (vgl. v. Mutius, 1998), wobei ein derartiger Effekt bei Untersuchungen an Einschulungskindern keine Bedeutung mehr hätte.

Allergische Erkrankungen, insbesondere Neurodermitis, werden häufiger in sozial höher gestellten Schichten beobachtet (vgl. z.B. Werner, 2002). Das deutet auf den Einfluss von Risikofaktoren auf die Manifestation allergischer Erkrankungen hin, die mit dem Sozialstatus assoziiert sind. Insofern kann die soziale Schicht als Indikator für mit der Lebensweise

verbundene Risikofaktoren – seien es Faktoren der Ernährung, der Wohnumgebung, der Familiengröße, der Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen – angesehen werden.

1.3.3 Kontakt mit anderen Kindern – ältere Geschwister

Im Rahmen der Hygienehypothese (Strachan, 2000) ist auch ein protektiver Einfluss des Kontaktes mit anderen Kindern (insbesondere ältere Geschwister / Besuch einer Kinderkrippe) während der Entwicklung des Immunsystems für die Entstehung allergischer und atopischer Erkrankungen diskutiert worden. Eine vermehrte frühkindliche Exposition gegenüber bestimmten Infekten des oberen Atemtraktes soll demnach einer Manifestation atopischer Erkrankungen vorbeugen. Ein stärkerer protektiver Effekt von älteren gegenüber jüngeren Geschwisterkindern konnte gezeigt werden, was damit erklärt wird, dass zum Zeitpunkt der Entwicklung des Immunsystems eben die älteren und nicht die jüngeren Geschwister die entsprechenden Infekte in die Familie „tragen können“.

Der protektive Einfluss der Familiengröße/Geschwisterzahl auf allergische Erkrankungen, insbesondere auf Heuschnupfen und auf Sensibilisierungen ist gut belegt, die Evidenz für einen Kinderkrippen-Effekt ist demgegenüber laut Strachan, 2000, schwächer. Strachan führt auch zwei britische Kohortenstudien an, in denen sich der Einfluss von älteren Geschwistern und hohem Sozialstatus auf die Heuschnupfen-Prävalenz zeigt, nicht aber auf die Asthma-Prävalenz. Dieses deutet er als Hinweis auf wesentliche nicht-allergische Komponenten, die bei der Entstehung der „giemenden Erkrankung“ eine Rolle spielen.

Sowohl Ball, 2000, als auch Infante-Rivard, 2001, weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass Giemen in unterschiedlichen kindlichen Altersstufen mit unterschiedlichen Einflussfaktoren assoziiert ist: Im Vorschulalter ist Giemen z.T. vorübergehend und eher mit Infektionen assoziiert, im Schulalter nimmt der Anteil der persistierenden Erkrankungen zu, die eher mit Atopie assoziiert sind. Ausgehend davon, dass Kinderkontakt im ersten Lebensjahr besonders für atopische Erkrankungen protektiv wirkt, kann erklärt werden, dass der Besuch einer Kinderkrippe für Kinder im Vorschulalter ein Risikofaktor für Giemen ist, für Asthma im Schulalter dagegen nach beiden Arbeiten protektiv wirkt, sofern er bereits im ersten Lebensjahr erfolgte.

Sowohl Ball, 2000, im Rahmen einer Kohortenstudie als auch Infante-Rivard, 2001, im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie fanden ähnliche adjustierte Risikoreduktionen für Asthma beziehungsweise persistierendes Asthma durch Geschwisterkinder. Für die Kinderkrippe bewegen sich die adjustierten relativen Risikomaße im Bereich der Risikohalbierung, wobei der Effekt in beiden Studien nur grenzwertig signifikant ist.

1.3.4 Passivrauchen

Eine Passivrauchbelastung der Kinder – aktuell, in den ersten Lebensjahren oder in der Schwangerschaft – führt zu verschiedenen Atemwegsbeschwerden (vgl. California Environmental Protection Agency, 1997):

- Es gilt als bewiesen, dass Passivrauchen nicht nur zu zusätzlichen Asthmaepisoden und zu schwererer Symptomatik bei bereits an Asthma erkrankten Kindern führt, sondern auch zusätzliche neue Asthmafälle bewirkt.
- Darüber hinaus sind chronisch respiratorische Symptome bei Kindern (auch Erkältungen, Giemen) mit elterlichem Rauchen assoziiert.
- Obwohl nicht alle Studien dahingehend konsistent sind, scheint es nahezu gesichert, dass die kindliche Exposition gegenüber Passivrauch auf Wachstum und Entwicklung der Lunge einwirkt.

- Einige Studien zeigen ein erhöhtes Atopie-Risiko, sofern die Mutter raucht. Allerdings sind die Ergebnisse hierzu nicht eindeutig, so dass nicht wie zuvor von Evidenz gesprochen werden kann.

Die Einflüsse des Passivrauchens sind auch in einer Reihe von Übersichtsartikeln von Cook und Strachan zusammengefasst (Cook, 1998 und 1999; Strachan, 1999).

Nach Cook, 1999, zeigt sich ein konsistentes Bild für respiratorische Symptome beim Kind mit einem bis zu eineinhalbfach höherem Risiko, sofern nur eines der Elternteile raucht. Allerdings ist die Evidenz, was die positive Assoziation zwischen allergischer Sensibilisierung und elterlichem Rauchen anbelangt, alles andere als gesichert.

Gilliland, 2003, zeigt in einer neuen Kohortenstudie, dass Schulkinder (Viertklässler) – ohne diagnostiziertem Asthma – ein relatives Risiko von 1,75 (KI: [1,33; 2,30]) haben, aufgrund von Atemwegserkrankungen in der Schule zu fehlen, sofern sie aus einem Haushalt mit mindestens zwei Rauchern stammen, gegenüber Kindern aus Nichtraucherhaushalten. Bei asthmatischen Kindern ist dieses relative Risiko noch stärker erhöht: es beträgt gegenüber Kindern aus Nichtraucherhaushalten bei einem Raucher im Haushalt 2,35, und bei mindestens zwei sogar 4,45.

Ein Einfluss des Rauchens auf das Entstehen von „nicht-atopischem“ Asthma sowie auf den Schweregrad bei bestehendem Asthma (vgl. Cook, 1999) kann daher angenommen werden.

Der Zeitpunkt des elterlichen Rauchens, der den größten Einfluss auf das Entstehen von Asthma ausübt, ist dabei nicht eindeutig geklärt. So zeigt Sears, 1996, einen Einfluss des mütterlichen Rauchens während der letzten drei Schwangerschaftsmonate, während Kilpeläinen, 2000 für den Rauchindikator „Passivrauchen während der ersten zwei Lebensjahre“ einen deutlichen Zusammenhang aufzeigen konnte. Allerdings ist, wie Cook 1999, schon zu Recht ausführte, das mütterliche Rauchen während der Schwangerschaft stark mit dem postnatalen Rauchen assoziiert, so dass sich zusätzlich verstärkende Effekte durch Rauchen in der Schwangerschaft schwer aufzeigen lassen. Es ist auch kaum als Indiz für einen stärkeren Einfluss des Rauchens während der Schwangerschaft zu werten, dass einige Studien zeigen konnten, dass eine jemals gestellte ärztliche Asthma-Diagnose bei Kindern stärker mit dem Rauchen in der Schwangerschaft als mit dem aktuellen Rauchen assoziiert ist: zum einen könnte die ärztliche Diagnosenstellung zeitlich dichter an der Schwangerschaft denn an der aktuellen Befragung liegen und zum zweiten vor allem könnte sich das elterliche Rauchverhalten aufgrund der Diagnose geändert haben (Stichwort: Risikovermeidung).

Selbst wenn das ehemalige Rauchverhalten der Eltern für das Entstehen von Krankheiten bei den Kindern entscheidender wäre als die (assoziierte) aktuelle Passivrauchexposition, muss dies in Querschnittstudien nicht notwendigerweise aufgedeckt werden. Da das aktuelle Rauchverhalten genauer zu erfassen ist, könnte dennoch bei dem aktuellen Rauchverhalten ein stärkerer Zusammenhang mit den Zielsymptomen aufgezeigt werden.

Falls sich die Passivrauchexposition nicht objektivieren lässt, besteht ein grundsätzliches Problem auch darin, dass rauchende Eltern bei respiratorischen Symptome ihrer Kinder zum Underreporting neigen, indem sie die Symptome ihrer Kinder nicht angeben. Dies führt zu einer Unterschätzung von Odds Ratios und relativen Risiken (Cook, 1999).

1.3.5 Sonstige Innenraumfaktoren

In vielen Studien konnte eine konsistente Assoziation zwischen Feuchte beziehungsweise Schimmel in Wohnräumen und respiratorischen Symptomen und Asthma gezeigt werden (vgl. Douwes, 2003a).

In einer longitudinalen Studie zur Asthmainzidenz von Smedje, 2001, ist bei Schulkindern für nicht atopische Kinder ein signifikant erhöhtes Odds-Ratio unter erhöhter Schimmel-Belastung in Klassenräumen ermittelt worden.

Eine neuere Studie von Belanger, 2003, zeigt einen Zusammenhang zwischen berichtetem Schimmel in der Wohnung und asthmatischen beziehungsweise respiratorischen Symptomen bei den Kindern: demnach ist Schimmel bei Kindern, die eine asthmakranke Mutter haben, mit Giemen (OR: 2,5, KI: [1,4; 4,6]) und mit dauerhaften Erkältungen (OR: 1,9; KI: [1,2; 3,4]) assoziiert. Bei Kindern ohne asthmakranke Mutter konnte nur ein Zusammenhang zu dauerhaften Erkältungen (OR: 1,5; KI: [1,0; 2,3]) gefunden werden. Die Ergebnisse der erfragten Schimmelexposition werden in der Studie durch Messungen in den Wohnräumen gestützt, wobei auch Dosis-Wirkungs-Beziehungen gefunden werden.

Diese Ergebnisse stimmen mit weiterer Literatur zu diesem Thema überein, wonach sowohl für Giemen wie auch für permanente Erkältungen ein signifikanter Zusammenhang mit Schimmel gefunden wird. Allerdings basieren die meisten Ergebnisse auf Befragungen, so dass Verzerrungen sowohl auf Symptomebene wie auch zum Schimmel in der Wohnung nicht gänzlich auszuschließen sind. Die im AABEL-Projekt verwendeten Fragen zu Feuchte und Schimmel sind allerdings als grundsätzlich valide anzusehen, wie in der INTERREG-Studie anhand von Hausbegehungen gezeigt worden ist (vgl. Mommers, 2000).

Da Teppiche Biotope für allergieauslösende Milben darstellen und sich andere luftgetragene Allergene in Teppichen konzentrieren können, gelten Teppiche und Teppichböden als Medium für Auslöser atopischer Symptome.

Vor allem in Querschnittstudien zeigt sich hingegen ein Zusammenhang zwischen Allergien und glatten Böden; - dieser Zusammenhang könnte daher resultieren, dass die entsprechenden Allergene vor allem bei seltenem Wischen des Bodens freier als bei einem mit Teppich belegten Boden herumwirbeln. Da die Risiken von Teppichen allerdings bekannt sind, könnte dieser Effekt auch eine Folge der Risikovermeidung sein: Aufgrund der Vermeidung von Risiken für gefährdete Kinder ist *empirisch* eher ein glatter Boden (als Folge der Risikovermeidung) mit Asthmaanfällen assoziiert (vgl. z.B. Mommers, 2000).

1.3.6 Umweltfaktor Straßenverkehr

Es ist noch wenig über das Ausmaß möglicher Effekte des Straßenverkehrs – bedingt durch Ruß- oder Dieselrußexposition oder anderer luftgetragener Schadstoffe – auf atopische Erkrankungsformen bei Kindern bekannt (vgl. von Mutius, 1998).

Duhme, 1998, berichtet von wiederholt positiven Assoziationen in den deutschen ISAAC-Studien zwischen den Angaben der Eltern zum Verkehrsaufkommen und den dokumentierten Asthma- und Heuschnupfensymptomen; - allerdings muss dies keinen kausalen Hintergrund haben, sondern könnte auch die gesteigerte Besorgnis der Eltern über mögliche adverse gesundheitliche Effekte des Straßenverkehrs widerspiegeln. Kramer 2000 fand bei Messungen an 317 neunjährigen Kindern, die an verkehrsreichen Straßen wohnten, eine Assoziation zwischen Sensibilisierungen (Prick-Test und spezifische IgE- im Serum) und den gemessenen NO₂-Konzentrationen in der Außenluft vor dem Wohnhaus, die gut mit der Verkehrsexposition insgesamt korrelierte, nicht jedoch mit der über Passivsammler bestimmten persönlichen NO₂-Exposition. Auch Nicolai 2003 berichtet bei einer repräsentativen Stichprobe von 7509 Schulkindern über eine Assoziation von hohem Straßenverkehrsaufkommen mit Asthma, Husten und Giemen, bei zusätzlich durch Passivrauchen exponierten Kindern auch mit allergischen Sensibilisierungen (Prick-Test und spezifische IgE- im Serum). Weitere Erkenntnisse sind von der noch laufenden

internationalen TRACPA-Studie zu erwarten, die den Einfluss von verkehrsbedingten Luftschadstoffen auf kindliches Asthma untersucht (Gehring 2002).

1.4 Expositionsabschätzung: Aufgabenstellung und Ziel

Im AABEL-Projekt wird untersucht, ob es einen Zusammenhang gibt zwischen den Bioaerosolen, die aus Stallanlagen emittiert werden, und den Zielerkrankungen bei Kindern aus der Nachbarschaft dieser Stallanlagen. Hierzu ist es erforderlich, für alle in die Studie einbezogenen Kinder die Exposition gegenüber den Bioaerosolen abzuschätzen.

Als Ansatz für die individuelle Expositionsabschätzung kommen aufgrund der großen Zahl der in die Studie einbezogenen Kinder Messungen an der Wohnung aus finanziellen und logistischen Gründen nicht in Betracht. Direkte Messungen haben zudem den Nachteil, dass sie nicht die typische Immissionssituation vor Ort abbilden, sondern lediglich die aktuelle Situation zum Zeitpunkt der Messung widerspiegeln würden. Diese wären dann geprägt von den (zufällig) zum Messzeitpunkt herrschenden meteorologischen Bedingungen (z.B. Windrichtung), der Jahreszeit und den Betriebszuständen der Stallanlagen (z.B. Fütterung) und wären somit kaum repräsentativ für die typischen Immissionsverhältnisse.

Alternativ wurde daher die Expositionsabschätzung – entsprechend der im Projektantrag vorgeschlagenen Vorgehensweise – auf der Basis eines Modells durchgeführt. Bei der Konzeption eines entsprechenden Modells wird der erreichbare Detaillierungsgrad im Wesentlichen durch den Umfang der für *alle* Probanden und Stallanlagen gleichermaßen verfügbaren Eingangsvariablen beschränkt.

Für die Exposition gegenüber Luftinhaltsstoffen wird in der Literatur keine einheitliche Festlegung verwendet. Der in dieser Arbeit verwendete Expositions begriff wird daher folgendermaßen festgelegt:

Als Exposition eines Probanden wird der arithmetische Jahresmittelwert derjenigen Konzentration eines Luftinhaltsstoffes (Bioaerosols) in der Außenluft an der Wohnung des Probanden festgelegt, die ausschließlich durch die Emission von Bioaerosolen aus den Stallanlagen in der Umgebung der Wohnung bedingt ist. Als Bezugshöhe für die Immissionsabschätzung wird 1,5 m angesetzt, was der ungefähren Einatemhöhe entspricht. Die Hintergrund-Konzentration am Wohnort, die sich durch verschiedene andere (auch landwirtschaftliche) Quellen im Nah- und Fernbereich einstellt, wird in Rahmen dieser Arbeit nicht der Exposition angerechnet.

Die so festgelegte Exposition wird in dem Bericht entsprechend als „Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Ställen“ oder auch nur als „Exposition“ angesprochen.

2 Methoden und Erhebungsinstrumente

2.1 Zielsymptome

Der im AABEL-Projekt eingesetzte Fragebogen basiert auf standardisierten Instrumenten von Prävalenzstudien im Rahmen von Schuleingangsuntersuchungen (ISAAC (Weiland, 1999), INTERREG (Mommers, 2000), Ost-West-Studie (Krämer, 1999)). Außerdem wurden Fragen zu möglichen nicht-atopischen Zielerkrankungen (Schulanfängerstudie 2000 Nordrhein-Westfalen) eingebaut.

2.1.1 Beugeekzem

Bei denjenigen Kindern für die eine entsprechende Einwilligung der Eltern vorlag, ist eine standardisierte körperliche Untersuchung auf Dermatitis der Gelenkbeugen durchgeführt worden. Diese Untersuchung gilt als valides und weitgehend vom Untersucher unabhängiges Instrument, um die Spezifität der Falldefinitionen für atopische Dermatitis zu erhöhen (Williams 1994, Williams 1996). In Verbindung mit im Fragebogen erhobenen Kriterien ergibt es eine Falldefinition des atopischen Ekzems, die auch in deutscher Übersetzung an Grundschulkindern gegenüber der klinischen Diagnose validiert wurde; die Sensitivität lag dabei bei 88,4%, die Spezifität bei 98,8% (Möhrenschlager 1998). Im Rahmen der ISAAC-Studie wurde dieses Instrument auch in Deutschland an über 8000 Schulanfängern erfolgreich eingesetzt (Weiland 1999).

Die Schulärzte wurden dazu durch Prof. Werfel, Hautklinik der MHH Hannover, nach den vorgegebenen Materialien von Prof. H. Williams geschult.

In Verbindung mit bestimmten im Fragebogen erhobenen Kriterien ergibt es eine reproduzierbare Falldefinition des atopischen Ekzems. Neurodermitis nach Williams ist wie folgt definiert:

„Juckende Hautveränderungen im letzten Jahr“ und mindestens drei der folgenden Kriterien :

- Alter beim erstmaligen Auftreten der Hautveränderungen unter zwei Jahre,
- Auftreten der Hautveränderungen in Hautfaltenregionen,
- anamnestisch trockene Haut,
- anamnestisch Heuschnupfen oder Asthma,
- sichtbares Beugenekezem in der ärztlichen Untersuchung.

Die standardisierte Untersuchung auf Dermatitis der Gelenkbeugen wurde dabei nicht nur als ein Kriterium der Falldefinition herangezogen sondern darüber hinaus auch dazu verwendet, ein mögliches Overreporting bei den befragten Eltern aufzuzeigen.

2.1.2 Test auf spezifische Sensibilisierung (IgE; SX1-Test), ärztlich festgestellte Allergie gegenüber Inhalationsallergenen und Heuschnupfen

Bei sämtlichen Kindern des Landkreises Cloppenburg, für die eine entsprechende Einwilligungserklärung vorgelegen hat, wurde Kapillarblut aus der Fingerbeere entnommen, das an der Hautklinik der Medizinischen Hochschule Hannover auf IgE gegen Inhalationsallergene untersucht wurde.

Der SX1-Test (Pharmacia & Upjohn GmbH, Geschäftsbereich Diagnostics, Freiburg), auch bekannt als Phadiatop-Test, weist im Serum spezifische IgE-Antikörper gegen acht häufige

Inhalationsallergene nach (g6 Lieschgras, g12 Roggen, t3 Birke, w6 Beifuß, m2 Cladosporium herbarum, d1 Hausstaubmilbe, e1 Katzenschuppen, e5 Hundeschuppen). Dieser Screening-Test ist eine Routinemethode der allergologischen Diagnostik. Er ergibt ein reproduzierbares Kriterium für das Vorhandensein einer allergischen Sensibilisierung gegenüber einem oder mehreren der genannten Inhalationsallergene und damit eine Aussage zur atopischen Reaktionsbereitschaft.

Das für die SX1-Bestimmungen verwendete Pharmacia-CAP-FEIA-System basiert auf der Fluoreszenz-Immuno-Assay-Methode. Dabei wird auf schwammartigen Scheiben (CAP) gebundenes Allergen mit Serum inkubiert und mittels enzymmarkiertem Antikörper das am Allergen gebundene IgE nachgewiesen. Im Rahmen der ISAAC-Studie wurden die SX1-Bestimmungen aus Venenblutserum durchgeführt. In AABEL wurde die gleiche analytische Methode an Kapillarblutserum aus der Fingerbeere eingesetzt, da die Kapillarblutentnahme von Kindern häufig besser toleriert wird als die Venenpunktion und die beiden Ansätze als äquivalent gelten (vgl. Liappis 1996).

Für diesen objektiven Sensibilisierungs-Marker gegenüber Inhalationsallergenen ist als Grenzwert 35 kU/l gewählt worden, i.e. Kinder mit einem Spiegel ≥ 35 kU/l im Blut gelten als sensibilisiert.

Als ärztlich diagnostizierte Allergie gegenüber Inhalationsallergenen wurde gewertet, sobald eine von einem Arzt diagnostizierte

- Hausstaub- / Milben-Allergie,
- Gräser- / Pollenallergie,
- Schimmelpilzallergie oder
- (Haus-) Tierallergie

angegeben wurde.

Auf der Symptomebene des Fragebogens wird die Angabe, ob das Kind in den letzten 12 Monaten neben Niesanfällen beziehungsweise einer laufenden, verstopften oder juckenden Nase auch juckende oder tränende Augen hatte, als Indikator für eine aktuelle Heuschnupfen-Symptomatik angesehen.

2.1.3 Asthma

Die Fragebogenangaben zur Asthma-Symptomatik erlauben allenfalls mittelbare Rückschlüsse auf klinische Asthma-Diagnosen. Neben den erfragten Originalitems wurde im Projekt eine zentrale Variable zur aktuellen Asthmasymptomatik analog zu ISAAC (vgl. Duhme, 1998) betrachtet, die wie folgt gebildet wurde:

- 1.) Giemen in den letzten 12 Monaten
und
- 2.) mindestens ein Anfall letzte 12 Monate
oder Schlafproblem wegen Giemen
oder sprachbehinderndes Giemen.

Als jemals ärztlich gestellte Asthma-Diagnose wird neben einer ein- oder mehrmaligen Diagnose „Asthma“ auch eine mehrmalige Diagnosestellung als „Asthmatische, spastische oder obstruktive Bronchitis“ gewertet. Tritt zusätzlich zur Asthma-Diagnose in den letzten 12 Monaten Giemen auf, wird zudem von einem aktuellen Asthmafall gesprochen. Da diese Festlegung aber auf einer nicht einheitlich festgelegten Asthmadignose seitens der

niedergelassenen Ärzte basiert und damit versorgungsbedingte Effekte in der Prävalenz der derart eingegrenzten Asthmafälle nicht auszuschließen sind, basieren die meisten Asthma-Auswertungen im AABEL-Projekt allein auf der Symptomebene.

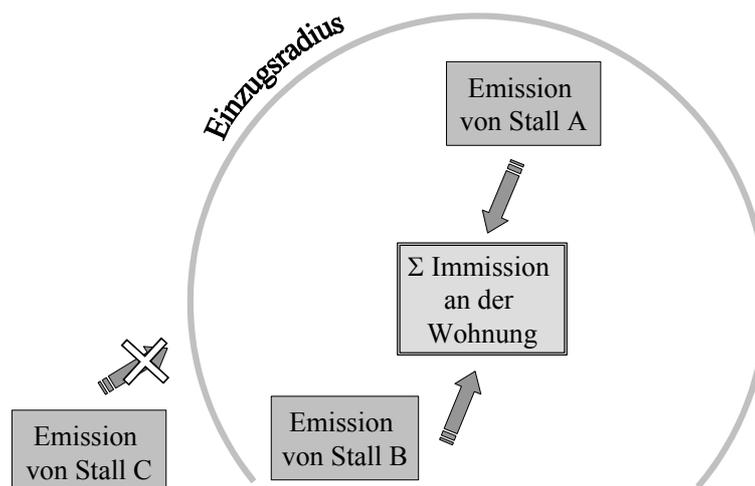
Im Projekt wurde versucht, „atopisches“ und „nicht-atopisches“ Asthma durch unterschiedliche Fall-Festlegungen ansatzweise zu differenzieren. Da hierfür kein aktueller oder von einem Arzt jemals durchgeführter spezifischer IgE-Nachweis zu Grunde liegt, was eine Unterscheidung in ein extrinsisches oder intrinsisches Asthma [d.h. nicht-allergisch, ohne erhöhtes IgE] ermöglichen würde, ist diese Unterteilung nur annähernd zu verstehen: Ein atopisches Asthma wird dann angenommen, wenn ein aktuelles Asthma gemäß ISAAC (s.o.) besteht oder gleichzeitig zur Asthmasymptomatik ein positiver IgE-Befund, eine jemals ärztlicherseits gestellte Heuschnupfen- oder Neurodermitis-Diagnose vorliegt. Ein nicht-atopisches Asthma wird hingegen bei vorliegender Asthmasymptomatik hilfsweise angenommen, bei dem diese Bedingungen nicht zutreffen und überdies nicht die zentralen Neurodermitis- oder Heuschnupfensymptome vorliegen. Als Kontrollgruppen werden sowohl für die atopische wie für die nicht-atopische Asthmafestlegung alle Kinder ohne Asthmasymptomatik, ohne aktuelles Asthma und ohne bekannte sonstige atopische Erkrankung herangezogen.

2.2 Expositionsabschätzung: Datengrundlage und Methoden

2.2.1 Grundkonzept der Expositionsabschätzung

Um die Exposition eines Probanden quantitativ abschätzen zu können, wird zunächst die Bioaerosolemission jeder einzelnen Stallanlage in Wohnungsnähe in Abhängigkeit von der darin gehaltenen Tierart und der Bestandsgröße festgelegt. Die so erhaltene Quellstärke dient als Eingabegröße für ein numerisches Ausbreitungsmodell, mit dem die Immission an der Wohnung berechnet wird. Die Lage der Wohnung relativ zur Stallanlage ergibt sich aus den Geokoordinaten, die sowohl für die Stallanlagen als auch für die Wohnungen zuvor ermittelt wurden. In den Ausbreitungsrechnungen werden die im Untersuchungsgebiet vorherrschenden meteorologischen Bedingungen wie beispielsweise die Windrichtungshäufigkeiten im Ausbreitungsmodell berücksichtigt.

Entsprechend des Expositionsbegriffes werden die Bioaerosolkonzentrationen aller Stallanlagen in Wohnungsnähe aufsummiert und dem Probanden zugeordnet. Dabei muss der Begriff „Wohnungsnähe“ genauer festgelegt werden: Würden Stallanlagen in einem sehr weiten Bereich um die Wohnung berücksichtigt, so würde die Exposition von Probanden, die im Randbereich des Untersuchungsgebietes wohnen, systematisch unterschätzt, da Ställe aus einem Areal berücksichtigt werden müssten, aus dem keine Informationen zu Stallanlagen vorliegen. Die maximale Entfernung von der Wohnung, innerhalb derer Stallanlagen noch zur Ermittlung der Exposition herangezogen werden, wird im vorliegenden Bericht mit Einzugsradius bezeichnet. Die folgende Grafik veranschaulicht dies: Die Exposition eines Probanden ergibt sich dabei aus der Summe der Immissionen der Stallanlagen in Wohnungsnähe, wobei Ställe außerhalb des Einzugsradius unberücksichtigt bleiben.



Grafik 2-1: Vereinfachtes Schema der Expositionsabschätzung.

2.2.1 Daten der Stallanlagen

Ausgangspunkt der Abschätzung der Immissionen am Wohnort jedes einzelnen Probanden ist die Kenntnis der Basisdaten der einzelnen Stallanlagen im näheren Umfeld:

- Geographische Koordinate der Stallanlage,
- Tierart, die in der Stallanlage gehalten wird,
- Bestandsgröße in der Stallanlage.

Die entsprechenden Daten der jeweiligen Tierhaltungsanlagen werden in den Veterinärämtern der Landkreise zum Zweck der Tierseuchenbekämpfung vorgehalten. Hierbei handelt es sich zum einen um Daten der Tierseuchenkasse (TSK), die wiederum die Anschrift des Tierbesitzers, die Art und die Zahl der gehaltenen Tiere umfasst. Zum anderen müssen die Tierhalter nach § 24b der Viehverkehrsverordnung den zuständigen Behörden (Kreisveterinärämtern) – zusätzlich zu den in der TSK verlangten Angaben – auch die Standorte der Tierhaltungsanlagen anzeigen. Diese beiden Datenquellen werden ergänzt durch die in den Kreisveterinärämtern vorliegenden Kenntnisse der örtlichen Gegebenheiten.

Zum Zeitpunkt der Datenrecherche (Ende 2000) wurden die Tierstalldaten in den Landkreisen Cloppenburg, Emsland und Vechta in einer Datenbank gehalten. Alle drei Landkreise haben die Standorte der einzelnen Stallanlagen, die darin gehaltene Tierart sowie die Bestandsgröße als Datei an das NLGA übermittelt. Im Landkreis Oldenburg waren die Daten zu diesem Zeitpunkt noch nicht elektronisch erfasst worden.

2.2.2 Probandenadressen

Die Bestimmung der Exposition der Probanden bzw. der Konzentration der Bioaerosole an deren Wohnung setzt die Kenntnis der genauen Lage der Wohnung relativ zu den umgebenden Stallanlagen voraus. Für die Ermittlung der hierfür benötigten Geokoordinate der Wohnung steht die Datenbank der Landesvermessung und Geobasisinformation Niedersachsen (LGN) zur Verfügung. Auf der Grundlage dieser Datenbank kann aus dem Gemeindennamen beziehungsweise dem Kreisgemeindeschlüssel, der Straße und der Hausnummer die zugehörige Gauß-Krüger-Koordinate (Rechts-/Hochwert) ermittelt werden.

Die für das Projekt verwendete Datenbank des LGN ist auf dem Stand vom 29.11.01 und enthält insgesamt fast 2 Millionen niedersächsische Adressen.

2.2.3 Auswahl der Bioaerosole

Die Zusammensetzung der aus den Stallanlagen emittierten Luft wird einerseits bestimmt durch die Außenluft, die durch natürliche oder mechanische Ventilation in den Stall gelangt, andererseits durch zusätzliche Stoffe, die im Stall gebildet werden. Bei diesen Stoffen handelt es sich in erster Linie um Gase, Mikroorganismen und Staub. Die Mikroorganismen wiederum setzen sich im Wesentlichen aus den luftgetragenen Keimen (Bakterien, Viren, Pilze, Hefen), Protozoen, Milben und Pollen zusammen (Seedorf, 2001). Sie gehen von den Tieren, dem Futter, der Einstreu und den Fäkalien aus.

Die überwiegende Menge der Luftinhaltsstoffe kommt in der Stallluft nicht isoliert, sondern an (Staub-)Partikel gebunden vor. Unter Bioaerosolen sollen in der Arbeit daher die in der Stallluft verteilten Konglomerate aus Staubpartikeln, Staubinhaltsstoffen biologischen Ursprungs und Mikroorganismen verstanden werden.

Aus dem breiten Spektrum der jemals experimentell in der Stallluft nachgewiesenen Bioaerosole müssen für die praktische Durchführung der Expositionsabschätzung einige wenige repräsentative Komponenten ausgewählt werden. Dabei sollen einerseits die Bioaerosole berücksichtigt werden, die in der jüngeren wissenschaftlichen Literatur als potentiell gesundheitlich wirksam diskutiert werden. Andererseits müssen für die ausgewählten Bioaerosole hinreichend belegte experimentelle Daten zur Emission aus Stallanlagen für alle betrachteten Tierarten zur Verfügung stehen. Hier ergibt sich unter anderem das Problem, dass für die meisten Bioaerosole keine verbindlichen Messmethoden festgelegt worden sind. Die vergleichende Bewertung der in unterschiedlichen Studien gewonnenen Ergebnisse untereinander wird somit deutlich erschwert. Zudem wurde bislang nur in einer vergleichsweise geringen Zahl von wissenschaftlichen Untersuchungen die für die Quantifizierung der Quellstärke notwendige gleichzeitige Bestimmung sowohl der Bioaerosolkonzentration in der Stallluft als auch des Abluftvolumenstroms durchgeführt. Anhand der aufgeführten Kriterien wurden die folgenden Bioaerosole für die Expositionsabschätzung ausgewählt:

- Gesamtkeime,
- Pilze,
- Staub, jeweils getrennt für die atembare und die alveolengängige Fraktion,
- Endotoxin, jeweils getrennt für die atembare und die alveolengängige Fraktion.

Die in Abhängigkeit von der Tierart und der Bestandsgröße jeweils verwendeten Emissionsmassenströme sind bei der Darstellung des Ausbreitungsmodells in Kapitel 2.2.4 angegeben.

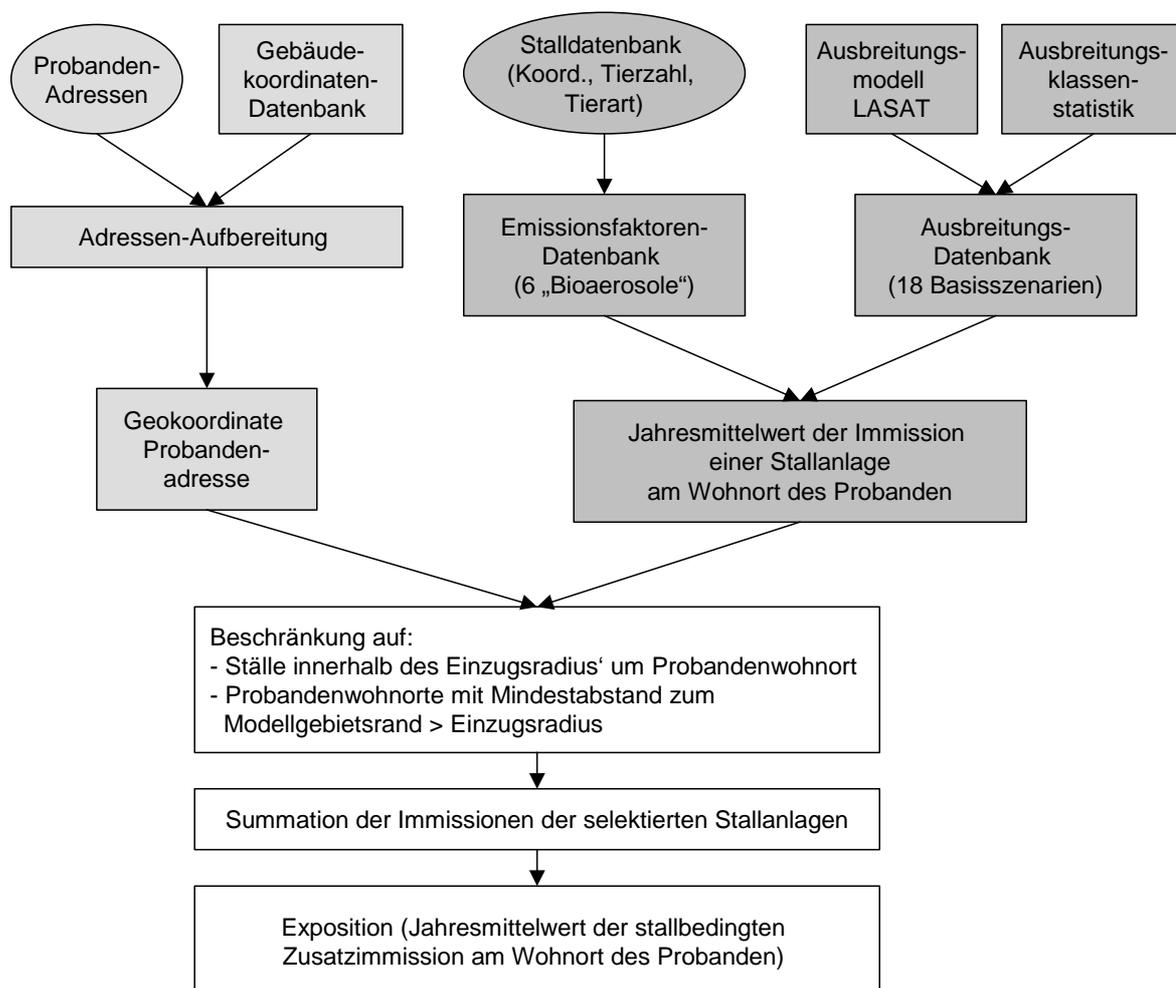
2.2.4 Konzept des Expositionsmodell

Die Grundstruktur des Expositionsmodells und das Zusammenwirken der einzelnen Modellmodule wird im Folgenden erläutert und in Grafik 2-1 dargestellt.

Die Exposition der Probanden ergibt sich nach der Festlegung in Kapitel 1.4.1 aus der Summe der Immissionen der umliegenden Stallanlagen. Um die zu berücksichtigenden Ställe ermitteln zu können, wird zunächst die Geokoordinate der Probandenwohnung anhand der Wohnadresse durch Abgleich mit der Gebäudedatenbank bestimmt (Kapitel 2.2.2).

Ausgehend von der Geokoordinate der Wohnung werden anhand der Stalldatenbank diejenigen Stallanlagen identifiziert, die innerhalb eines vorzugebenden Einzugsradius um die Wohnung liegen. Für diese Ställe wiederum wird der mittlere jährliche Immissionsbeitrag für jede Bioaerosolkomponente (Kapitel 2.2.3) berechnet und für alle Ställe aufsummiert.

Zur Berechnung der Bioaerosolimmission für einen einzelnen Stall wird zunächst aus der Stalldatenbank (Kapitel 2.2.1) die Tierart und die Bestandsgröße ermittelt. Hieraus ergibt sich die Quellstärke für die einzelnen Bioaerosolkomponenten. Die Ausbreitung der Bioaerosole und damit der Verdünnung hängt – außer von den typischen Wetterbedingungen – von der Stallgeometrie und der Art der Abluftführung ab. Für insgesamt 18 charakteristische Stalltypen wurden mit einem mikroskaligen Ausbreitungsmodell Ausbreitungsszenarien berechnet und in einer Datenbank abgelegt. Quellstärken und Ausbreitungsszenarien erlauben dann die Abschätzung der Bioaerosolimmissionen am Wohnort der Probanden.



Grafik 2-2: Grundschemata der Expositionsmodellierung

2.3 Beobachtungsumfang und Datenaufbereitung

2.3.1 Beteiligung und Fragebogenrücklauf

Mit Ausnahme des Landkreises Cloppenburg sind die Eltern nicht direkt angeschrieben worden, sondern die Verteilung der Fragebögen lief über die Schulen und die Schuleingangsuntersuchungen ab.

Als Maßzahl für den Fragebogenrücklauf wird die Anzahl der eingegebenen Fragebögen auf die „Einschulungskinder insgesamt“ bezogen, wobei der Nenner noch um nicht-verteilte Fragebögen korrigiert wurde [„korrigierte Responserate“].

Die Rücklaufzahlen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt. Im Landkreis Oldenburg starteten die Schuleingangsuntersuchungen bereits im Dezember, so dass in den ersten Wochen eine Vorabversion des Fragebogens kopiert eingesetzt werden musste.

Tabelle 2-1: Rücklauftabelle nach einzelnen Teilregionen

	Eingegangene Fragebögen	ausgeteilte Bögen nach Listen	untersuchte Kinder	eing. Bögen / unters. Kinder	korr. Nenner	korrigierte Responserate
Emsland	3145		3766	83,5%	3715	84,7%
Aschendorf	1650	1946	1938	85,1%	1922	85,8%
Lingen	902	1143	1125	80,2%	1103	81,8%
Meppen	593	762	703	84,4%	690	85,9%
Cloppenburg	1980	2275	2296	86,2%	2250	87,0%
Oldenburg insg.	1305		1599	81,6%	1540	84,7%
Vechta	1513	1790	1827	82,8%	1790	84,5%
Insgesamt	7943		9442	84,1%	9295	85,5%

In Vechta konnte auf die detaillierten Angaben der Fragebogenverteilungsliste zurückgegriffen werden. In Cloppenburg verlief die Verteilung direkt per Anschreiben an die Eltern; hier konnte die Anzahl der verschickten Briefe als Nenner verwendet werden.

Die korrigierte Responserate von insgesamt 85,5% ist erfreulich hoch. Sie variiert dabei nur minimal zwischen den Landkreisen, die die Bögen über die Schulen verteilt haben, in dem Bereich 84,5% - 84,7% und ist in Cloppenburg (Postversand) mit korrigierten 87,0% nur geringfügig höher.

Von der Zielpopulation (Kinder mit mindestens einem deutschen Elternteil, die nicht weniger als zwei Jahre in der aktuellen Wohnung wohnen) liegen 6046 Datensätze (= 76,1% aller Fragebögen) vor.

Insgesamt liegen 5150 verwertbare Hautbefunde vor; zusätzlich n = 290 nicht verwertbare Hautbefunde (z.B. von nicht-geschulten Jugendärzten). Von den verwertbaren Befunden entfallen 3840 auf die Zielpopulation, was 74,6% aller verwertbarer Hautbefunde entspricht.

Im Landkreis Emsland wurden lediglich in Aschendorf von zwei der drei Schulärzte standardisierte Hautbefundungen durchgeführt, so dass damit die Hautbefundung nicht flächendeckend durchgeführt worden ist. Zudem resultiert die deutlich geringere Zahl von Hautbefunden im Vergleich zu den Fragebögen daraus, dass nicht alle Schulärzte die Befundung bereits zu Beginn der Schuleingangsuntersuchungen standardisiert durchgeführt haben. Bei der Response-Betrachtung wurden nicht-standardisierte Befunde herausgenommen (Oldenburg: 111, Cloppenburg: 187). Ähnliches gilt für Untersuchungen vor Mitte Februar 2001, weil die Schulung der Schulärzte zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen war.

Tabelle 2-2: Teilnahme Hautbefundung

	untersuchte Kinder	nach dem 12.2./15.2. untersuchte Kinder	verwertbare Befunde nach dem 12.2.	Befunde / unters. Kinder (korr.)
Aschendorf	1938	1683	1244	73,9%
Cloppenburg	2296	2034	1629	80,1%
Oldenburg insg.	1599	1036	764	73,7%
Vechta	1827	1753	1448	82,6%
Insgesamt	7660	6506	5085	78,2%

Verweigerungen seitens der Eltern hingegen waren höchst selten, vor allem nach einer persönlichen Aufklärung zum Termin der Schuleingangsuntersuchung. Die geringe Verweigerungsrate geht auch aus der Tabelle 2-2 hervor: der um das Datum und die Untersucher korrigierte Anteilswert „Befunde zu untersuchte Kinder“ ist fast ebenso hoch wie der Anteilswert „Fragebogen zu untersuchte Kinder“ (Tabelle 2-1). Die Verweigerungsrate variiert über die Landkreise bedingt durch die Aufklärungsmöglichkeit des schulärztlichen Personals vor Ort.

Bei den 1917 erfassten Cloppenburgern Kindern konnte 1506 mal das Blut getestet (Anteil: 78,6%) werden. Für die Zielpopulation ergibt sich mit 1072 Blutbefunden ein Anteilswert von 78,8%.

2.4 Datenaufbereitung und Eingabe

Die Datenerfassung wurde extern von der ARGEFA GmbH durchgeführt. Die Dateneingabe erfolgte nach einer detaillierten Absprache über die zu verwendenden Codierungen.

Insgesamt konnten 86 Zwillingspaare und sechsmal Drillinge identifiziert werden, was zu einer realistischen Häufigkeit von Zwillingen in der Erhebungsregion führt. Von den Zwilling- bzw. Mehrlingspaaren wurde ein Kind zufällig als „Repräsentant“ ausgewählt; die übrigen Zwillingskinder wurden entsprechend indiziert, um zur Erfüllung der Grundannahme unabhängig verteilter Beobachtungen bei späteren induktiven Auswertungen ausgeschlossen zu werden. Zudem wurden 17 Geschwisterkinder identifiziert, von denen das Regeleinschulungskind für die induktiven Analysen ausgewählt wurde.

2.5 Aufbereitung der Expositionseingangsdaten

Von den drei Landkreisen, die über eine elektronische Datenbank verfügten, wurden insgesamt 13714 Stallanlagen übermittelt, die zunächst um die nicht belegten Stallanlagen bereinigt wurden. 378 Stallanlagen waren keine Geokoordinaten zugeordnet worden, obwohl sie mit Tieren belegt waren. Die meisten dieser Stallanlagen befinden sich im Landkreis Emsland, wo sich die Datenbank zum Zeitpunkt der Datenabfrage gerade im Aufbau befand und die äußerst zeitintensive Georeferenzierung noch nicht abgeschlossen war.

Insgesamt liegen die Adressen von 6609 Probanden aus den Landkreisen Cloppenburg, Emsland und Vechta vor. Nach entsprechender Aufbereitung konnten 5999 Adressen (90,8 %) georeferenziert werden. Bei den 610 nicht georeferenzierbaren Adressen lagen nur in 37 Fällen unvollständige Adressangaben vor, in den übrigen Fällen konnte die angegebene Straße oder Hausnummer nicht in der LGN-Adressdatenbank identifiziert werden.

Vor der weiteren Bearbeitung muss geprüft werden, ob die Wohnung der Probanden in der Nähe der äußeren Grenze des Untersuchungsgebiets liegt. Wenn der Abstand der Wohnung zur Grenze des Untersuchungsgebiets kleiner als der Einzugsradius ist, müssten für die Expositionsabschätzung auch Stallanlagen aus Arealen berücksichtigt werden, die durch die Stalldatenbank nicht abgedeckt sind. In diesen Fällen würde die mit dem Modell berechnete Exposition systematisch unterschätzt. Damit ist die Expositionsabschätzung nur gültig für Probanden, deren Wohnadressen im zentralen Bereich des Untersuchungsgebietes liegen.

2.6 Datenqualität Expositionsangaben

Die Qualität der subjektiven Fragebogenangaben zu den nächst entfernten Ställen reicht nicht aus, um daraus eine hinreichend valide Expositionsabschätzung durchführen zu können.

Insofern können die Entfernungsangaben der Probanden bestenfalls als orientierender subjektiver Expositionsindikator – ohne Anspruch auf genauere Quantifizierung – verstanden werden. In dieser Form wurden die subjektiven Angaben auch weiter parallel zu den objektiven Expositionsmarkern verwendet, nicht jedoch als Ergänzung (Oldenburg) oder gar Alternative für den gleichen Sachverhalt.

Es zeigen sich relativ große Unterschiede zwischen der errechneten Expositionshöhe basierend auf einem 2km beziehungsweise einem 0,5km-Einzugsradius um den Wohnort, so dass in der Regel mit dem „genaueren“ 2km-Radius gearbeitet wird.

Zur Ergänzung kann parallel auch mit dem 0,5km-Radius gerechnet werden, da dabei die Proportionalität zur Expositionshöhe basierend auf dem 2km-Einzugsradius nahezu gewahrt ist. Dies gilt vor allem bei einer dichotomen Aufteilung in „(praktisch) nicht“ beziehungsweise „(nennenswert) exponierte“ Kinder. Der Vorteil zusätzlicher Beobachtungen beim 0,5km-Einzugsradius ist dabei grundsätzlich gegen den Nachteil von Klassifikationsfehlern abzuwägen.

2.7 Validität der Dermatitisbefundung

Nach dem Trainingsseminar und Selbststudium haben die späteren schulärztlichen Untersucher einen Test absolviert, in dem Fotos zu befunden waren. Einerseits wurde die Übereinstimmung der Befundungen unter den Schulärzten evaluiert. Andererseits wurden diese Befunde mit denen von Prof. T. Werfel von der Hautklinik der MHH Hannover als externe Referenz verglichen, wobei maximal drei der dazu verwendeten 28 Fotos falsch befundet werden durften.

Neun von zehn Schulärzten bestanden diesen Test. Die neun Schulärzte wurden paarweise auf ihre Übereinstimmung bei der Befundung der maßgeblichen 28 Bilder bewertet. Als Maß der Übereinstimmung ist die übliche Kappa-Statistik herangezogen worden.

Die Schulärzte sind somit alle auf den gleichen Standard zur Befundung geschult worden.

Um zu prüfen, ob trotz vorheriger Standardisierung (s.o.) unter Feldbedingungen ein Untersuchereffekt existiert, wurden die arzt-spezifischen Befundraten unter anamnestischen Angaben zu aktuellen Hautsymptomen konditioniert und bivariat beziehungsweise multivariat auf Gleichheit überprüft.

Dabei war Untersucher „22“ mit einer positiven Befundrate von 10,4% gegenüber 3,3 – 7,2 % (\bar{x} 5,3%) bei den übrigen Untersuchern höchst auffällig. Diese höhere Befundrate kann nicht durch andere Faktoren erklärt werden, etwa dadurch, dass dieser Arzt überproportional viel Kinder mit Neurodermitis untersucht hätte. Ein Untersuchereffekt ist damit nicht auszuschließen.

Die Hautbefunde vom Arzt „22“ werden daher in den späteren Auswertungen zunächst nicht weiter berücksichtigt. Die Befundraten der übrigen Ärzte, kontrolliert nach verschiedenen übrigen Einflussgrößen, sind demgegenüber homogen.

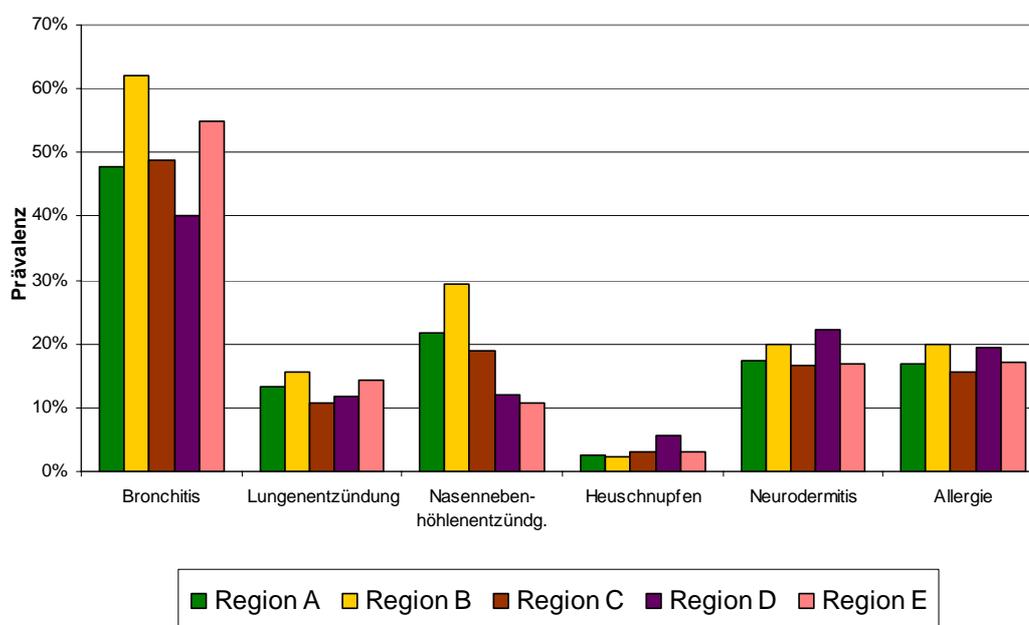
3 Bivariate Analysen

Zunächst wurden die direkt erfragten Beschwerden in ihrer Häufigkeit deskriptiv (inklusive aller Geschwisterkinder) berechnet, auch um so die Prävalenzen mit anderen Studien vergleichen zu können.

Die Prävalenz sichtbarer Beugeekzeme beträgt 5,5%, die eines positiven SX1-Tests 16,7%. Die Prävalenzen erfragter Symptome liegen im Bereich vergleichbarer Studien (z.B.: „Giemen letzte 12 Monate“ AABEL: 14,7%; ISAAC-Münster 2000: 13,3%; INTERREG 1995: ca. 18%), wobei sie etwas höher als bei älteren ISAAC-Studien oder Wirkungsuntersuchungen ausfallen.

Die erfragten „jemals gestellten ärztlichen Diagnosen“ streuen teilweise stärker als die Symptomangaben der Eltern. So schwankt die Häufigkeit einer jemals diagnostizierten „Nasennebenhöhlenentzündung“ nicht nur in der Untersuchungsregion stark (siehe Grafik 3-1), sondern sie liegt insgesamt in etwa um den Faktor vier höher als bei Wirkungsuntersuchungen in Halle-Merseburg Mitte der 90er Jahre (Ministerium für Arbeit, Soziales und Gesundheit des Landes Sachsen-Anhalt, 1996).

Ärztliche Diagnosen nach Teilregionen



Grafik 3-1: Prävalenzen ausgewählter jemals gestellter ärztlicher Diagnosen nach Teilregionen

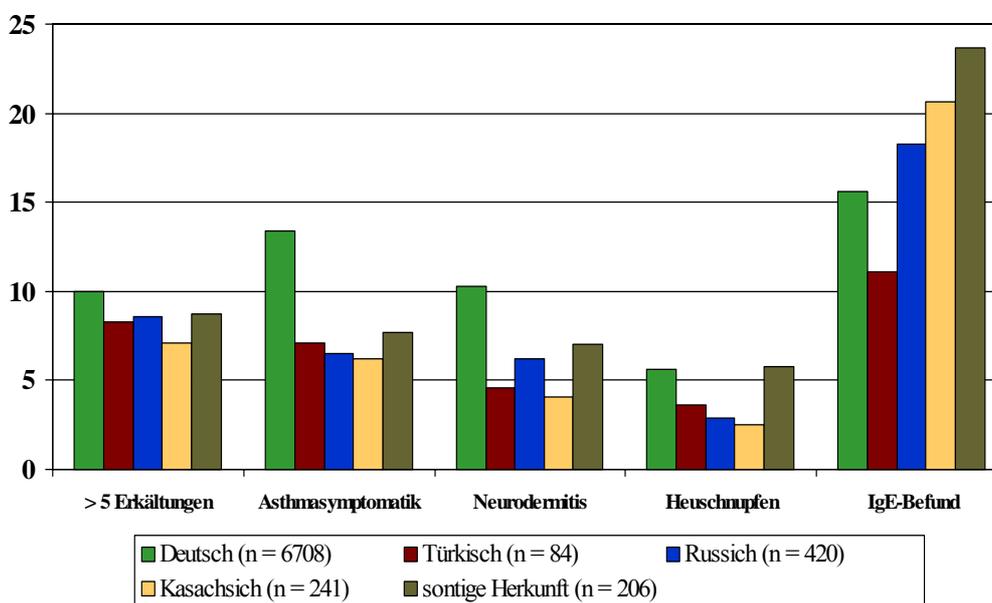
Aufgrund zu vermutender unterschiedlichen Diagnosekriterien der niedergelassenen Ärzte werden im AABEL-Projekt vornehmlich die von den Eltern erfragten Symptomen herangezogen.

3.1 Herkunft der Eltern

Bei rund 88% der Kinder stammt mindestens eines der Elternteile aus Deutschland. Daneben gibt es vor allem in Cloppenburg einen relativ hohen Anteil von Spätaussiedlerkinder, deren Eltern aus Gebieten der ehemaligen Sowjetunion, insbesondere aus Russland (5,3%) oder aus dem asiatischen Kasachstan (3,0%), stammen. Von den übrigen (elterlichen) Herkunftsnationen ist allein die Türkei, allerdings nur mit einem Anteil um die 1%, noch einzeln zu benennen.

Prävalenzunterschiede nach der Herkunft der Eltern sind aus mehreren Gründen plausibel: zum einen aufgrund einer unterschiedlichen Prädisposition (Unterschiede zwischen türkischer oder kasachischer und westeuropäischer Abstammung) – dies beträfe allerdings vornehmlich die atopischen Erkrankungen. Zum zweiten dürften vor allem jedoch „Verständnisschwierigkeiten“ ausschlaggebend sein, die sich je nach erfragten Symptom höchst unterschiedlich niederschlagen: Dies dürfte auch die in der folgenden Grafik 3-2 dargestellten Unterschiede gerade beim „Giemen“ erklären. (Prävalenz „Irgendwann Giemen“ bei Kindern deutscher Eltern: 27,9%, demgegenüber: türkische Eltern 9,8%, russische Eltern 9,7% oder kasachische Eltern 12,4%) Auch die recht hohe Prävalenz eines jemals vom einem Arzt diagnostiziertem Heuschnupfens, die von Eltern türkischer Herkunft (16,9% gegenüber 3,7% bei Eltern deutscher Herkunft) dokumentiert ist, dürfte eher auf einem „Missverständnis“ basieren. Dies zeigt auch die Prävalenz des Heuschnupfenleitsymptoms „juckende und tränende Augen bei Nasenbeschwerden (ohne Erkältung)“, die, wie in der folgenden Grafik dargestellt, für türkische Kinder eher unauffällig ist. Eine dritte mögliche Ursache für die Unterschiede in den Symptommhäufigkeiten nach der elterlichen Herkunft könnten noch Einschränkungen bei der Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen sein; – dies beträfe aber primär die jemals gestellten ärztlichen Diagnosen.

In der folgenden Grafik sind in Abhängigkeit vom Herkunftsland der Eltern die Einjahresprävalenzen einiger Leitsymptome sowie Prävalenz eines erhöhten IgE-Befundes aufgeführt. Die Angabe „mehr als 5 Erkältungen“ ergibt sich aus der erfragten ungefähren Anzahl von Erkältungen im letzten Jahr, die Asthmasymptomatik fasst verschiedene Angaben zusammen ebenso wie das Neurodermitis-Kriterium nach Williams. Die aufgeführte Heuschnupfensymptomatik entspricht der Frage „juckende und tränende Augen bei Nasenbeschwerden (ohne Erkältung)“.



Grafik 3-2: ausgewählte Symptome nach der Herkunft der Eltern

Zusammengenommen zeigen sich sehr starke Unterschiede nach der Herkunft des Kindes. Eine einfache Kontrolle dieser Unterschiede in späteren Analysen in Form eines Faktors „Herkunft“ erscheint wenig sinnvoll, da die Unterschiede multikausal bedingt sein können und je nach Herkunft und Symptom unterschiedlich ausgeprägt sind. Gegen eine über diese deskriptive Darstellung hinausgehende getrennte Analyse im Umweltzusammenhang, beispielsweise nur für Kasachen oder Russen, spricht die dann zu geringe Fallzahl.

Die folgende Tabellen listet nach der Herkunft der Eltern die erfragten jemals gestellten ärztlichen Diagnosen, eine etwaige Medikation sowie ein am Untersuchungstag bestehendes sichtbares Beugeekzem auf. Die anschließende Tabelle 3-2 gibt eine herkunftsspezifische Übersicht über die erfragten respiratorische und atopische Symptome auf. Wie auch in den folgenden Tabellen gibt dabei die Anzahl der Sternchen in der Spalte „Signifikanz“ den p-Wert eines Test auf Gleichheit der Gruppen an ($* < 0,05$; $** < 0,01$; $*** < 0,001$) und ist somit ein Indikator für die Stärke der Unterschiede. Für diese Tests wurden aufgrund der Notwendigkeit unabhängiger Beobachtungen auf Geschwisterkinder verzichtet; die Fallzahl sank dabei auf insgesamt $n = 7834$.

Mit Ausnahme der zumeist seltenen abgefragten Allergien (ärztlich bestätigt), des Heuschnupfens sowie der ärztlichen Asthma-Diagnose unterscheiden sich die Angaben zur Häufigkeit jemals gestellter ärztlicher Diagnosen signifikant nach der Herkunft der Eltern.

Tabelle 3-1: Diagnosenübersicht nach Herkunft (Gesamtpopulation): erfragte Diagnosen, Medikation und aktuelles Beugeekzem

Frage	deutsche Herkunft ¹ n = 6985 (87,9%)	Türkei n = 88 (1,1%)	Russland n = 420 (5,3%)	Kasachstan n = 240 (3,0%)	sonst. Herkunft n = 210 (2,7%)	Signifikanz
Fr42_1 Asthma	4,7%	3,7%	2,7%	2,6%	6,1%	
Fr42_2 Asthm./spast./obstrukt. Bronchitis	15,7%	11,0%	3,9%	5,1%	6,6%	***
Fr42_3 Bronchitis	53,5%	23,2%	28,5%	31,6%	35,7%	***
Fr42_4 Pseudokrupp	17,2%	0,0%	2,9%	1,3%	4,6%	***
Fr42_5 Lungenentzündung	13,7%	12,2%	7,9%	6,0%	8,7%	***
Fr42_6 Nasennebenhöhlenentzündung	20,3%	4,9%	6,1%	7,3%	8,7%	***
Fr42_7 Mittelohrentzündung	65,9%	28,0%	29,5%	30,8%	34,2%	***
Fr43 Medikamente gegen Asthma	14,0%	10,3%	9,5%	7,6%	12,0%	**
Fr44 Heuschnupfen (Arzt)	3,1%	6,0%	3,7%	3,1%	5,4%	
Fr45 Medikamente gegen Heuschnupfen	28,8%	26,8%	23,4%	22,8%	23,6%	*
Fr46 Neurodermitis (Arzt)	19,5%	4,8%	11,5%	6,0%	10,2%	***
Fr47 Allergie (Arzt)	18,5%	4,7%	10,5%	13,0%	12,6%	***
Fr48_1 Hausstaub/Milbenallergie	7,0%	2,4%	5,2%	6,8%	7,1%	
Fr48_2 Gräser/Pollenallergie	5,0%	0,0%	2,2%	2,5%	2,5%	**
Fr48_3 Schimmelpilzallergie	1,4%	1,2%	0,5%	0,8%	0,5%	
Fr48_4 Kuhmilchallergie	2,5%	0,0%	0,7%	0,0%	2,5%	*
Fr48_5 Hühnereiallergie	1,4%	0,0%	0,0%	0,4%	1,0%	
Fr48_6 (Haus)Tierallergie	3,6%	2,4%	1,7%	3,0%	4,1%	
Fr48_7 sonstige Allergie	9,0%	1,2%	3,5%	6,3%	3,6%	***
Ekzem Sichtbares Beugeekzem	5,6%	4,3%	4,9%	4,4%	6,0%	

Auf Seiten der erfragten Symptome fallen vor allem herkunftsbezogene Unterschiede beim „Giemen“, „Atemnot“ und beim „Reizhusten“ sowie bei den dermatologischen Symptomen auf.

¹ mindestens ein Elternteil deutscher Herkunft

Tabelle 3-2: Beschwerdenübersicht nach Herkunft (Gesamtpopulation)

Frage	deutsche Herkunft n = 6985 (87,9%)	Türkei n = 88 (1,1%)	Russ- land n = 420 (5,3%)	Kasach- stan n = 240 (3,0%)	sonst. Herkunft n = 210 (2,7%)	Signi- fikanz
Fr17 häufig Husten beim Aufstehen	8,8%	4,6%	7,0%	4,6%	5,9%	*
Fr18 Husen nach Aufwachen l. 12 Mon.	8,5%	5,9%	7,8%	6,4%	7,4%	
Fr19 Reizhusten in l. 12 Mon.	27,5%	16,7%	22,3%	22,7%	16,7%	***
Fr20 nachts trockenen Husten l. 12 Mon.	16,5%	16,5%	12,7%	16,4%	16,2%	
Fr21 irgendwann pfeif./keuch. Geräusche	27,9%	9,8%	9,7%	12,4%	15,6%	***
Fr22 in l. 12 Mon. pfeif./keuch. Geräusche	14,8%	8,3%	6,9%	6,8%	10,6%	***
Fr25 beim Reden nach ein/zwei Worten wieder Luft ...	3,0%	6,0%	2,0%	1,3%	1,0%	
Fr27 l. 12 Mon. pfeif./keuch. Geräusche bei körperlicher Anstrengung	5,8%	3,7%	3,7%	3,4%	5,1%	
Fr28 irgendwann Kurzatmig, Atemnot	14,4%	4,8%	5,1%	6,3%	7,0%	***
Fr29 in l. 12 Mon. Kurzatmig, Atemnot	6,3%	2,5%	2,2%	2,1%	5,0%	***
Fr30 irgendwann Asthma	6,1%	4,8%	2,7%	3,8%	5,4%	*
Fr31 irgendwann Niesanfälle oder laufende, verstopfte o. juck. Nase	15,8%	9,6%	13,9%	12,9%	16,3%	
Fr32 in l. 12 Mon. Niesanfälle oder laufende, verstopfte o. juck. Nase	13,3%	6,0%	11,2%	8,6%	13,9%	
Fr33 in l. 12 Mon. gleichzeitig juckende oder tränende Augen	5,6%	3,6%	2,9%	2,5%	5,8%	*
Fr36 irgendwann Heuschupfen	3,7%	16,9%	6,8%	4,0%	9,2%	***
Fr37 im letzten Jahr juck. Hautveränderg.	23,9%	15,3%	22,9%	13,2%	20,3%	**
Fr39 juck. Hautveränd. in Hautfaltenregion	17,4%	8,5%	15,7%	8,8%	12,1%	**
Fr40 im letzten Jahr trockene Haut	30,9%	14,8%	17,9%	12,3%	18,9%	***
Fr41 irgendwann Neurodermitis	21,9%	5,2%	13,3%	8,4%	11,7%	***

3.2 Geschlecht

Jungen haben bekanntlich ein erhöhtes Risiko für Asthma und atopische Erkrankungen als Mädchen (vgl. z.B. Sears, 1996), so dass selbst bei fünf- bis sechsjährigen Kindern eine geschlechtsspezifische Analyse sinnvoll ist.

Bei praktisch allen erfragten Symptomen lassen sich auch in AABEL geschlechtsspezifische Unterschiede ausmachen, egal ob nur die Zielpopulation oder die Gesamtdaten betrachtet wird. Jungen haben dabei häufiger respiratorische bzw. asthmabezogene Symptome, rhinitische Beschwerden sowie Allergien. Demgegenüber weisen Mädchen nur bei den neurodermitischen Fragestellungen höhere Raten als die Jungen auf. Die Unterschiede sind dabei proportional über die reine Symptomebene, die jemals gestellten ärztlichen Diagnosen oder auch die objektivierenden Zusatzuntersuchungen hinweg vorhanden.

In den beiden folgenden Tabellen sind die entsprechenden geschlechtsspezifischen Prävalenzen sowohl für die gesamten Daten wie auch für die eingeschränkte Betrachtung der späteren Zielpopulation aufgeführt. (Die Signifikanzaussagen beziehen sich dabei wiederum auf die um Geschwisterkinder bereinigte Daten; die Fallzahl sank dadurch für die Signifikanzbetrachtung auf n = 7834 bzw. n = 5965.)

Tabelle 3-3 : Geschlechtsspezifische Diagnosenübersicht: erfragte Diagnosen, Medikation und aktuelles Beugeekzem

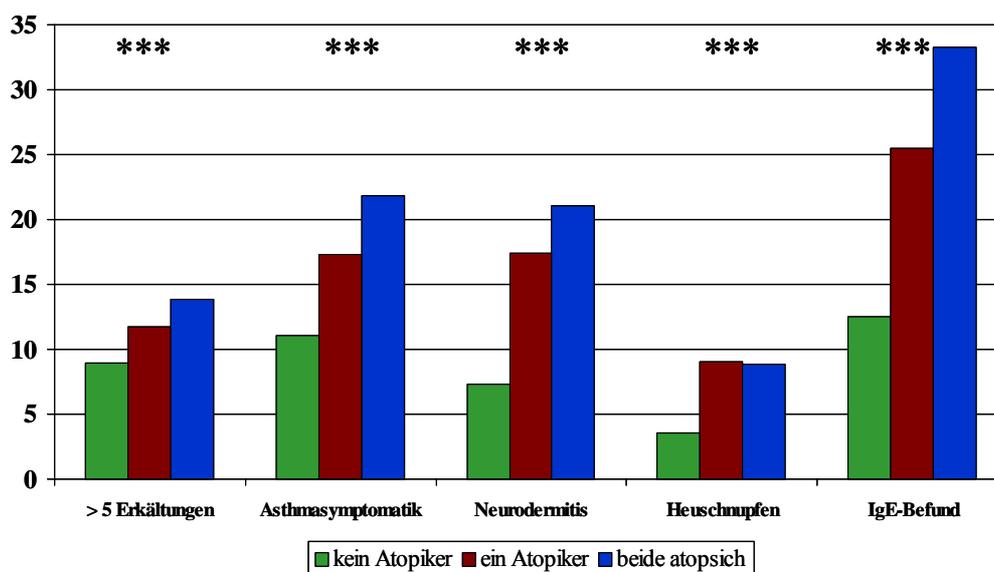
Frage	Alle (n = 7943)			Zielpopulation (n= 6060)		
	Jungen	Mädchen	Signifi- kanz	Jungen	Mädchen	Signifi- kanz
Fr42_1 Asthma	5,4%	3,6%	***	5,1%	3,7%	**
Fr42_2 Asthm./spast./obstrukt. Bronchitis	17,1%	11,7%	***	18,5%	13,0%	***
Fr42_3 Bronchitis	52,7%	48,7%	***	55,8%	52,2%	**
Fr42_4 Pseudokrupp	18,5%	12,4%	***	20,9%	14,2%	***
Fr42_5 Lungenentzündung	13,9%	12,1%	**	14,7%	13,1%	*
Fr42_6 Nasennebenhöhlenentzündung	20,3%	17,1%	***	21,7%	19,0%	*
Fr42_7 Mittelohrentzündung	63,1%	60,4%	*	67,3%	65,6%	
Fr43 Medikamente gegen Asthma	15,1%	11,7%	***	15,6%	12,4%	***
Fr44 Heuschnupfen (Arzt)	3,9%	2,5%	***	3,5%	2,1%	***
Fr45 Medikamente gegen Heuschnupfen	29,1%	27,1%	*	29,9%	27,4%	*
Fr46 Neurodermitis (Arzt)	19,0%	17,6%		19,9%	19,0%	
Fr47 Allergie (Arzt)	18,9%	16,1%	**	19,2%	16,8%	*
Fr48_1 Hausstaub/Milbenallergie	8,0%	5,6%	***	7,9%	5,6%	***
Fr48_2 Gräser/Pollenallergie	5,7%	3,4%	***	5,8%	3,5%	***
Fr48_3 Schimmelpilzallergie	1,6%	1,0%	*	1,5%	1,2%	
Fr48_4 Kuhmilchallergie	2,4%	2,2%		2,5%	2,2%	
Fr48_5 Hühnereiallergie	1,3%	1,2%		1,4%	1,2%	
Fr48_6 (Haus)Tierallergie	3,8%	3,1%		3,7%	3,1%	
Fr48_7 sonstige Allergie	8,4%	8,3%		8,5%	9,2%	
Ekzem Sichtbares Beugeekzem	4,3%	6,8%	***	4,6%	7,1%	***
Befund pos. SX1-Test	18,8%	14,2%	*	18,9%	13,7%	*

Tabelle 3-4: Geschlechtsspezifische Beschwerdenübersicht

Frage	Alle (n = 7943)			Zielpopulation (n= 6060)		
	Jungen	Mädchen	Signifi- kanz	Jungen	Mädchen	Signifi- kanz
Fr17 häufig Husten beim Aufstehen	9,6%	7,3%	***	9,7%	7,5%	**
Fr18 Husen nach Aufwachen in l. 12 Mon.	9,2%	7,3%	**	9,3%	7,3%	**
Fr19 Reizhusten in l. 12 Mon.	27,8%	25,7%	*	28,4%	26,8%	
Fr20 nachts trockenen Husten l. 12 Mon.	16,5%	16,0%		16,7%	16,4%	
Fr21 irgendwann pfeif./keuch. Geräusche	29,1%	22,6%	***	31,0%	24,7%	***
Fr22 in l. 12 Mon. pfeif./keuch. Geräusche	15,6%	12,2%	***	16,1%	13,1%	***
Fr25 beim Reden nach ein/zwei Worten wieder Luft ...	3,6%	2,1%	***	3,3%	2,2%	**
Fr27 in l. 12 Mon. pfeif./keuch. Geräusche bei körperlicher Anstrengung	6,8%	4,2%	***	6,9%	4,5%	***
Fr28 irgendwann Kurzatmig, Atemnot	15,6%	11,0%	***	16,4%	11,7%	***
Fr29 in l. 12 Mon. Kurzatmig, Atemnot	7,0%	4,7%	***	7,2%	4,9%	***
Fr30 irgendwann Asthma	6,9%	4,6%	***	6,9%	4,6%	***
Fr31 irgendwann Niesanfälle o. laufende, verstopfte oder juckende Nase	17,0%	14,0%	***	16,7%	13,6%	***
Fr32 in l. 12 Mon. Niesanfälle o. laufende, verstopfte oder juckende Nase	14,4%	11,3%	***	14,3%	11,2%	***
Fr33 in l. 12 Mon. gleichzeitig juckende oder tränende Augen	5,8%	4,8%		5,8%	4,8%	
Fr36 irgendwann Heuschupfen	4,8%	3,4%	**	4,2%	2,6%	***
Fr37 im letzten Jahr juck. Hautveränderg.	21,6%	25,1%	***	22,1%	26,1%	**
Fr39 juck. Hautveränd. in Hautfaltenregion	15,3%	18,3%	***	15,8%	19,4%	***
Fr40 im letzten Jahr trockene Haut	27,5%	31,0%	**	28,5%	33,4%	***
Fr41 irgendwann Neurodermitis	21,0%	20,2%		22,2%	21,4%	

3.3 Atopiestatus

Die Frage, ob die Eltern des Kindes selbst atopisch sind, erweist sich als dominanter Einflussfaktor für die Symptome des Kindes. Neben der genetischen Vorbelastung durch die Atopie der Eltern kann für diese höhere Symptomatik auch eine verstärkte Aufmerksamkeit der Eltern mit verantwortlich sein, da eine höhere Prävalenz auch bei Symptomen ohne direktem Zusammenhang zu einer atopischen Erkrankung beobachtet werden kann. Die fünf in der Grafik 3-3 aufgeführten Symptome unterscheiden sich alle hochsignifikant ($p < 0,001$) in der Prävalenz nach dem Atopiestatus der Eltern.



Grafik 3-3: ausgewählte Symptome nach der Anzahl atopischer Elternteile

Für die eindeutig mit atopischen Erkrankungsformen einhergehenden Symptome für Neurodermitis bzw. Heuschnupfen sowie für die spezifische IgE-Erhöhung zeigt sich, dass Kinder mit (genau) einem atopischen Elternteil rund doppelt so häufig das entsprechende Symptom aufweisen. Die erhöhte Prävalenz wird zum Teil noch gesteigert, wenn beide Elternteile Atopiker sind. Bei dem Asthmaleitsymptom ist der Unterschied nicht ganz so stark ausgeprägt.

Die Unterschiede bei den Erkältungskrankheiten sind gegenüber den anderen Symptomen trotz Signifikanz zwar als gering anzusehen, doch deutet sich hier eben auch an, dass auch eine erhöhte Aufmerksamkeit bzw. Wahrnehmung der atopischen Eltern mitverantwortlich sein kann, dass bei ihren Kindern erhöhte Prävalenzen – auch bei an sich nicht atopischen Erkrankungen – dokumentiert werden.

3.4 Individuelle und umweltbezogene Risikofaktoren

Für die folgenden Auswertungen wurde nur die Zielpopulation betrachtet.

3.4.1 Soziale Schicht

Mit der sozialen Schicht, die als Ersatz für eventuell risikobehaftete Lebensstilfaktoren angesehen werden kann, ist stark die Schulbildung der Eltern assoziiert.

Die Unterschiede nach der Schulbildung der Eltern (i.e. höher der beiden elterlichen Abschlüsse) als grober Sozialschichtindikator fallen im Vergleich zu anderen Studien eher geringer aus. Immerhin finden sich bei den Neurodermitisindikatoren Unterschiede auch im

Signifikanzbereich in der vermuteten Ausrichtung: Eltern mit Hauptschulabschluss dokumentieren im Vergleich zu Eltern mit Realschulabschluss bzw. Abitur seltener „im letzten Jahr trockene Haut“ (25,6% gegenüber 31,8 bzw. 34,5%) wie auch „irgendwann Neurodermitis“ (18,2% gegenüber 22,9 bzw. 23,5%.) Hingegen ist das sichtbare Beugeekzem mit 5,3%, 6,3% bzw. 5,1% praktisch über die drei Gruppen gleich verteilt.

Auffällig ist auch die durchgängig geringere Häufigkeit jemals gestellter ärztlicher Diagnosen bei Kindern von Eltern mit Hauptschulabschluss.

Als Erklärung dieser Prävalenzunterschiede kommen neben häuslichen Einflussfaktoren auch Unterschiede im Dokumentationsverhalten oder bei den elterlichen Wahrnehmungsschwellen - evtl. auch verbunden mit selteneren Arztbesuchen – in Frage.

Tabelle 3-5: Jemals von einem Arzt gestellte Diagnosen nach Schulbildung (Zielpopulation)

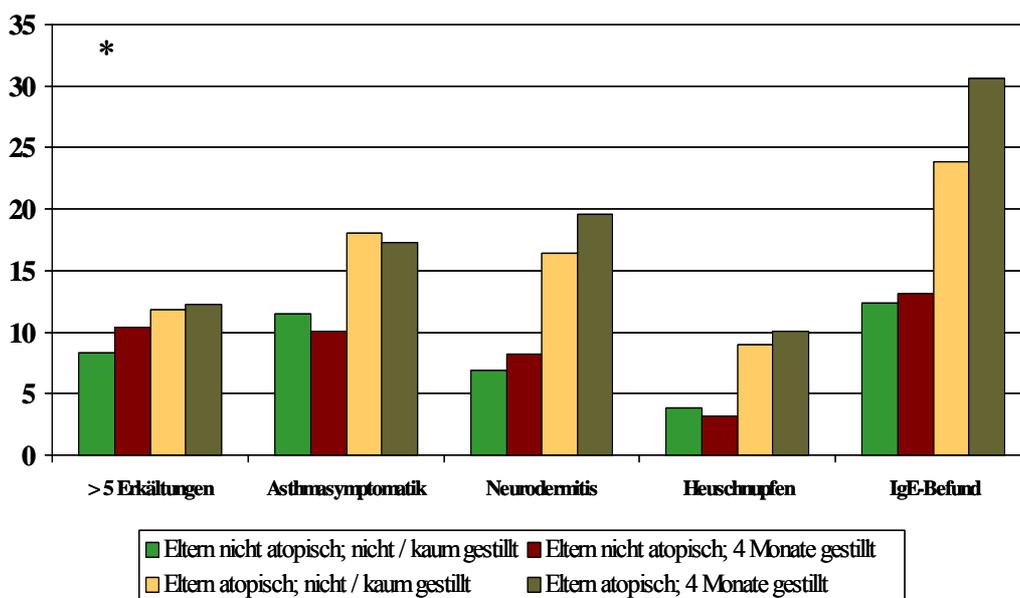
Frage	Volks-, Haupt-, Realschul-	Abitur	Signifi-
	kein o. sonst. A. abschluss	(n=1275)	
	(n=1521)	(n=3264)	
Fr42 1 Asthma	4,8%	4,7%	3,4%
Fr42 2 Asthm./spast./obstrukt. Bronchitis	12,5%	16,7%	17,6% ***
Fr42 3 Bronchitis	48,0%	56,2%	55,6% ***
Fr42 4 Pseudokrupp	13,6%	19,5%	18,0% ***
Fr42 5 Lungenentzündung	12,9%	14,5%	13,6%
Fr42 6 Nasennebenhöhlenentzündung	17,0%	22,1%	20,1% ***
Fr42 7 Mittelohrentzündung	60,9%	68,3%	68,3% ***
Fr44 Heuschnupfen (Arzt)	2,7%	3,1%	2,5%
Fr46 Neurodermitis (Arzt)	16,8%	20,1%	21,0% **
Fr47 Irgendeine Allergie (Arzt)	15,1%	19,4%	18,1% **
Ekzem Sichtbares Beugeekzem	5,3%	6,3%	5,1%

3.4.2 Stillen

Im AABEL-Projekt zeigen sich keine größeren Zusammenhänge zwischen den Symptomen und dem Stillverhalten, das in der folgenden Grafik 3-4 unterteilt worden ist in „gar nicht oder weniger als vier Monate gestillt“ sowie „mindestens vier Monate gestillt“.

Bei der Interpretation ist aber auch zu bedenken, dass das Stillverhalten auch damit zusammenhängt, ob bei den Eltern bereits eine atopische Erkrankungsform aufgetreten ist. So stillen 37,1% der atopischen Eltern, aber nur 30,7% der nicht-atopischen Eltern (signifikanter Unterschied; p-Wert < 0,001) ihr Kind mindestens vier Monate. Für diesen Unterschied können auch unterschiedliche Stillempfehlungen mitentscheidend sein.

In der folgenden Grafik für die bekannten Leitsymptome wurde daher zusätzlich nach dem Atopiestatus der Eltern, der angenommen wird, sobald mindestens eines der Elternteile Asthma, Heuschnupfen oder Neurodermitis hat, stratifiziert. Signifikanzmarker sind jeweils getrennt für atopische bzw. nicht-atopische Eltern für den Vergleich von nicht gestillten und mindestens vier Monate gestillten Kindern aufgeführt. Auch mit der Berücksichtigung des elterlichen Atopiestatus ergeben sich aber keine deutlichen Hinweise auf eine Prävalenzerhöhung oder Erniedrigung in Abhängigkeit vom Stillverhalten:

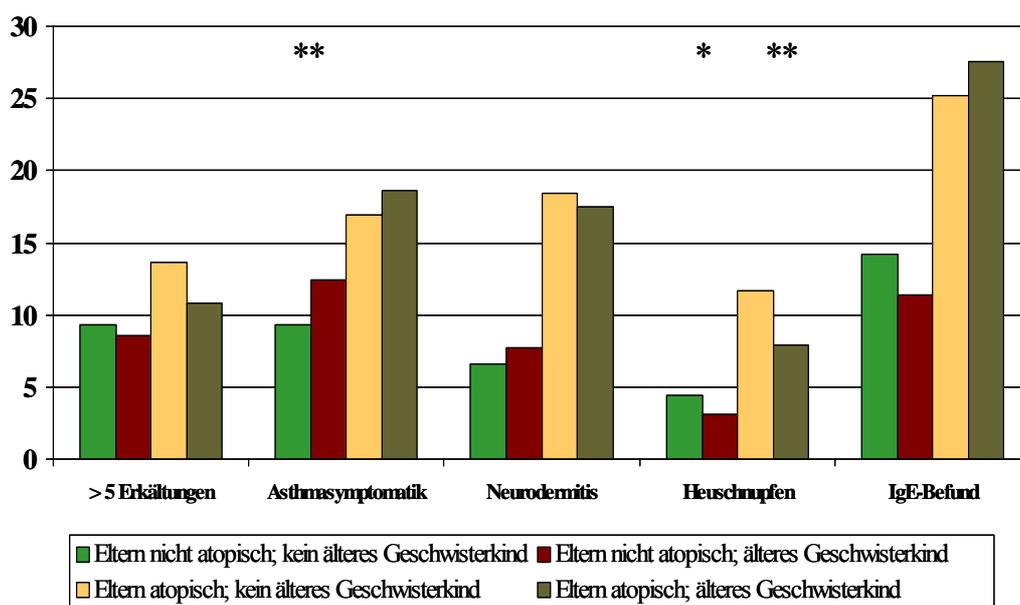


Grafik 3-4: ausgewählte Symptome nach dem Stillverhalten unter Kontrolle einer elterlichen Atopie

Allerdings ist das Stillen auch mit anderen (Lebensstil-)Faktoren assoziiert. So zeigt sich ein hoch signifikanter Gruppenunterschied nach der höchsten elterlichen Schulbildung: Hauptschule nur in 16,6% mindestens vier Monate gestillt, Realschule 31,7% sowie Abitur 53,8%. Da zudem auch Stadt-Land oder rein regionale Unterschiede im Stillverhalten nicht auszuschließen sind, könnte sich unter stärkerer Kontrolle anderer Faktoren ein Zusammenhang zwischen den Symptomen und dem Stillverhalten noch zeigen.

3.4.3 Ältere Geschwister

Der diskutierte protektive Effekt älterer Geschwister [vgl. Kapitel 1.3.3] bei atopischen Erkrankungen zeigt sich ansatzweise beim Heuschnupfen auch in dem querschnittlichen AABEL-Datensatz, wie die folgende Grafik 3-5 verdeutlicht. Dabei wurde neben dem Vorhandensein mindestens eines älteren Geschwisterkindes gleichzeitig nach einer familiären atopischen Vorbelastung kontrolliert.

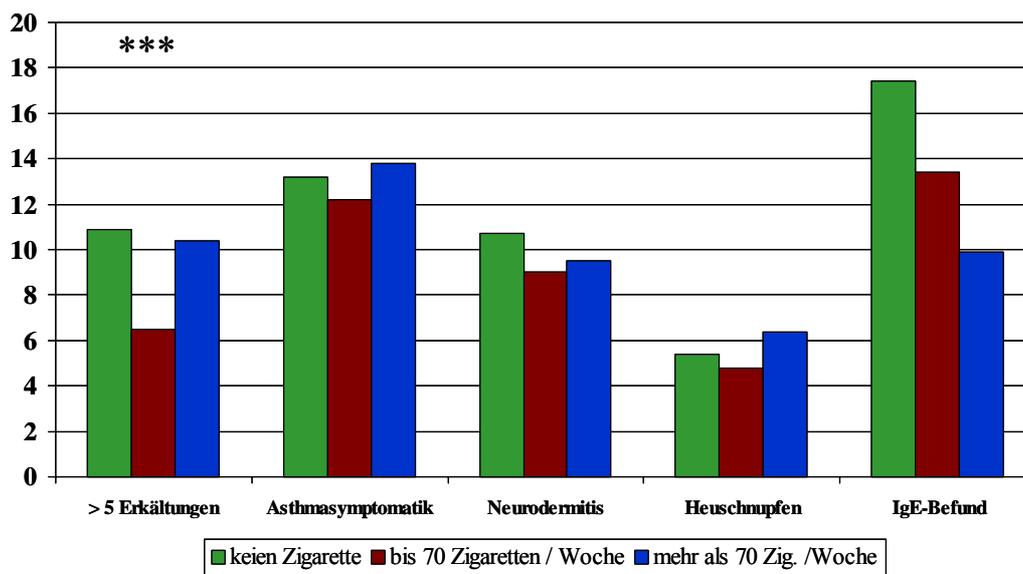


Grafik 3-5: ausgewählte Symptome nach dem Vorhandensein älterer Geschwister unter Kontrolle einer elterlichen Atopie

Deutliche Hinweise auf „protektive Effekte“ von älteren Geschwistern im Sinne der Hygienehypothese lassen sich aber aus dieser Darstellung weder bei Kindern atopischer noch nicht-atopischer Eltern ableiten. Zudem ist bei einem älteren Geschwisterkind eine Prävalenzerhöhung bei der Asthmasymptomatik abzulesen.

3.4.4 Passivrauchbelastung der Kinder

Die Passivrauchbelastung des Kindes wurde anhand der angegebenen wöchentlich gerauchten Zigarettenmenge in der Wohnung eingeteilt.



Grafik 3-6: ausgewählte Symptome nach der Passivrauchbelastung unter Kontrolle einer elterlichen Atopie

Dabei zeigen sich zumindest für die Asthma sowie die allergischen Symptome keine Zusammenhänge mit der angegebenen Zigarettenmenge. Auffällig ist die durchgängig geringste dokumentierte Prävalenz in der mittleren Rauchkategorie, die im Falle der Häufigkeit von Erkältungskrankheiten sogar zur Signifikanz der Gruppenunterschiede führt.

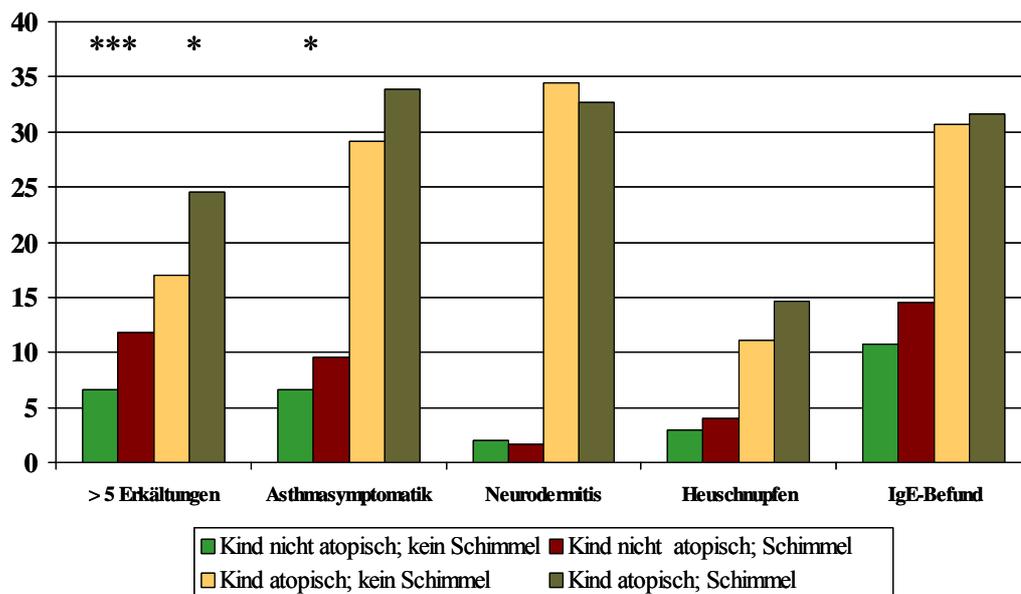
Der mangelnde Zusammenhang zur Passivrauchexposition ließe sich durch eine geringe Symptombildung der Eltern (gerade bei den Mäßigrauchern) erklären oder auch wiederum durch Risikovermeidungsstrategien.

3.4.5 Innenraumfaktoren

Die bivariate Betrachtung für die Innenraumfaktoren „Teppich bzw. Teppichboden im Schlafzimmer des Kindes“ sowie (erfragtem) „Schimmel“ liefern ein völlig unterschiedliches Assoziationsmuster.

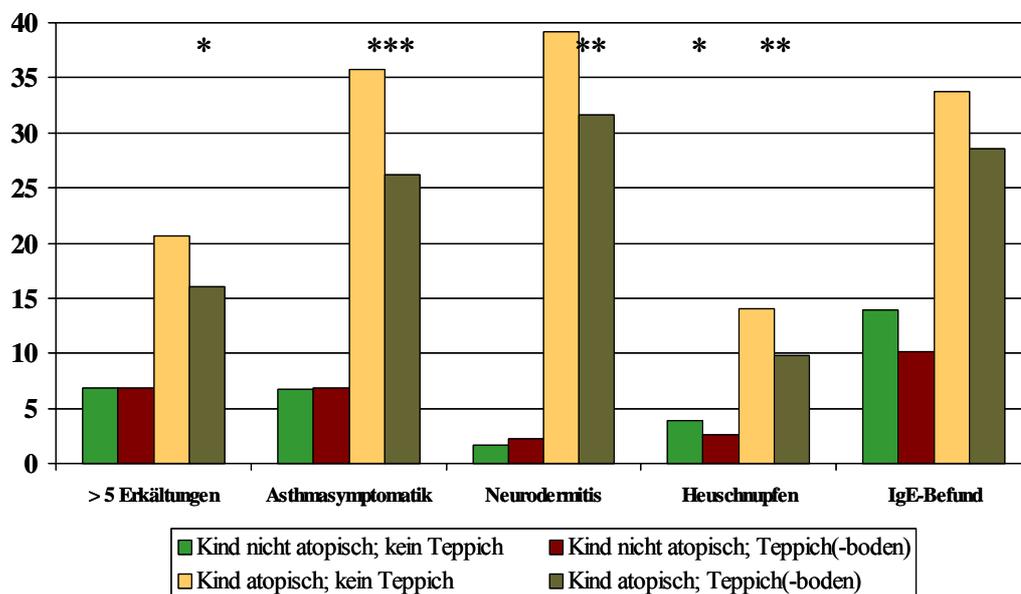
Beim Schimmel fällt eine sehr starke Assoziation mit respiratorischen Symptomen auf, während beim Teppich die Assoziation zu den atopischen Erkrankungsformen überwiegt.

Unterteilt man zusätzlich noch, ob bei den Kinder bereits eine atopische Erkrankung diagnostiziert ist, fällt auf, dass Schimmel bei nicht-atopischen Kindern mit respiratorischen Symptomen assoziiert ist.



Grafik 3-7: ausgewählte Symptome nach angegebenem Schimmelbefall unter Kontrolle der kindlichen Atopie

Der Teppichboden ist hingegen vornehmlich bei den atopischen Kindern mit atopischen Symptomen assoziiert. Diese letzte Assoziationsform kann auch mit einer Risikovermeidung bei stark symptomatischen Kindern zusammenhängen, während beim „Schimmel“ ein allgemeiner, nicht nur auf eine Risikogruppe bereits belasteter Kinder beschränkter Effekt vorzuliegen scheint.



Grafik 3-8: ausgewählte Symptome nach angegebenem Schimmelbefall unter Kontrolle der kindlichen Atopie

3.4.6 Hautierkontakt

Der Kontakt mit Hunden, Katzen oder sonstigen Streicheltieren wurde aktuell und für die ersten Lebensjahre des Kindes, insbesondere speziell das erste Lebensjahr, erfragt. Neben einem Fragenkomplex zur Haltung von Haustieren wurde auch ein sonstiger regelmäßiger Kontakt des Kindes mit Streicheltieren erfragt.

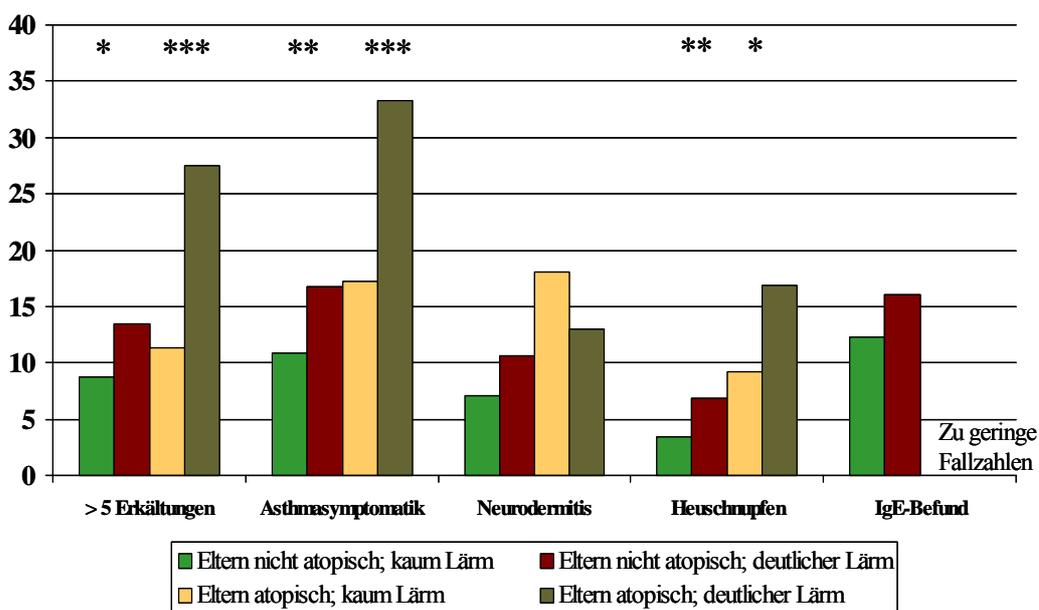
Für die betrachteten Symptome zeigt sich generell kein Zusammenhang mit einem aktuellen Haustierkontakt, wohl aber zeigen sich Zusammenhänge zwischen ehemaligem Haustierkontakt – seien es Katzen, Hunde oder andere Haustiere – in den ersten Lebensjahren des Kindes und aktuell dokumentierten Atemwegs- oder atopischen Beschwerden. Diese Zusammenhänge sind bei Katzen am ausgeprägtesten:

So wurde bei Kindern von nicht-atopischen Eltern, die in den ersten Lebensjahren eine Katze als Haustier hielten, in 9,4% asthmatische Symptome dokumentiert gegenüber 6,6% bei Eltern ohne Katze als Haustier. Dieser Unterschied verstärkt sich, wenn man nur das erfragte erste Lebensjahr des Kindes mit Haustierkontakt betrachtet: mit Katze 10,9%, ohne 6,6%. Bei atopischen Eltern lassen keine Prävalenzunterschiede in der Asthmasymptomatik nachweisen (mit Katze in den ersten Lebensjahren: 29,2%, ohne 29,9%.)

Ansatzweise zeigen sich Unterschiede bei einer jemals diagnostizierten Allergie, wonach ein Haustierkontakt in frühen Lebensjahren eher mit einer geringeren Allergieprävalenz verknüpft ist. Dieses Ergebnis könnte aber auf einem reinen Stadt-Land-Unterschied basieren.

3.5 Straßelärm und Umweltbelästigung

Insgesamt fühlen sich weniger als 5% der Eltern durch Straßelärm an ihrer Wohnung deutlich oder stark belästigt. Die sich belästigt fühlenden Eltern geben allerdings durchschnittlich weitaus häufiger Symptome ihrer Kinder an, und zwar durchgängig von rein respiratorischen über asthmatische bis hin zu rein atopischen Symptomen.



Grafik 3-9: ausgewählte Symptome nach der Lärmbelastung unter Kontrolle einer elterlichen Atopie

Da die Unterschiede bei den Atemwegsbeschwerden am ausgeprägtesten sind, sind diese detaillierter in der folgenden Tabelle 3-6 aufgeführt:

Tabelle 3-6: Atemwegsbeschwerden (in %) nach erfragter Umweltbelästigung – ohne Bauernkinder

	>5 Erkäl- tungen	Reiz- husten	nächtl. Husten	Asthma- sympt.	nicht-atop. Asthma	atop. Asthma
Hauptverkehrsstraße < 50m			**			
nein (n = 4268)	10,2	27,0	15,8	12,6	8,7	4,0
ja (n = 1270)	9,2	29,8	19,0	14,7	9,7	4,9
Belästigung durch Straßenlärm	***	***	***	***	**	**
gar nicht (n = 4077)	9,5	26,7	15,4	12,4	8,4	4,1
ein wenig (n = 1260)	10,3	29,3	17,8	13,3	9,6	3,7
deutlich / stark (n = 259)	17,9	38,3	27,3	22,4	13,7	8,6
Belästigung durch landw. Geruch	***	***	***	***	***	***
gar nicht (n = 3542)	7,6	24,8	14,5	11,3	7,9	3,5
ein wenig (n = 1696)	12,1	30,0	18,1	14,7	10,1	4,6
deutlich / stark (n = 341)	25,2	47,3	29,8	23,2	14,1	9,1
Umweltbelästigung (Geruch od. Lärm)	***	***	***	***	***	***
gar nicht (n = 2607)	7,2	23,8	13,6	10,8	7,1	3,7
ein wenig (n = 1744)	10,9	28,7	16,6	13,1	9,5	3,6
deutlich (n = 910)	13,9	33,5	20,1	17,1	12,0	5,1
stark (n = 315)	18,0	38,9	29,6	21,1	12,1	9,0

4 Einfluss der Exposition – Bivariate Analysen

Bei den folgenden Analysen wurde zur unmittelbaren Interpretation und grafischen Veranschaulichung zunächst auf eine Kontrolle möglicher „Confounder“ verzichtet. Allein der Zusammenhang zwischen den Expositionsmaßen und den Zielerkrankungen wird betrachtet. Um zu kontrollieren, ob ein tatsächlicher Effekt vielleicht durch stark mit der Exposition assoziierte Größen, die einen gegenläufigen Effekt auslösen, maskiert wird, muss multivariat analysiert werden.

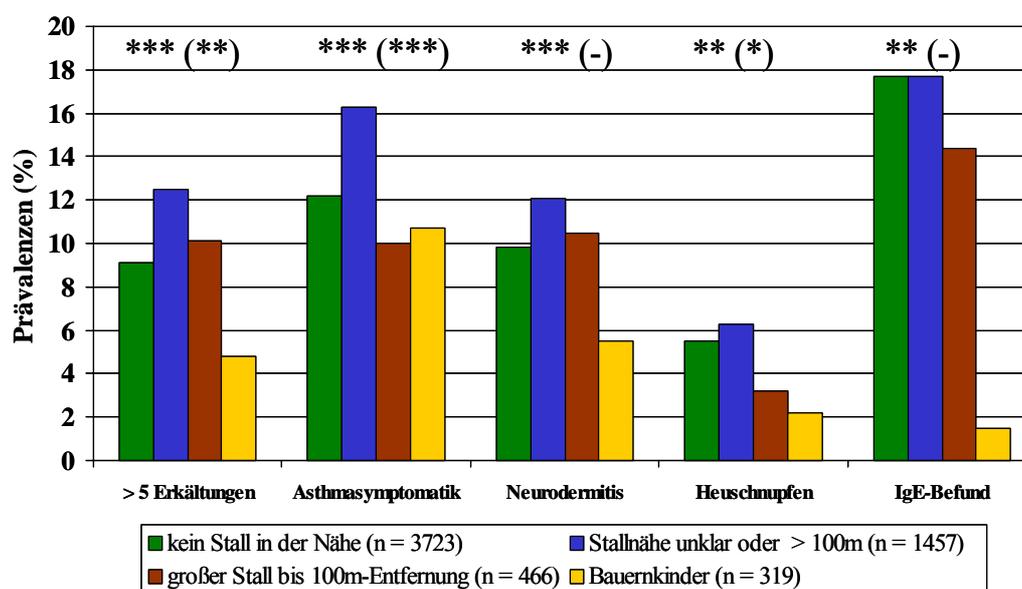
4.1 Subjektive Exposition

Ein subjektiver Expositionsindikator wurde zunächst aus den im Fragebogen erfragten Angaben zu benachbarten großen Tierstallungen gebildet, auch um Hinweise auf ein eventuelles befürchtetes Over- oder Underreporting nachgehen zu können:

- nicht exponiert: kein Stall in der Nähe
- fraglich exponiert: Stallnähe unklar oder Stall mehr als 100m entfernt
- exponiert: großer Stall in bis zu 100m Entfernung (Eigenangabe)
- Bauernkinder: Leben auf einem bewirtschafteten Bauernhof.

Auffällig sind vor allem die deutlich geringeren Symptombangaben bei Bauernkindern. Geringere Prävalenzen treten aber auch bei den objektiven Zusatzuntersuchungen auf: Beim sichtbaren Beugeekzem haben die Bauernkinder eine Prävalenzen von 4,2% und die „deutlich Exponierten“ von 4,3% gegenüber den fraglich bzw. nicht Exponierten von 7,7% bzw. 5,4%. Lediglich in einem Fall weist ein Bauernkind ein erhöhtes IgE auf (entspricht 1,5%) gegenüber zwischen 15,1% (deutlich exponiert) und 17,9% (nicht exponiert)).

Wie schon im vorangegangenen Kapitel sind für einzelne „Leitindikatoren“ die Prävalenzen nach der möglichen Einflussgröße grafisch dargestellt, untersucht wurde auch hier stets die Zielpopulation. Die in der Grafik 4-1 aufgeführten „Signifikanzmarker“ (*) beziehen sich zunächst auf den Vergleich aller vier Gruppen. In Klammer sind zudem Signifikanzmarker für die Unterschiede der drei nicht-bäuerlichen Gruppen angegeben.



Grafik 4-1: ausgewählte Symptome nach der subjektiven Exposition

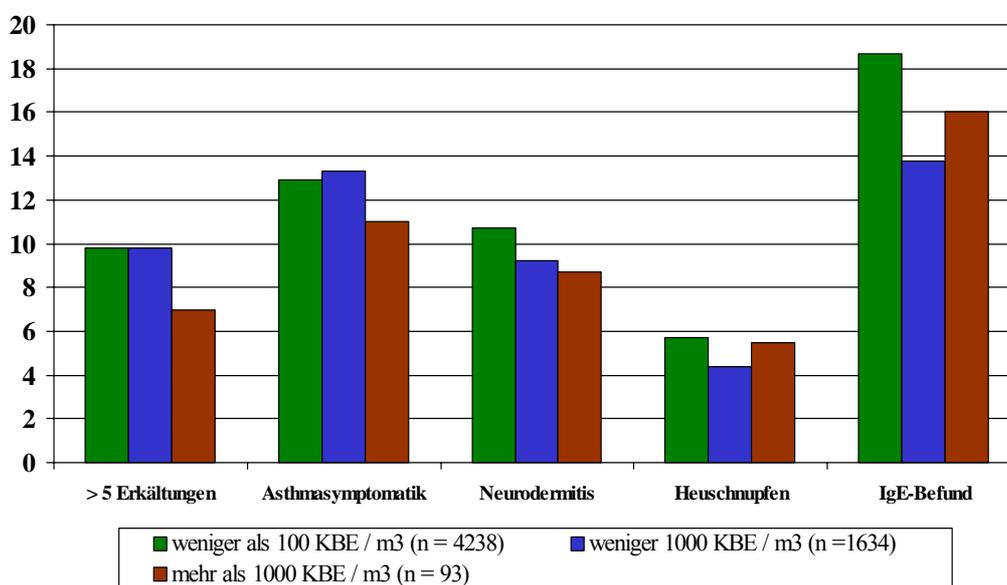
Hinsichtlich aller aufgeführten Symptome unterscheiden sich die vier Gruppen signifikant, wobei bei Neurodermitis und dem IgE-Befund diese Signifikanz vor allem durch die geringe Prävalenz der letzten Gruppe, der „Bauernkinder“, zustande kommt.

Da es in der Studie primär um nachbarschaftliche Auswirkungen geht und nicht auszuschließen ist, dass bei den Bauernkindern zusätzliche Effekte eine Rolle spielen, die in der Studie nicht aufgefangen werden können, wurden die Daten der Bauernkinder in einem zweiten Analyseschritt nicht mehr berücksichtigt.

4.2 Objektive Exposition

Neben der Beschränkung auf die Zielpopulation (bei der zusätzlich neben den Geschwisterkindern die Bauernkinder ausgeschlossen worden sind) fallen in den Analysen mit der objektiven Exposition zwangsläufig auch Kinder ohne Expositionsschätzer oder Kinder, die außerhalb der Erhebungsregion wohnen, aus der Analyse heraus. Dies betrifft neben den nicht geocodierbaren Adressen insbesondere sämtliche Kinder aus dem Landkreis Oldenburg. Zusätzlich wurden auch Kinder am Rande des Untersuchungsgebietes von den Analysen ausgeschlossen, da bei Ihnen nur eine unvollständige Expositionsschätzung aufgrund fehlender Stalldaten der benachbarten Landkreise möglich ist. Kinder, die näher als 2km zur Regionsgrenze wohnen, wurden daher ausgeschlossen.

Als ersten Einstieg in die Analysen mit den modellgestützten objektiven Expositionsschätzungen wurden die Kinder nach der an der Wohnung ankommenden Gesamtkeimkonzentration, die aus den Tierställen emittiert wurde, in drei Gruppen eingeteilt. Hinsichtlich der Prävalenz der Leitsymptome lassen sich keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen erkennen.



Grafik 4-2: ausgewählte Symptome nach der Gesamtkeimkonzentration aus benachbarten Tierställen

Alternativ hätte auch die Gruppierung in Expositionsclassen auch anhand Endotoxin-, Staub- oder Pilzkonzentration erfolgen können; aufgrund der sehr hohen Korrelation zwischen den Bioaerosolen entsprechen sich die Ergebnisse weitestgehend.

Neben dieser dreistufigen Kategorisierung der Gesamtkeimkonzentration wurden noch alternative dichotome Expositionsindikatoren mit nur einem „Schnittpunkt“ im höheren Konzentrationsbereich gebildet, oberhalb dessen von einer nennenswerten Exposition

gesprochen werden kann. Eine Differenzierung im „niedrig-Expositionsbereich“ wurde nicht weiter vorgenommen.

Die untereinander hoch assoziierten Indikatoren sind (jeweils ja/nein):

- Gesamtkeimkonzentration > 1000 KBE/m³
- Pilzkonzentration: > 25 KBE/m³
- Staubkonzentration (inhalierbarer Anteil) > 0,006 mg/m³

Aufgrund der geringen Zellbesetzungen streuen die Symptomprävalenzen recht stark, so dass der Prävalenzunterschiede zwischen „den Exponierten“ und den wenig oder nicht Exponierten sehr deutlich ausfallen muss, um statistisch auffällig („signifikant“) zu werden.

Statistisch signifikant sind hierbei die geringere Prävalenz beim nächtlichen Husten bei Kindern ohne Asthmediagnose (insgesamt: 14,0%; bei Gesamtkeimkonzentration > 1000 KBE/m³ 7,7%) sowie eine erhöhte Prävalenz bei deutlicher Gesamtkeimexposition von verstopfter Nase in den letzten 12 Monaten (insgesamt 13,2%; bei Gesamtkeimkonzentration > 1000 KBE/m³ 23,7%).

Zusammenhänge mit Symptomen können aber auch durch andere Faktoren überdeckt werden. Eventuell könnte auch ein anderer funktionaler Zusammenhang zwischen Exposition und Zielsymptomen vorliegen, der nicht mit dem gewählten groben Ansatz „exponiert“ versus „nicht exponiert“ aufgedeckt werden kann. Eine flexiblere Handhabung der stetig errechneten objektiven Exposition bieten die logistischen Regressionsmodelle [Kapitel 5 und 6].

4.3 Overreporting

Wesentlich für die Aussagekraft der Studie ist, dass die Symptomangaben der Eltern nicht aufgrund der anhaltenden Diskussion um die Gefährdung durch die Intensivtierhaltung verzerrt sind. Eine systematisch erhöhte Nennung von Symptomen wird auch als Overreporting bezeichnet.

Ein mögliches Overreporting kann allerdings durch die medizinischen Zusatzuntersuchungen identifiziert werden, indem die Verteilungen der „objektiven Zusatzuntersuchungen“ und der „subjektiven Symptomangaben“ in ihrem Verhältnis zueinander für verschiedene Gruppen analysiert werden. Die standardisierte Hautbefundung wird dabei gegen eine hochkorrelierende Symptomangabe aus dem Fragebogen („Hatte ihr Kind in den letzten 12 Monaten juckende Hautveränderungen?“) kreuztabelliert, und zwar getrennt für verschiedene subjektive wie objektive Expositionseingruppierungen. Als Gruppenmerkmale wurden dabei Entfernungsangaben zum nächsten Stall sowie die Geruchsbelästigung heran gezogen. Die Homogenität der Odds-Ratios zwischen Fragebogenangaben und Zusatzuntersuchungen für die verschiedenen Expositionsgruppen kann als Indiz gewertet werden, dass kein Overreporting vorliegt. Diese Homogenitätshypothese wurde zum einen mit dem Breslow-Day-Test wie auch innerhalb eines logistischen Regressionsmodells überprüft. Als Expositionseingruppierungen wurden

- der im Fragebogen erfragte („subjektive“) Abstand zum nächsten Tierstall,
- der aus Tierstalldaten errechnete („objektive“) Abstand,
- die aus Ausbreitungsrechnungen geschätzte Gesamtkeimkonzentration (Emission aus benachbarten Tierställen),
- sowie die empfundene Belästigung durch Gerüche, alternativ eingeschränkt auf landwirtschaftliche Gerüche,

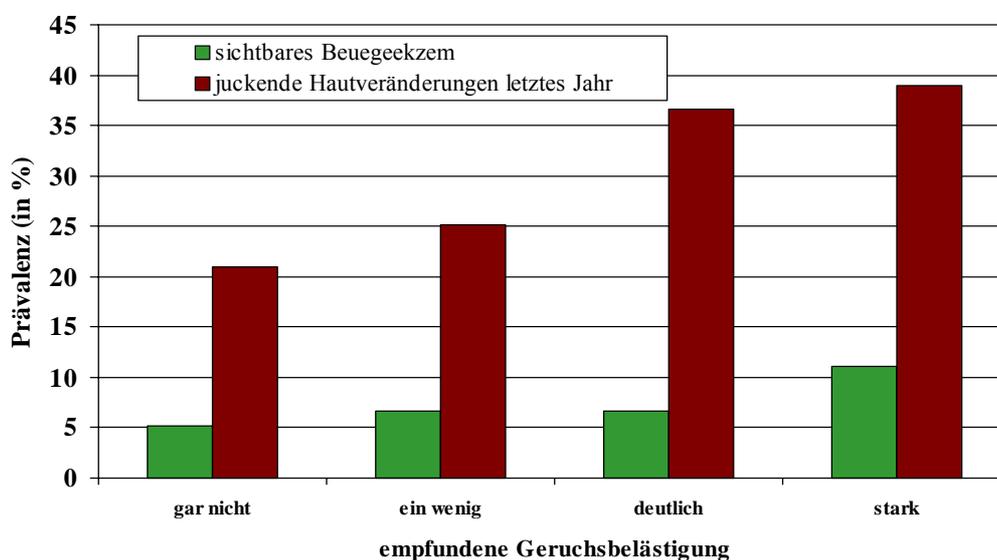
herangezogen. Zusätzlich wurde eine Variable aus der Kombination der geschätzten Zusatzbelastung und der empfundenen Geruchsbelästigung durch landwirtschaftliche Gerüche gebildet. Folgende Gruppen (vgl. Grafik 4-5) werden dabei unterschieden:

- „kein Geruch, trotz Expo.“: Die Eltern klagen über keinerlei Belästigung über landwirtschaftliche Gerüche, obwohl sie in der Nähe von Intensivtierstallungen wohnen.
- „weder Geruch, noch Expo.“: Die Eltern klagen über keinerlei Belästigung über landwirtschaftliche Gerüche, wohnen gleichzeitig auch nicht in der Nähe von Intensivtierstallungen.
- „Geruch und Expo. entsprechend“: Entweder die Eltern leben in unmittelbarer Nähe zu Tierstallungen und geben eine deutliche Geruchsbelästigung an oder die Tierstallnähe ist bei gleichzeitig weniger stark empfundener Geruchsbelästigung geringer.
- „Geruch bei wenig Expo.“: Die Geruchsbelästigung ist stärker als eine Nähe zu Tierstallungen ausgeprägt. Die Geruchsbelästigung könnte aber auch auf anderen landwirtschaftlichen Quellen basieren.
- „starker Geruch, keine Expo.“: Die Personen klagen über starke landwirtschaftliche Geruchsbelästigungen, wobei gleichzeitig kein Stall sich in näherer Umgebung befindet.

Für diese Analyse wurden nur Beobachtungen der Zielpopulation zugelassen; sie wurden mit und ohne den Daten der Bauernkinder durchgeführt.

Die Häufigkeit der Beugeekzeme am Untersuchungstag liegt insgesamt durchschnittlich bei 5,8%, die Symptomangaben zu juckenden Hautveränderungen bei 24%.

Das Verhältnis dieser beiden Symptome – „subjektiv“ zu „objektiv“ – unterscheidet sich nicht nach der von den Eltern selbst angegebenen Entfernung zum nächsten Stall, wohl aber nach der empfundenen Geruchsbelästigung (vgl. folgende Grafik).



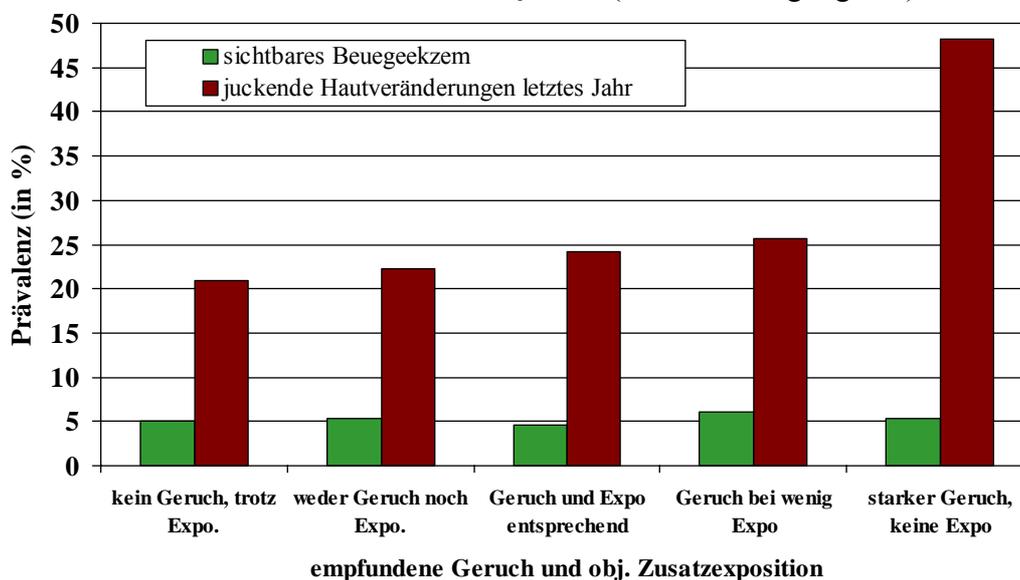
Grafik 4-3: Prävalenz von Beugeekzem und Symptomangabe „juckende Hautveränderungen“ nach der empfundenen Geruchsbelästigung

Die Hypothese homogener OR's muss beim Vergleich der vier Geruchsbelästigungs-Gruppen verworfen werden; der p-Wert des Breslow-Day-Tests ist geringer als 0,01, sofern die Bauernkinder nicht in der Analyse berücksichtigt werden (s. umseitige Tabelle 4-1).

Zwar steigt auch die Prävalenz der Beugeekzeme mit der empfundenen Geruchsbelästigung ein wenig an, jedoch bei weitem nicht so stark wie bei dem berichteten Symptom „juckende

Hautveränderungen“, wobei die Eltern mit deutlicher oder starker Geruchsbelästigung einhalbmal bis zweimal so häufig positive Angaben gemacht haben.

Ein wahrscheinliches Overreporting zeigt sich optisch noch klarer bei der kombinierten Stratifizierung nach Geruchsbelästigung und Exposition (Grafik 4-4). Hierbei ist es für die Analyse eines möglichen Overreporting zunächst unerheblich, ob die Geruchbelästigung aus den Ställen oder anderen landwirtschaftlichen Quellen (Gülleausbringung o.ä.) stammt.



Grafik 4-4: Prävalenz von Beugeekzem und Symptombgabe „juckende Hautveränderungen“ nach der Kombination von Tierstallnähe und Geruchsbelästigung

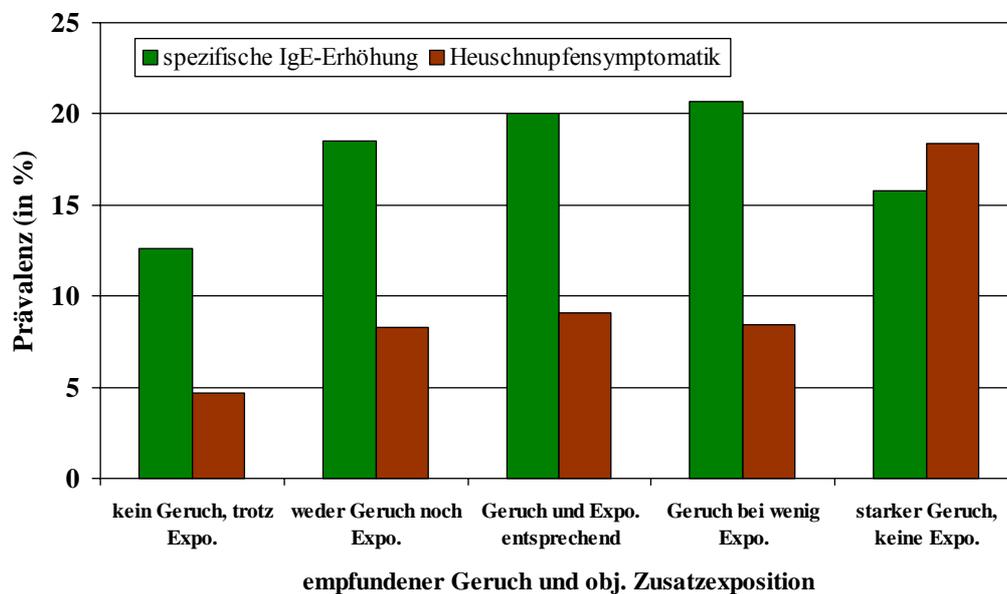
Personen mit deutlicher Geruchsbelästigung und gleichzeitig fehlender Exposition haben im Vergleich zu den anderen vier Gruppen relativ doppelt so häufig Hautveränderungen angegeben bei gleichzeitig fehlender parallelen Erhöhung beim Beugeekzembefund.

Die p-Werte für die Homogenitätshypothese für die beschriebenen Expositionsgruppen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Tabelle 4-1: p-Werte: Test auf Homogenität der ORs zwischen objektiver und subjektivem Symptom

Expositionseinteilung gemäß..	Population: „alle“ (ohne Zwillinge u.ä.)		Ohne Bauernkinder; nur Kinder mit obj. Exposition	
	Breslow-Day	Log. Modell	Breslow-Day	Log. Modell
Subjektive Entfernung	0,0810	0,0999	0,0536	0,0766
Geruch	> 0,1	> 0,1	0,0074	0,0266
Landwirtschaftlicher Geruch	0,0489	0,0548	0,0011	0,0060
Objektive Entfernung	Entfällt		0,0312	0,0506
Gesamtkeimzahl (drei Gruppen)			> 0,1	> 0,1
Kombination: Tierstallnähe / Geruch			0,0202	0,0479

Die Ergebnisse bei den Hautbefunden zeigen sich auch im Ansatz bei der IgE-Erhöhung, deren Prävalenz für die verschiedenen Gruppen gegen die Prävalenzverteilung des Heuschnupfensymptoms gehalten wurde. Allerdings führt hier der Test auf Homogenität der Odds-Ratios aufgrund der weitaus geringeren Fallzahl nicht zu einem Verwerfen der Homogenitätshypothese.



Grafik 4-5: Prävalenz von IgE-Erhöhung und heuschnupfenspezifischer Symptomangabe nach der Kombination von Tierstallnähe und Geruchsbelästigung

Es ergeben sich somit unter Berücksichtigung der Belästigung durch landwirtschaftliche Gerüche Hinweise auf ein Overreporting in der Gruppe der Personen, die einerseits stark über landwirtschaftliche Gerüche klagen und bei denen andererseits nach den vorliegenden Tierstalldaten keine größeren Ställe in der Nähe sind. Selbst wenn es sich bei dieser Gruppe um Personen handelt, bei denen erst kürzlich ein Großstall in der Nähe gebaut wurde, so dass dieser noch keinen Eingang in die „objektiven Expositionsdaten“ fand, bleibt dennoch die Diskrepanz zwischen der Häufigkeit berichteter und „objektiver“ Symptome bestehen.

Daher werden die Angaben dieser Personengruppe für die Zusammenhangsmodelle zwischen der Exposition gegenüber den Bioaerosolen aus Stallungen und den Zielsymptomen von der Analyse ausgeschlossen. Dieser Ausschluss führt dazu, dass ein „adverser Gesundheitseffekt“, d.h. ein gleichgerichteter Zusammenhang zwischen der Höhe der Exposition und der Häufigkeit der Zielsymptome, eher aufgedeckt werden kann als mit den Daten dieser Personengruppe, die sich ja durch eine hohe Symptomprävalenz bei gleichzeitig fehlender objektiver Exposition auszeichnet.

Es kann sein, dass mit dieser Gruppe wurden genau die Personen identifiziert werden, die grundsätzlich eher eine erhöhte Umweltgefährdung sehen und die an sich auch in nicht-themenspezifischen Vergleichsstudien miterfasst werden. In diesem Fall dürften die Angaben für einen entsprechenden externen Prävalenzvergleich nicht korrigiert werden.

5 Multivariate Analysen - Modellbildung Logistische Regression

Logistische Regressionsmodelle erlauben es einerseits, bei der Schätzung des Einflusses der Exposition den Einfluss weiterer Einflussfaktoren auf das Zielsymptom zu kontrollieren, und andererseits flexibler die stetige Information der Exposition zu nutzen und verschiedene mögliche funktionale Zusammenhänge zwischen Exposition und Zielsymptom abzubilden.

Im AABEL-Projekt wurden zunächst in einem ersten Schritt logistische Modelle für die ausgewählten Symptome ausschließlich mit der Exposition betrachtet sowie parallel logistische Modelle ohne Exposition allein mit den sonstigen Einflussgrößen. In einem zweiten Schritt wurde die Exposition mit den übrigen Einflussgrößen in einem Gesamtmodell zusammengeführt, um so zu multivariat kontrollierten Expositionseffekten zu gelangen [s. Kapitel 6.1]. In einer dritten Modellierungsphase wurden bei den Symptomen, bei denen sich ein Effekt der Exposition zeigt oder andeutet, die bisherigen Modelle modifiziert, um so die Aussagekraft und Konsistenz der Ergebnisse genauer zu beurteilen [Kapitel 6.2 und 6.3].

5.1 Methodik der logistischen Regression

Ein zentrales multivariate Auswertungsmodul in der Epidemiologie ist die gewöhnliche logistische Regression als spezieller Modellansatz innerhalb der Klasse der allgemeinen linearen Modelle. Im Gegensatz zu den auch in anderen Bereichen verbreiteten gewöhnlichen linearen Regressionsmodellen, bei denen eine stetige Zielgröße in linearer Abhängigkeit mehrerer Einflussgrößen bzw. Regressoren angepasst wird, wird hier als Zielgröße das sogenannte Logit einer dichotomen Größe betrachtet. Das Logit ist das logarithmierte Odds Ratio („Relative Chance“), d.h. die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis im Verhältnis zur Wahrscheinlichkeit des Gegenereignisses.

Das Logit als Funktion der Wahrscheinlichkeit „p“ für das betrachtete Zielsymptom wird dabei in linearer Abhängigkeit von k Einflussgrößen („Regressoren“) modelliert.

$$\text{Modell:} \quad \ln(p / 1-p) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_{k-1} X_{k-1} + \beta_k X_k.$$

Aussagen zu der statistischen Relevanz einzelner Einflussgrößen ergeben sich aus entsprechenden Tests, ob die zu den potentiellen Einflussgrößen gehörenden β -Koeffizienten gleich Null sind. Von den β -Koeffizienten gelangt man über die (natürliche) Exponentialfunktion unmittelbar zu den (multivariat kontrollierten) ORs, die das Verhältnis der beiden Odds einerseits unter der Einflussgröße X_j und andererseits ohne diesen Einfluss widerspiegeln. Die ORs entsprechen ungefähr dem (kontrollierten) Relativen Risiko des Einflussfaktor X_j .

Die Methode der einfachen logistischen Regression ist inzwischen genügend etabliert, dass auf eine methodische Herleitung verzichtet werden kann (vgl. dazu z.B. Rothman, 1998 oder Böhning, 1998). Es ist aber zu betonen, dass die Schätzung des Logit der Zielgröße selbst nichtparametrisch ist, da dabei lediglich die natürliche Binomialverteilung des dichotomen Zielsymptoms zu Grunde gelegt wird.

Der Zweck der logistischen Modellierung im AABEL-Projekt liegt weniger in einer optimalen Anpassung der Daten beziehungsweise der Erklärung der Zielsymptome, sondern vielmehr steht die Frage eines möglichen Zusammenhanges zwischen Exposition und Zielsymptomen im Vordergrund. Für diese Zusammenhangsfragestellungen sind möglichst unverzerrte Signifikanzaussagen anzustreben.

Da eine einem Endmodell vorgeschaltete Modelloptimierung die letztlich resultierenden p-Werte verfälschen würde, wurde von vornherein zum einen auf eine „optimale“ Auswahl der für das jeweilige Modell günstigsten Menge der Einflussgrößen verzichtet und stattdessen

stets mit den gleichen a priori festgelegten Regressoren die Zielsymptome angepasst. Zum anderen wurde ein allgemein gültiger Modellansatz gewählt: dabei wurde auf den „natürlichen kubischen Splineansatz“ (vgl. Harell, S. 18ff) zurück gegriffen, der prinzipiell alle möglichen (und a priori an sich unbekannt) funktionalen Verläufe hinreichend genau approximieren kann, um so eine unverfälschte Signifikanzaussage, ob irgendein Zusammenhang besteht, zu erhalten. Da mit einem Spline verschiedenste funktionale Verläufe approximiert werden können, kann man die Signifikanz des dazugehörigen Regressorensatzes auch als Globaltest auf irgendeinen Zusammenhang auffassen. Demgegenüber ist ein signifikantes Ergebnis unter Annahme spezifischer funktionaler Verläufe (etwa linear oder stufenförmig) eher zu erzielen, wenn die entsprechende funktionale Form (näherungsweise) auch wirklich vorliegt („höhere Power“).

5.2 Festlegung der Modellbestandteile

Wie zuvor wurden aus der betrachteten Zielpopulation Geschwisterkinder, aber auch Bauernkinder von der Analyse ausgeschlossen. Zudem wurden wie zuvor neben den Kindern ohne Expositionsschätzung auch diejenigen ausgeschlossen, die zu dicht an der Regionsgrenze wohnen (im Folgenden wurde neben mit dem in der Regel verwendeten Einzugsradius von 2 km ergänzend auch mit 0,5 km gerechnet.)

Zusätzlich wurden aber auch erstmalig Kinder ausgeschlossen, bei deren Eltern ein Overreporting zu vermuten ist (starke Geruchswahrnehmung von landwirtschaftlicher Quellen bei gleichzeitig fehlender objektiven Tierstall-Exposition; n = 104).

Die logistischen Regressionsmodelle wurden für verschiedene allergische Beschwerden und Atemwegssymptome sowie unter unterschiedlicher funktionaler Berücksichtigung der Exposition bestimmt. Gewissermaßen wird damit ein Netz über die Ebene der denkbaren Zusammenhänge zwischen der Exposition und den allergischen oder respiratorischen Erkrankungen aufgespannt, das sich aus den möglichen zur Verfügung stehenden Zielsymptomen sowie den funktionellen Formen ergibt.

5.2.1 Festlegung der Zielsymptome (abhängige Größen)

Als Zielsymptome wurden vor der multivariaten Berechnung unter anderem die auch in den vorangegangenen Kapiteln behandelten fünf Leitindikatoren festgelegt:

1. Mehr als fünf Erkältungen die letzten 12 Monate
2. spezifische IgE-Erhöhung
3. Neurodermitis (nach Williams)
4. Heuschnupfensymptomatik, letzte 12 Monate
5. asthmatische Symptome.

Zusätzlich zu den fünf aufgeführten Leitindikatoren wurde die Asthmasymptomatik noch näher aufgelöst, um sich der Frage zu nähern, ob möglicherweise eher die respiratorische bzw. atopische Komponente beim Asthma angesprochen wird:

6. „Atopisches Asthma“: Vergleich von aktuellen Asthmatiker (entsprechende ärztliche Diagnose und aktuelles Giemen) bzw. Kindern mit Asthmasymptomatik und gleichzeitig

ärztlich festgestellter sonstiger atopischer Erkrankung und Kindern ohne Asthmasymptomatik und ohne bekannte atopische Erkrankung (incl. Asthma).²

Diese sechs Symptome wurden sowohl für atopische wie für nicht-atopische Eltern getrennt analysiert. Diese Behandlung der elterlichen Atopie als Effektmodifizierer ermöglicht die Identifikation von Wechselwirkungen zwischen den von den Eltern wahrgenommenen Symptomen und der Wahrnehmung oder auch Vermeidung von Risikofaktoren. Jedoch findet damit sicherlich eine Überparametrisierung statt, da nicht bei allen Faktoren tatsächlich unterschiedliche Effekte zwischen atopischen und nicht-atopischen Eltern anzunehmen sind. Da die Gruppe der nicht-atopischen Eltern mehr als 70% der Eltern ausmacht und zudem p-Werte unter 0,1 in den Tabellen der Basismodelle wiedergegeben werden, ist die Nichtaufdeckung von bedeutenden Effekten in diesen Modellen dennoch praktisch ausgeschlossen.

Von der reinen Modellanpassung her wäre es günstigster, jemals diagnostiziertes kindliches Asthma als Effektmodifizierer zu modellieren und elterliche Atopien nur noch als ergänzender Confounder; dies wurde für die Asthmasymptome auch ergänzend durchgeführt:

7. asthmatische Symptome; Analyse eingeschränkt auf Kindern ohne Asthma-Diagnose
8. asthmatische Symptome; Analyse eingeschränkt auf Kindern mit Asthma-Diagnose

Inhaltliche Gründe sprechen aber dagegen, für alle Zielsymptome nach einer entsprechenden kindlichen Diagnose zu stratifizieren: Vor allem würden Risikofaktoren, die bereits vorher zum Entstehen des Symptoms geführt haben, quasi maskiert; zusammengefasst ergäbe sich kein inhaltlich befriedigendes Bild für Prävalenzen.

Für eher rein respiratorische Symptome wurde auf eine Stratifikation nach dem elterlichen oder kindlichen Atopiestatus verzichtet; zwei Ansätze wurden dazu herangezogen:

9. „Nicht-Atopisches Asthma“: Vergleich von Asthmafällen ohne erkennbaren atopischen Hintergrund (Fälle mit Asthmasymptomatik, aber ohne gleichzeitig jemals ärztlich festgestellter Atopie beziehungsweise Asthma) mit Kinder ohne Asthmasymptomatik, und ohne bekannte atopische Erkrankung (incl. Asthma).
10. „Husten“ ; Kinder mit „Giemen“ werden zur schärferen Abgrenzung der Fälle bei dieser Teilbetrachtung ausgeschlossen.

Da für die ersten sechs aufgeführten Symptome jeweils getrennt für atopische bzw. nicht-atopische Eltern Modelle berechnet werden, liegen 16 verschiedene Grundmodelle vor. Bei den reinen Expositionsmodele erhöht sich die Zahl sogar auf 22, da hierbei ergänzend für die ersten sechs Symptome Modellschätzungen auch ohne die Stratifikation nach dem Atopiestatus der Eltern bestimmt wurden.

Die folgende Tabelle listet neben den Prävalenzen auch die Anzahl der fehlenden Angaben der betrachteten Zielsymptome auf.

² Damit wurden „unklare Fälle“, d.h. Kinder mit Asthmasymptomatik, aber ohne einer entsprechenden Diagnose oder ergänzender atopischer Symptome, bei dieser Betrachtung nicht berücksichtigt, so dass diese Teilauswertungen auf einer geringeren Beobachtungslänge basieren. Diese Beobachtungsreduktion gilt analog auch für die Betrachtung beim „nicht-atopischen“ Asthma.

Tabelle 5-1: Vollständigkeit und Prävalenzen (in Klammern: aufgeteilt nach nicht-atopischen / atopischen Eltern) der in den multivariaten Modellen verwendeten Variablen

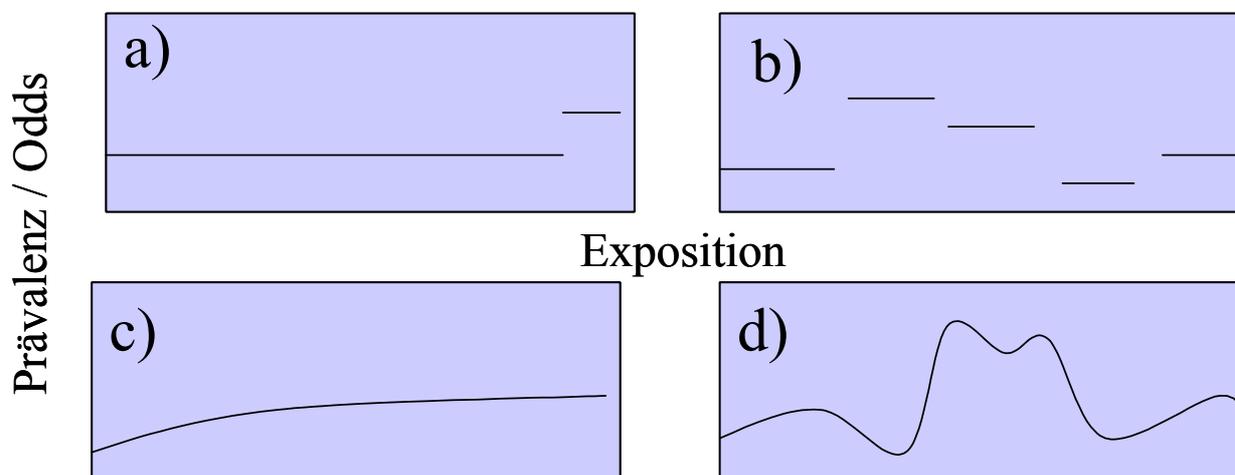
		alle Beobachtungen (n = 6871)	bis 2km zum Rand (n = 3888)
Erkältungen	o. Angabe	174 (= 2,5%)	96
	fünf oder mehr	9,9% (9,1%; 12,0%)	9,8% (9,1%; 11,8%)
Neurodermitis	o. Angabe	231	125
	ja	10,2% (7,2%; 17,7%)	9,9% (7,1%; 17,8%)
Heuschnupfen	o. Angabe	86	46
	ja	5,6% (3,8%; 10,0%)	4,7% (3,1%; 8,9%)
SX1-Befund	o. Angabe	5652	2972
	positiv	16,0% (12,2%; 26,5%)	16,8% (12,8%; 27,5%)
asthmatische Symptome	o. Angabe	73	42
	ja	13,1% (11,3%; 17,7%)	13,0% (11,2%; 18,2%)
Husten	o. Angabe	27	14
	ja	33,9% (30,9%; 41,7%)	34,2% (30,9%; 42,9%)

5.2.2 Festlegung der Expositionsmodellierung

Die Exposition wurde zunächst durch vier Formen der modellgestützten Expositionsschätzungen berücksichtigt:

- Das einfachste Modell indiziert in einem dichotomen Ansatz lediglich „nennenswert Exponierte“ gegenüber „nicht oder kaum Exponierte“. Diese Einstufung basiert exemplarisch auf der Pilzkonzentration (Schnittpunkt: größer 25 KBE/m³). Für diesen einfachen und groben Expositionsindikator wurde auf den reduzierten 0,5km-Einzugsradius zurückgegriffen, um damit auch auf mehr Beobachtungen für die Analyse zurück greifen zu können. Bei dem gewählten Konzentrationsschnitt von 25 KBE/m³ gilt, dass kein Kind, bei dem der nächste Stall mehr als 300 Meter vom Wohnort liegt, eine derartig hohe zusätzliche Pilzkonzentration aufweist.
- Als zweites wurde die Gesamtkeimkonzentration fünfstufig in das Modell eingebaut, wobei die einzelnen Expositionsstufen direkt über die geschätzten Odds-Ratios vergleichbar sind. Bei diesem feineren Expositionsindikator wurde – wie auch für die beiden folgenden – die Ausbreitungsrechnungen mit dem 2km Einzugsradius herangezogen. Die fünf Stufen bedeuten:
 - 5 ⇔ Gesamtkeimkonzentration > 1 E 2,5 KBE/m³ ≈ 316 KBE/m³
 - 4 ⇔ Gesamtkeimkonzentration ≤ 1 E 2,5 KBE/m³ ≈ 316 KBE/m³
 - 3 ⇔ Gesamtkeimkonzentration ≤ 1 E 2 KBE/m³ = 100 KBE/m³
 - 2 ⇔ Gesamtkeimkonzentration ≤ 1 E 1,5 KBE/m³ ≈ 32 KBE/m³
 - 1 ⇔ Gesamtkeimkonzentration ≤ 1 E 1 KBE/m³ = 10 KBE/m³.
- Es wurde ein strikt linearer Erklärungsansatz mit der logarithmierten Endotoxinkonzentration („alveolengängig“) gewählt, d.h. es wird eine (annähernde) logarithmische Dosis-Wirkungsbeziehung angepasst. Andere Beziehungen können mit diesem Ansatz hingegen gar nicht (z.B. nicht-monotone Verläufe) oder nur ansatzweise (etwa Verläufe mit Schwellenwerten) mit weitaus verringerter Aufdeckungswahrscheinlichkeit erkannt werden.
- Es wurde eine Kombination der vier Bioaerosole („erste Hauptkomponente“) herangezogen und diese in Form des erwähnten natürlichen kubischen Spline in das logistische Regressionsmodell einbezogen. Dadurch können beliebige funktionale Zusammenhänge angepasst werden. Entscheidend ist dabei aber weniger die

Prognosefähigkeit des Modells, das in seinen geschätzten einzelnen Regressionskoeffizienten des Expositions-Spline nur schwer zu interpretieren ist, sondern allein die Aussage, ob sich damit irgendein statistisch signifikanter Zusammenhang zum Zielsymptom zeigt. Insofern ist der p-Wert dieses Modells für die Hauptfragestellung „gibt es einen gesundheitlichen Effekt der Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Ställen“ der entscheidende inferenzstatistische p-Wert.



Grafik 5-1: Schematische Darstellung der vier in den Modellen verwendeten funktionalen Formen zum Zusammenhang zwischen der Exposition und dem Odds

Als Endmodell, auf das sich die Signifikanzaussagen des Einflusses der Bioaerosole auf die gesundheitlichen Beschwerden beziehen, wird primär das multivariate logistische Modell d) mit dem kubischen Spline herangezogen. Die anderen drei Modelle dienen zunächst zur Ergänzung bei der Interpretation, wobei weitere alternative Expositionsmodellierungen in einem anschließenden explorativen Prozess der Modellverfeinerung für Zielerkrankungen, bei denen ansatzweise Effekte zu erkennen sind, zusätzliche Ergebnisse liefern.

Die Lageparameter der vier verwendeten Bioaerosole auf Basis der für die beschriebenen Auswertungen verwendeten Daten sind in der Tabelle 5-2 zusammengefasst. Unter Endotoxin und Staub ist dabei stets der alveolengängige Anteil gemeint; der inhalierbare Anteil ist aufgrund der hohen Korrelation mit dem alveolengängigen Anteil in dieser Auswertungsphase nicht einzeln betrachtet worden.

Tabelle 5-2: Lage- und Streuungsparameter der berechneten Bioaerosole (2km-Radius); n = 3888

	Mittelwert	Median	25%-Quantil	75%-Quantil	90%-Quantil	95%-Quantil	Maximum	Standard abw.
Pilzkonzentration in KBE/m ³	7,56	3,62	1,49	7,98	16,9	26,2	232	13,9
Gesamtkeimk. in KBE/m ³	177	66,8	22,3	190	441	694	7650	364
Endotoxin x 10 ⁻⁵ mg/ m ³	1,41	0,64	0,25	1,54	3,40	5,26	44,3	2,47
Staub x 10 ⁻⁴ mg/ m ³	1,96	0,93	0,37	2,14	4,60	7,18	53,1	3,36

5.3 Ergebnisse: reine Expositionsmodelle

Zunächst wurden die logistischen Modelle für die Zielsymptome ausschließlich mit den vier Expositionsindikatoren bestimmt; dabei wurde die elterliche Atopie zum einen als Effektmodifizierer verwendet. Zum anderen wurden für diese bivariaten Analysen auch ergänzend die Analysen ohne Stratifikation nach dem elterlichen Atopiestatus durchgeführt. Sofern der p-Wert des Bioaerosoleinflusses bei einem der Modelle kleiner als 0,1 ist, wurde

dieser in der Tabelle 5-3 aufgeführt. Je kleiner p , desto geringer ist damit die Wahrscheinlichkeit, dass der beobachtete Effekt allein aufgrund von Zufallsschwankungen der Beobachtungswerte resultiert.

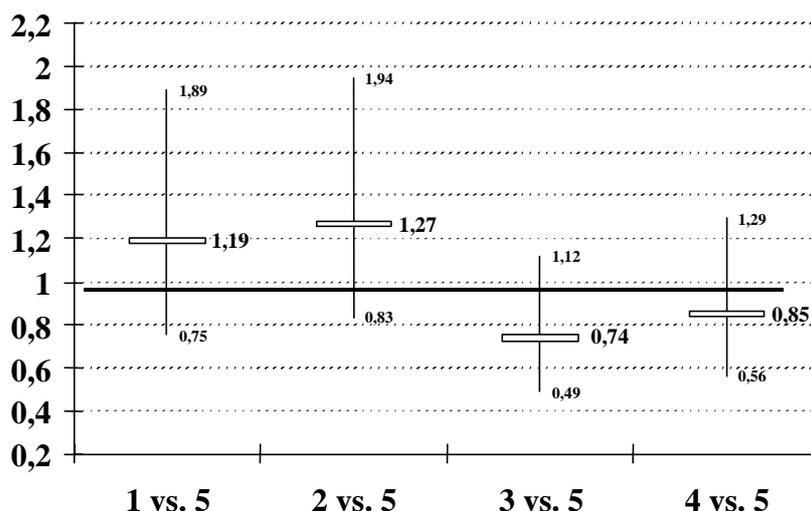
Bei den Expositionsmodellierungen anhand der Gesamtkeimkonzentration, des logarithmierten alveolengängigem Endotoxin beziehungsweise der dichotomen Pilzkonzentration sind ergänzend zu den p -Werten der Tabelle 5-3 im nachfolgenden Text die dazugehörigen Odds-Ratios (^a – ^h) als Maß der Effektstärke aufgeführt.

Tabelle 5-3: p -Werte des Expositionseffektes (1. Zeile: ohne Effektmodifikation, 2. Zeile: elterl. Atopie als Effektmodifizierer ((Eltern nicht-atopisch / Eltern atopisch)); Wald-Test:

	Expositionsmodellierung anhand ..			
	natürlicher Spline	Gesamtkeimk stufenweise kategoriell	log. Endotoxin (stetig)	Pilzkonz. > 25 KBE/m ³ (dichotom)
Mehr als fünf Erkältungen	- (- / 0,0527)	- (0,0479 ^a / -)		- (- / 0,0794 ^b)
SX1-Befund	0,0989 (- / -)		0,0177 ^c (- / -)	0,0525 ^d (- / -)
Neurodermitis				
Heuschnupfen				
Asthmasymptomatik	- (- / 0,0438)		- (- / 0,0097 ^e)	
„atopisches Asthma“	- (- / 0,0472)		- (0,0736 ^f / 0,0248 ^g)	
Asthma; Kind ohne Diagnose				
Asthma; bekannte Diagnose				
„nicht-atopisches Asthma“				
Husten – ohne giemende Kinder				0,0459 ^h

Mit Ausnahme der Ergebnisse zum IgE zeigen sich bei einem p -Wert unter 0,1 auffällige Effekte nur bei der getrennten Betrachtung von atopischen beziehungsweise nicht-atopischen Eltern, die für die beiden Elterngruppen sogar zum Teil gegenläufig sind. Grundsätzlich finden sich bei Kindern atopischer Eltern eher gesundheitsadverse Effekte; dies ließe sich prinzipiell zum einen inhaltlich über ein Zusammenwirken von Exposition und genetischer Prädisposition erklären oder aber zum anderen durch unterschiedliche Wahrnehmungsschwellen der Eltern.

Beim Zielsymptom „chronische Erkältung“ gibt es zwar – sowohl bei den atopischen wie bei den nicht-atopischen Eltern – grenzwertige Ergebnisse bei den Modellen mit der Gesamtkeimkonzentration und mit dem Pilzkonzentrationsindikator, doch sind die Effektschätzungen weder monoton noch hinsichtlich ihres Zusammenhanges mit dem Atopiestatus der Eltern unmittelbar interpretierbar – die geschätzten OR's sind für atopische beziehungsweise nicht-atopische Eltern gegenläufig. In der folgenden Grafik wird der Einfluss der Gesamtkeimkonzentration auf „mehr als fünf Erkältungen“ für nicht-atopische Eltern anhand der OR's der ersten vier Stufen der Gesamtkeimkonzentration im Vergleich zur fünften und höchsten Stufe illustriert. Der p -Wert des Gesamteffektes beträgt 0,0479 [in der Tabelle 5.3 ist die entsprechende Zelle mit ^a angesprochen]:



Grafik 5-2: Odds-Ratios und 95%-Konfidenzintervalle für Kontraste der ersten vier Konzentrationsstufen versus der höchsten Konzentrationsstufe; mehr als fünf Erkältungen; nicht- atopische Eltern

Die höchsten OR's treten in den niedrigen Expositionsstufen auf. Tendenziell ist eher von einer negativen Assoziation auszugehen, wonach eine höhere Exposition eher mit weniger Erkältungskrankheiten assoziiert ist.

Die entsprechenden OR's bei atopischen Eltern sind allerdings dazu gegenläufig, was ansatzweise an der Pilzkonzentration ablesbar ist:

Odds-Ratio^b für „Pilze >25 KBE/m³“ gegenüber „bis 25“: 2,51 [0,90; 7,03],

wobei in den Klammern das 95%-ige Konfidenzintervall für das OR angegeben ist. Zusammengefasst ergibt sich bei den chronischen Erkältungen kein konsistenter Hinweis auf einen (Dosis-Wirkungs-)Zusammenhang mit der Exposition.

Bei der Sensibilisierung gibt es Hinweise auf eine (schwache) monotone Dosis-Wirkungsbeziehung unabhängig vom Atopiestatus der Eltern: Kinder mit höherer Exposition haben eher einen negativen IgE-Befund; dies zeigt sich sowohl bei den Modellen mit dem logarithmiertem Endotoxin wie auch bei der dichotomen Pilzkonzentrationsvariablen:

Odds-Ratio (IgE; insgesamt):^c pro Einheit log. Endotoxin: 0,82 [0,70; 0,97]
bzw. ^d für „Pilze >25 KBE/m³“ gegenüber „bis 25“: 0,40 [0,16; 1,01].

Für das logarithmierte Endotoxin gelten dabei fast identische Effektschätzer in den Untergruppen der atopischen beziehungsweise nicht-atopischen Eltern, wobei sich die Konfidenzintervalle aufgrund des gegenüber der Gesamtbetrachtung reduzierten Beobachtungsumfanges entsprechend für die beiden Gruppen verbreitern und damit auch kein p-Wert unter 0,1 ermittelt werden konnte:

Odds-Ratio für nicht-atopische Eltern: pro Einheit log. Endotoxin: 0,85 [0,69; 1,04]
bzw. für atopische Eltern): pro Einheit log. Endotoxin: 0,83 [0,62; 1,10].

Beim IgE-Befund gibt es somit Hinweise auf eine negative Assoziation mit der Exposition, obgleich mit Abstand die wenigsten Beobachtungen für die Analyse dieses „Zielsymptoms“ zur Verfügung stehen. Bei der Unterteilung nach der elterlichen Atopie als Effektmodifizierer sind die geringen Beobachtungsumfänge zu berücksichtigen, die ein Aufspüren eines Effektes erschweren. Diese zunächst bivariat aufgedeckten und lediglich grenzwertigen Effekte sind im weiteren dahingehend multivariat zu überprüfen, ob sie sich nicht durch die Assoziation mit anderen Einflussfaktoren erklären lassen (Confounding).

Nach den bivariaten Analysen scheint hingegen kein Zusammenhang zwischen den atopischen Erkrankungsformen Neurodermitis und Heuschnupfen und der Exposition vorzuliegen. Rein theoretisch könnte zwar ein Einfluss durch andere Faktoren maskiert sein, aber da keine übermäßig starken Assoziation zu den andere Faktoren im Vorfeld gefunden wurden, ist dies unwahrscheinlich.

Es gibt allerdings Hinweise zu einer möglichen schwachen Assoziation mit den geschilderten asthmatischen und respiratorischen Symptomen, denen aber noch in den folgenden differenzierteren Analysen nachzugehen ist. Sicherlich liegt keine reine Dosis-Wirkungsbeziehung vor, auch wenn zunächst mit der Exposition ein deutlicher Anstieg der geschilderten Asthmasymptome zu beobachten ist, der sich aber zu den maximalen Konzentrationen wieder relativiert. Zusammenhänge mit asthmatischen Symptomen können deutlich stärker für die Gruppe der atopischen Eltern aufgezeigt werden.

Odds-Ratios (Asthmasymptomatik; atopische Eltern):

^e pro Einheit log. Endotoxin: 1,15 [1,04; 1,28],

Odds-Ratios für atopische Asthmasymptomatik (nicht-atopische Eltern):

^f pro Einheit log. Endotoxin: 0,92 [0,84; 1,01],

Odds-Ratios für atopische Asthmasymptomatik (atopische Eltern):

^g pro Einheit log. Endotoxin: 1,15 [1,02; 1,30],

Odds-Ratios für Hustensymptomatik (Betrachtung ohne gemende Kinder):

^h für „Pilze >25 KBE/m³“ gegenüber „bis 25“: 0,63 [0,40; 0,99].

Ohne den Versuch, die geschilderten Asthmasymptome weiter zu differenzieren (mit/ohne gleichzeitigem Husten, mit/ohne (sonstige) atopische Erkrankung) ist die Modellierung der asthmatischen Symptome schwierig, allein aufgrund der sowohl respiratorischen wie atopischen Komponente. Es könnte sein, dass für diese beiden Komponenten sogar gegenläufige Effekte vorliegen, die sich bei Betrachtung der nicht-differenzierenden Asthmasymptomatik gegenseitig maskieren.

5.4 Multivariate Modelle - Auswahl der potentiellen Confounder

Um eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Modellen zu gewährleisten, sind die Modelle hinsichtlich der Beobachtungen und Regressoren, d.h. im Modell berücksichtigten potentiellen Einflussgrößen, weitestgehend einheitlich.

Um zu erkennen, ob ein Einfluss maskiert wird oder ein ermittelter Einfluss sich durch die Korrelation zu anderen Einflussfaktoren erklärt, werden zum einen mögliche Confounder als Regressoren berücksichtigt; die Beobachtungszahl reduziert sich dabei aufgrund von fehlenden Werten der im Modell berücksichtigten potentiellen Confounder. Zum anderen werden etablierte Einflussgrößen mitgeführt auch um die Vergleichbarkeit in den Ergebnissen mit anderen Studien zu gewährleisten.

Folgende Regressoren wurden in die Basismodelle aufgenommen:

- Geschlecht des Kindes,
- Ältere Geschwister (ja / nein),
- Empfundene Lärmbelästigung,
- Aktuelles Rauchen in der Wohnung (dichotom),
- Höchster Schulabschluss der Eltern,

- Stillverhalten (dichotom),
- Schimmel (ja / nein),
- Katzenkontakt (ja / nein),
- Teppichboden im Schlafzimmer des Kindes (ja / nein).

Eine Sonderstellung als Einflussgröße nimmt – wie bereits beschrieben – die elterliche Atopie ein, die zunächst als möglicher Effektmodifizierer behandelt wurde, so dass ein Großteil der Analysen stratifiziert wurde nach „Eltern nicht-atopisch“ sowie „mindestens ein Elternteil atopisch“. Zudem wurde bei der zweiten Gruppe nach der Anzahl der atopischen Elternteile als Regressor kontrolliert.

Die möglichen Confounder sind untereinander nicht dermaßen assoziiert, als dass Schätzprobleme in Form instabiler Effektschätzungen vorab zu erwarten gewesen wären noch tatsächlich aufgetreten sind.

Durch die Berücksichtigung dieser Größen reduziert sich der für die multivariate Analysen zur Verfügung stehende Beobachtungsumfang aufgrund der fehlenden Werte bei den möglichen Confoundern. Die Anzahl der fehlenden Werte sowie die Häufigkeit der Variablen ist in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Tabelle 5-4: Vollständigkeit und Prävalenzen (in Klammern: aufgeteilt nach nicht-atopischen / atopischen Eltern) der in den multivariaten Modellen verwendeten Variablen

			alle Beobachtungen ³ (n = 6871)	bis 2km zum Rand (n = 3888)
Geschlecht	o. Angabe		9	4
	Junge		52,1% (51,8%; 52,7%)	51,3% (50,7%; 52,8%)
ältere Geschwister	o. Angabe		0	0
	ja		56,6% (57,1%; 55,5%)	58,9% (59,2%; 58,3%)
empfundener Straßenlärm	o. Angabe		0	0
	deutlich		4,5% (4,6%; 4,0%)	4,4% (4,9%; 3,4%)
aktuelles Rauchen	o. Angabe		179	89
	ja		33,6% (35,4%; 29,2%)	32,9% (34,3%; 29,2%)
Schulabschluss	o. Angabe		0	0
	Hauptschule		26,1% (27,6%; 20,7%)	25,8% (26,9%; 21,1%)
	Realschule		53,1% (53,6%; 53,3%)	53,6% (54,5%; 52,5%)
	Abitur		20,8% (18,8%; 26,1%)	20,7% (18,6%; 26,4%)
Stillen, mind. 4 Monate	o. Angabe		83	40
	ja		32,4% (30,7%; 37,1%)	29,5% (27,9%; 34,1%)
Schimmel	o. Angabe		92	42
	ja		8,9% (8,0%; 11,3%)	7,8% (7,0%; 9,9%)
Katzenkontakt erste Lebensjahre	o. Angabe		0	0
	ja		10,0% (9,6%; 11,3%)	6,7% (6,3%; 8,0%)
Teppich/ -boden	o. Angabe		111	59
	ja		65,8% (66,3%; 64,5%)	62,7% (63,6%; 60,5%)
Elterliche Atopie⁴	o. Angabe		118	67
	keine		71,1%	73,2%
	eine		25,2%	23,3%
	beide		3,7%	3,5%

³ „alle Beobachtungen“ bezieht sich dabei auf alle Kinder deutscher Herkunft (ohne Geschwisterkinder).

⁴ Für die Modelle, bei denen nach der elterlichen Atopie als Effektmodifizierer stratifiziert wird, reduziert sich die maximal mögliche Beobachtungslänge auf die für die Dateien angegebene Datensatzlänge abzüglich der Anzahl fehlender Werte bei der elterlichen Atopie.

6 Multivariate Analysen – Ergebnisse der logistischen Regression

6.1 Vergleich mit den bivariaten logistischen Modellen

Die in 5.4 aufgeführten möglichen Einflussgrößen wurden in die Modelle mit den vier Expositionsindikatoren, deren Ergebnisse in Kapitel 5.3 beschrieben wurden, eingebaut. Die entsprechenden, nunmehr multivariat kontrollierten, p-Werte des Einflusses der Exposition sind analog zur Tabelle 5.3 in der Tabelle 6.1 aufgeführt, sofern sie kleiner als 0,1 sind. Insgesamt zeigen sich keine großen Unterschiede zu den bivariaten Ergebnissen.

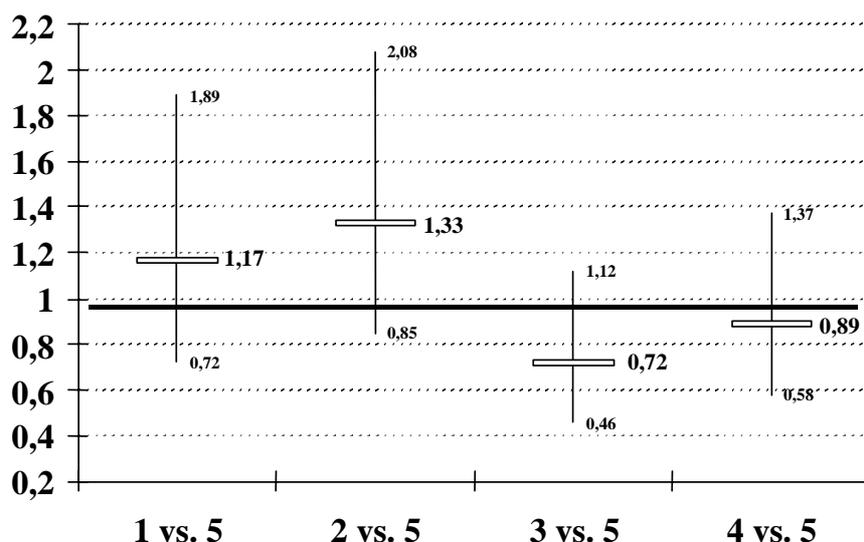
Tabelle 6-1: Einfluss der Exposition; p-Werte (Eltern nicht-atopisch / Eltern atopisch)); Wald- bzw. LR-Test:

p-Werte	Expositionsmodellierung anhand ..			
	natürlicher Spline	Gesamtkeimk. stufenweise kategoriell	log. Endotoxin (stetig)	Pilzkonz. > 25 (dichotom)
Mehr als fünf Erkältungen	- / 0,0359	0,0401 ^a / -	- / 0,0766 ^b	
SX1-Befund			0,0604 ^c / -	
Neurodermitis				
Heuschnupfen				
Asthmasymptomatik	- / 0,0743		- / 0,0156 ^d	
„atopisches Asthma“	0,0688 / 0,0812		0,0593 ^e / 0,0336 ^f	
Asthma; Kind ohne Diagnose				
Asthma; bekannte Diagnose				
„nicht-atopisches Asthma“			0,0872 ^g / -	
Husten – ohne giemende Kinder	0,0265			0,0189 ^h

Der Grad des Confounding ist grundsätzlich eher gering: weder weichen die rohen Schätzungen der Expositionsindikatoren stark von den multivariat kontrollierten Schätzungen ab, noch beeinflusst die Schätzung eines Expositionseffektes die Effektschätzer der übrigen Regressoren. Durch die Confounder werden die bisherigen Effekte der Exposition somit keinesfalls erklärt.

Es bestätigt sich, dass unterschiedliche Effekte bei atopischen und nicht-atopischen Eltern vorzuliegen scheinen. Die aus den „interpretierbaren Modellen“ gewonnenen Effektschätzer sind wie in Kapitel 5.3 im Folgenden aufgeführt.

Die folgende Grafik zum Einfluss der Gesamtkeimkonzentration auf „mehr als fünf Erkältungen“ bei nicht-atopischen Eltern [dazugehöriger p-Wert der Tabelle 6-1: ^a] bietet das gleiche Bild wie die entsprechende „bivariate“ Grafik 5-2:



Grafik 6-1: multivariat kontrollierte Odds-Ratios und 95%-Konfidenzintervalle für Kontraste zwischen den ersten vier Konzentrationsstufen und der höchsten Konzentrationsstufe; mehr als fünf Erkältungen; nicht-atopische Eltern

Diese Effektschätzungen sind fast identisch zu denen der Modelle mit der Exposition als alleinigem Regressor. Die Odds-Ratios hinsichtlich „mehr als fünf Erkältungen“ für atopische Eltern sind hingegen eher gegenläufig:

^b pro Einheit log. Endotoxin: 1,13 [0,99; 1,29].

Zusammengefasst ergibt sich bei den chronischen Erkältungen auch unter multivariater Kontrolle kein konsistenter Hinweis auf einen Dosis-Wirkungs-Zusammenhang mit der Exposition.

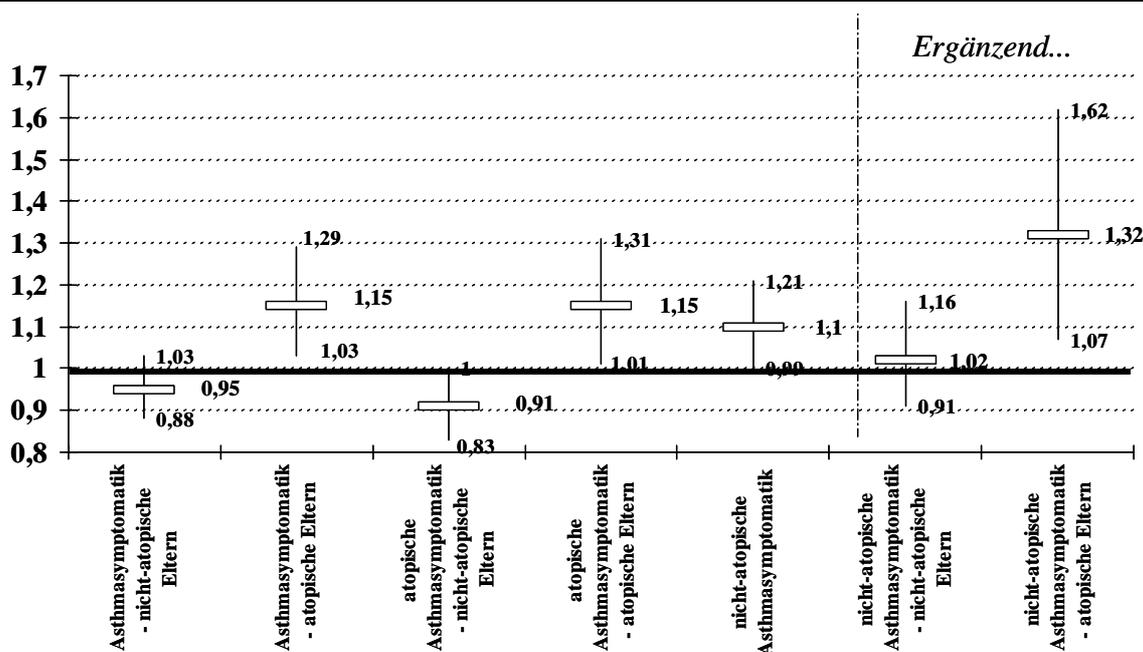
Auch die Odds-Ratios für einen positiven SX1-Befund sind im Vergleich zu den bivariaten Analysen fast deckungsgleich:

^c pro Einheit log. Endotoxin (nicht-atopische Eltern): 0,82 [0,66; 1,01].

Der (negative) Zusammenhang bestätigt sich somit auch unter multivariater Kontrolle. Da der (nicht-signifikante) Effekt bei den atopischen Eltern mit 0,88 (KI [0,65; 1,20]) in der gleichen Größenordnung liegt wie der Effekt bei den nicht-atopischen Eltern, wird in den anschließenden Analysen des Kapitels 6.3 die elterliche Atopie nicht mehr als Effektmodifizierer beibehalten. Ohne diese Effektmodifikation ergibt sich ein signifikantes Odds-Ratio für einen positiven SX1-Befund pro Einheit log. Endotoxin von 0,82 (KI: [0,69; 0,98], p-Wert 0,0290).

Wie bei den vorangegangenen bivariaten Analysen sind bei den atopischen Erkrankungsformen Neurodermitis und Heuschnupfen keine Effekte zu erkennen.

Hinweise für eine Assoziation bei den atopischen Eltern zwischen der Exposition und asthmatische Symptomen und Husten bestätigen sich auch unter multivariater Kontrolle. In der folgenden Grafik 6-2 sind die OR's samt 95%-Konfidenzintervalle pro Einheit logarithmiertem Endotoxins dargestellt; die einzigen Auffälligkeiten zeigen sich unter der multivariaten Kontrolle bei atopischen Eltern. Zudem ist bei näherer Betrachtung zu erkennen, dass die Effekte bei atopischen bzw. nicht-atopischen Eltern sogar gegenläufig zu sein scheinen; dazu wurde ergänzend zu den Auswertungen auch die nicht-atopische Asthmasymptomatik getrennt für atopische und nicht-atopische Eltern aufgeführt.



Grafik 6-2: multivariat kontrollierte Odds-Ratios für asthmatische Symptome pro Einheit logarithmiertes Endotoxin

Allerdings lassen sich unter Kontrolle des Asthmastatus des Kindes selbst keine Assoziationen aufzeigen: bei bekannter Asthmadignose werden unter der Exposition keine vermehrten Asthmasymptome dokumentiert. Bei einer derartigen Betrachtung werden aber Risikofaktoren, die bereits vorher zum Entstehen des Symptoms geführt haben, quasi in ihrem Effekt maskiert.

Unter dem Splinmodell zeigen sich signifikante Effekte beim Husten: hier scheint es im Nahbereich von Ställen mit einer vergleichsweise hohen Exposition zu einem Abfall der Prävalenz zu kommen. Dieser Effekt zeigt sich zudem nur noch bei der dichotomen Kategorisierung mit der Pilzkonzentration größer 25 KBE/m³. Somit scheint hier ein Effekt vorzuliegen, der allein bei einer relativ sehr hohen Konzentration, wie sie nur im Nahbereich der Ställe auftreten dürfte, eintritt.

Odds-Ratios für Hustensymptomatik (Betrachtung ohne giemende Kinder):

^h für „Pilze >25 KBE/m³“ gegenüber „bis 25“: 0,55 [0,33; 0,91].

Zusammenfassend zeigt sich allein bei Kindern atopischer Eltern somit ein positiver Effekt zwischen dokumentierten Asthmasymptomen und der Expositionshöhe. Für die Analyse der Asthmasymptomatik erwies sich die gewählte Stratifikation nach dem Atopiestatus der Eltern somit als sinnvoll. Mit alternativen Asthmaindikatoren wird in dem anschließenden (explorativen) Kapitel weitergerechnet.

6.2 Asthmatische Symptome bei Kindern atopischer Eltern

Obwohl die Aufteilung in atopische und nicht-atopische Asthmasymptomatik ansatzweise gelang, wurde bei den folgenden Analysen aufgrund des größeren Beobachtungsumfanges wieder auf die nicht weiter differenzierende Asthmasymptomatik zurückgegriffen.

Die Ergebnisse des bereits im vorangegangenen Kapitels bei den p-Werten zitierten Modells sind detailliert für alle verwendeten Regressoren in Form der geschätzten Odds-Ratios (inklusive Konfidenzintervall) sowie den p-Werten der ursprünglichen logistischen Regressionsmodelle in den beiden folgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 6-2: p-Werte und geschätzte Effektstärken des für die Asthmasymptomatik verwendeten multivariaten Regressionsmodells mit und ohne Expositionsindikator (logarithmiertes Endotoxin).

-a: nicht-atopische Eltern

Geschlecht		alle	bis 2km zum Rand	
		Beobachtungen (n = 4491)	- ohne Exposition -	- mit Exposition -
Junge vs. Mädchen		1,22 [1,01; 1,47]	1,43 [1,12; 1,83]	1,44 [1,12; 1,84]
		<i>0,0400</i>	<i>0,0046</i>	<i>0,0042</i>
ältere Geschwister	ja vs. nein	1,35 [1,11; 1,63]	1,40 [1,09; 1,81]	1,41 [1,09; 1,82]
		<i>0,0023</i>	<i>0,0092</i>	<i>0,0085</i>
empfundener Straßenlärm	deutlich vs. kaum	1,63 [1,12; 2,36]	1,33 [0,80; 2,19]	1,33 [0,80; 2,19]
		<i>0,0110</i>		
aktuelles Rauchen	ja vs. nein	1,10 [0,90; 1,34]	0,89 [0,68; 1,16]	0,89 [0,68; 1,16]
Schulabschluss	Hauptschule vs. Abitur	1,11 [0,83; 1,49]	0,83 [0,57; 1,21]	0,83 [0,58; 1,21]
	Realschule vs. Abitur	1,06 [0,82; 1,37]	0,82 [0,60; 1,13]	0,83 [0,60; 1,14]
Stillen, mind. 4 Monate	ja vs. nein	0,80 [0,64; 0,99]	0,75 [0,56; 1,01]	0,75 [0,56; 1,00]
		<i>0,0394</i>	<i>0,0579</i>	<i>0,0501</i>
Schimmel	ja vs. nein	1,77 [1,32; 2,37]	1,68 [1,11; 2,55]	1,67 [1,10; 2,52]
		<i>0,0002</i>	<i>0,0135</i>	<i>0,0155</i>
Katzenkontakt erste Lebensjahre	ja vs. nein	1,18 [0,87; 1,59]	1,14 [0,70; 1,87]	1,13 [0,69; 1,85]
Teppich/ -boden	ja vs. nein	0,64 [0,53; 0,85]	0,67 [0,52; 0,85]	0,67 [0,53; 0,86]
		<i>< 0,0001</i>	<i>0,0013</i>	<i>0,0015</i>
Logarithmiertes Endotoxin				
pro zusätzliche Einheit				0,95 [0,88; 1,05]

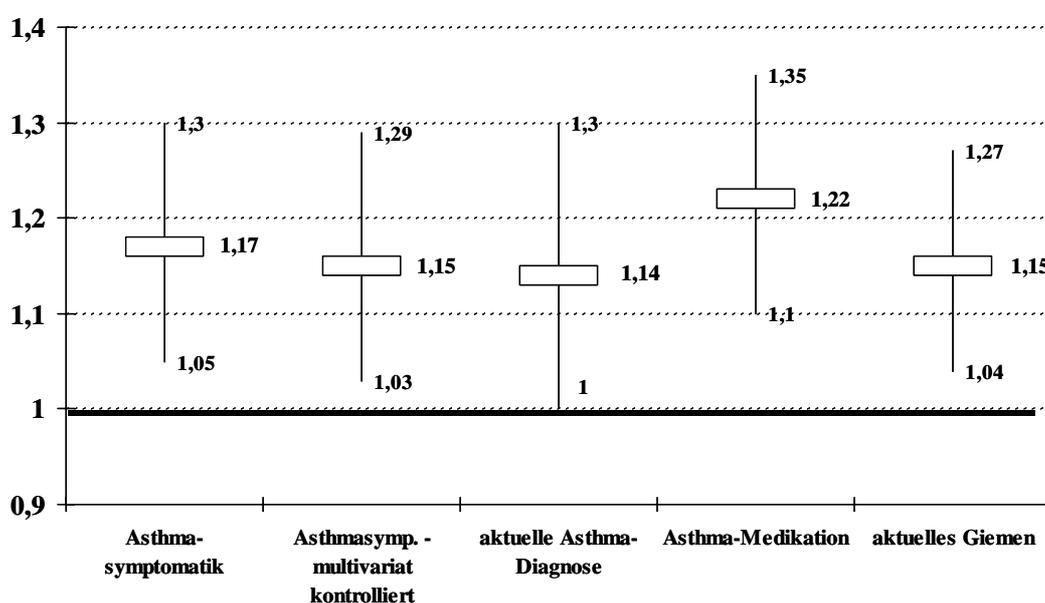
-b: atopische Eltern

Geschlecht		alle	bis 2km zum Rand	
		Beobachtungen (n = 1835)	- ohne Exposition -	- mit Exposition -
Junge vs. Mädchen		1,15 [0,90; 1,47]	1,24 [0,88; 1,73]	1,25 [0,89; 1,75]
ältere Geschwister	ja vs. nein	1,27 [0,99; 1,62]	1,27 [0,90; 1,80]	1,31 [0,93; 1,85]
		<i>0,0628</i>		
empfundener Straßenlärm	deutlich vs. kaum	2,48 [1,49; 4,13]	2,36 [1,07; 5,20]	2,30 [1,04; 5,08]
		<i>0,0005</i>	<i>0,0326</i>	<i>0,0395</i>
aktuelles Rauchen	ja vs. nein	0,77 [0,57; 1,02]	0,67 [0,45; 1,00]	0,65 [0,43; 0,97]
		<i>0,0688</i>	<i>0,0492</i>	<i>0,0341</i>
Schulabschluss	Hauptschule vs. Abitur	1,44 [0,97; 2,14]	1,24 [0,73; 2,10]	1,17 [0,69; 1,99]
	Realschule vs. Abitur	1,51 [1,10; 2,07]	1,30 [0,85; 1,98]	1,23 [0,80; 1,89]
Stillen, mind. 4 Monate	ja vs. nein	0,90 [0,68; 1,18]	0,87 [0,60; 1,27]	0,90 [0,61; 1,31]
Schimmel	ja vs. nein	1,10 [0,75; 1,61]	1,14 [0,66; 1,97]	1,10 [0,63; 1,91]
Katzenkontakt erste Lebensjahre	ja vs. nein	1,11 [0,76; 1,63]	1,58 [0,89; 2,80]	1,61 [0,91; 2,86]
Teppich/ -boden	ja vs. nein	0,79 [0,61; 1,02]	0,80 [0,57; 1,13]	0,80 [0,57; 1,13]
		<i>0,0663</i>		
Elterliche Atopie	eine vs. beide	0,67 [0,48; 0,94]	0,55 [0,35; 0,87]	0,53 [0,34; 0,85]
		<i>0,0221</i>	<i>0,0113</i>	<i>0,0078</i>
Logarithmiertes Endotoxin				
pro zusätzliche Einheit				1,15 [1,03; 1,29]

Die Effektschätzungen der neben der Exposition mitgeführten Regressoren ändern sich nur unwesentlich durch die zusätzliche Berücksichtigung der Exposition [vgl. die Effekte der letzten beiden Spalten der Tabellen 6-2a und -b]. Demgegenüber sind stärkere Auswirkungen auf die Effektschätzungen durch die Einschränkung der Population zu erkennen.

Ergänzend wurden nur für Kinder atopischer Eltern eingeschränkte Analysen mit alternativen Asthmaindikatoren und/oder alternativen Expositionsindikatoren durchgeführt.

Die folgende Grafik 6-3 zeigt ORs für alternative Asthmaindikatoren pro zusätzlicher Einheit logarithmiertem Endotoxin. Die ersten beiden Balken illustrieren noch einmal die geringen Unterschiede zwischen dem unkontrollierten und dem multivariat kontrollierten Odds-Ratio für die „Asthmasymptomatik“; auch der Konfidenzbereich hat sich mit [1,05; 1,3] gegenüber [1,03; 1,29] kaum geändert. Für die weiteren drei geschätzten ORs wurden daher auch nur das Geschlecht sowie die Anzahl atopischer Elternteile kontrolliert.

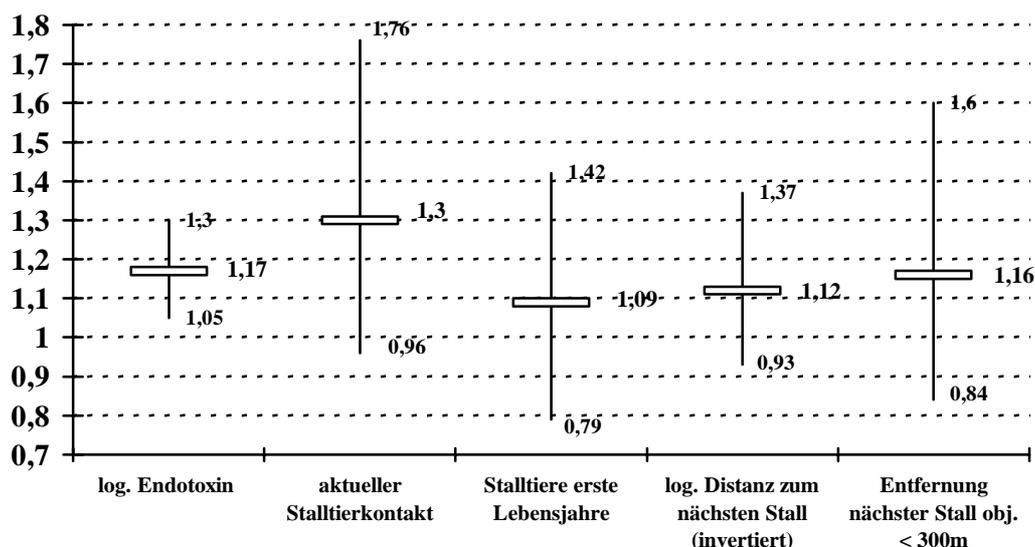


Grafik 6-3: Odds-Ratios für ausgewählte asthmatische Symptome pro Einheit logarithmiertes Endotoxin

Bei der „jemals gestellten ärztlichen Asthmadignose“ sind ähnliche Effektstärken wie bei der Asthmasymptomatik abzulesen. Zwar ist dieser Indikator einerseits weniger von der Wahrnehmung der Eltern abhängig, andererseits ist ein Einfluss der niedergelassenen Ärzte nicht völlig auszuschließen. Der geschätzte Effekt bei der Asthamedikation ist sogar noch etwas ausgeprägter als bei der Asthmasymptomatik, während er beim „Giemen“ wieder eine fast identische Effektstärke aufweist.

Die Ergebnisse mit alternativen Expositionsindikatoren bzw. mit stark mit der Exposition assoziierten Größen streuen demgegenüber stärker; dies könnte mitbedingt sein durch die verschiedenen Skalenniveaus dieser Expositionsindikatoren, die zum Teil stetig (Endotoxin, Entfernung) wie auch dichotom sind (Stalltiere ja/nein).

Es zeigt sich dabei kein Zusammenhang zwischen der ärztlichen Diagnose „Asthma“ und den alternativen Erklärungsgrößen Stalltierkontakt, Entfernung oder auch Geruchsbelästigung (vgl. Grafik 6-4). Demgegenüber ist der adverse Einfluss des Endotoxin (stellvertretend für irgendein Bioaerosol) für die Asthmasymptomatik, die Medikation und auch die Asthma-Diagnose durchgängig.



Grafik 6-4: Odds-Ratios für „Asthmasymptomatik“ pro Einheit logarithmiertes Endotoxin im Vergleich zu Stalltier- und reinen Entfernungskindikatoren

Für Kinder atopischer Eltern erweist sich insgesamt betrachtet der Einfluss der Exposition auf die Asthmasymptomatik als (grenzwertig) signifikant, wobei sich dieser Effekt auch bei alternativen Asthmaindikatoren wie jemals gestellter Asthmadignose, Asthamedikation, Giemen oder auch Giemen nach Anstrengung oder Atemnot zeigen⁵. Dieser „adverse“ Effekt auf Asthma zeigt sich allerdings nicht bei Kindern von nicht-atopischen Eltern. Die Exposition könnte somit nur bei einer entsprechenden „genetischen Veranlagung“ der Kinder wirken, oder aber der Zusammenhang wird durch eine – selbst die Medikation und die ärztliche Diagnose beeinflussende – verstärkte Wahrnehmung der atopischen Eltern hergestellt.

6.3 Sensibilisierung / IgE-Spiegel und Allergie gg. Inhalationsallergenen

Die Effektschätzungen der multivariaten Ausgangsmodelle (Kapitel 6.1) sind in den folgenden Tabellen wiederum für das logarithmierte Endotoxin als Expositionsmaß ausführlich dargestellt. Die Exposition ist grenzwertig signifikant mit fast identischen Effektschätzern für die beiden Teilpopulationen. Daneben zeigt sich mit einem Odds-Ratio um 0,6 zusammengefasst ein signifikanter protektiver Effekt vom Teppichboden im Schlafzimmer des Kindes. Zudem scheint Jungen ein deutlich höheres Risiko für eine IgE-Erhöhung zuzukommen, insbesondere sofern die Eltern atopisch sind.

⁵ Die beiden letzten Indikatoren sind weder grafisch noch tabellarisch näher dargestellt.

Tabelle 6-3: p-Werte und geschätzte Effektstärken für das für den IgE-Befund verwendete multivariaten Regressionsmodells mit und ohne Expositionsindikator (logarithmiertes Endotoxin).

-a: nicht-atopische Eltern

Geschlecht		alle Beobachtungen (n = 828)	bis 2km zum Rand (n = 625)	
			- ohne Exposition -	- mit Exposition -
	Junge vs. Mädchen	1,38 [0,89; 2,11]	1,28 [0,79; 2,08]	1,31 [0,80; 2,12]
ältere Geschwister	ja vs. nein	0,89 [0,58; 1,36]	0,67 [0,42; 1,08]	0,67 [0,42; 1,08] <i>0,0982</i>
empfundener Straßenlärm	deutlich vs. kaum	1,25 [0,56; 2,79]	1,16 [0,45; 2,98]	1,19 [0,46; 3,07]
aktuelles Rauchen	ja vs. nein	0,76 [0,49; 1,20]	0,75 [0,45; 1,25]	0,73 [0,44; 1,22]
Schulabschluss	Hauptschule vs. Abitur	0,99 [0,54; 1,81]	1,31 [0,63; 2,72]	1,25 [0,60; 2,59]
	Realschule vs. Abitur	0,76 [0,44; 1,31]	1,12 [0,58; 2,16]	1,12 [0,58; 2,17]
Stillen, mind. 4 Monate	ja vs. nein	1,11 [0,69; 1,80]	1,31 [0,76; 2,25]	1,26 [0,73; 2,18]
Schimmel	ja vs. nein	1,09 [0,52; 2,25]	1,07 [0,46; 2,48]	1,03 [0,44; 2,39]
Katzenkontakt erste Lebensjahre	ja vs. nein	1,04 [0,50; 2,17]	0,97 [0,36; 2,61]	1,01 [0,38; 2,71]
Teppich/ -boden	ja vs. nein	0,65 [0,43; 1,00] <i>0,0506</i>	0,65 [0,40; 1,05] <i>0,0786</i>	0,64 [0,39; 1,04] <i>0,0719</i>
Logarithmiertes Endotoxin	pro zusätzliche Einheit			0,82 [0,66; 1,01] <i>0,0604</i>

-b: atopische Eltern

Geschlecht		alle Beobachtungen (n = 304)	bis 2km zum Rand (n = 232)	
			- ohne Exposition -	- mit Exposition -
	Junge vs. Mädchen	2,15 [1,23; 3,75] <i>0,0070</i>	2,07 [1,09; 3,94] <i>0,0260</i>	2,08 [1,09; 3,95] <i>0,0256</i>
ältere Geschwister	ja vs. nein	1,21 [0,71; 2,09]	1,08 [0,58; 2,00]	1,05 [0,56; 1,96]
empfundener Straßenlärm	deutlich vs. kaum		Effekt nicht schätzbar	
aktuelles Rauchen	ja vs. nein	0,99 [0,54; 1,82]	1,04 [0,52; 2,09]	1,03 [0,51; 2,06]
Schulabschluss	Hauptschule vs. Abitur	0,53 [0,22; 1,29]	0,50 [0,19; 1,32]	0,52 [0,20; 1,39]
	Realschule vs. Abitur	1,04 [0,53; 2,03]	0,85 [0,41; 1,78]	0,86 [0,41; 1,81]
Stillen, mind. 4 Monate	ja vs. nein	0,97 [0,52; 1,81]	0,93 [0,46; 1,89]	0,91 [0,45; 1,85]
Schimmel	ja vs. nein	1,35 [0,61; 2,96]	1,28 [0,48; 3,39]	1,28 [0,48; 3,39]
Katzenkontakt erste Lebensjahre	ja vs. nein	0,92 [0,39; 2,19]	1,38 [0,54; 3,53]	1,40 [0,55; 3,58]
Teppich/ -boden	ja vs. nein	0,53 [0,30; 0,92] <i>0,0240</i>	0,54 [0,29; 1,01] <i>0,0546</i>	0,54 [0,28; 1,01] <i>0,0547</i>
Elterliche Atopie	eine vs. beide	0,57 [0,26; 1,22]	0,50 [0,20; 1,22]	0,51 [0,20; 1,25]
Logarithmiertes Endotoxin	pro zusätzliche Einheit			0,88 [0,65; 1,20]

Die Effektschätzungen für atopische bzw. nicht-atopische Eltern liegen eng beieinander und eine Effektmodifikation durch den elterlichen Atopiestatus ist auch inhaltlich weniger plausibel als bei den unmittelbar von den Eltern wahrgenommenen Symptomen. Daher konnte für die folgenden ergänzenden Modellrechnungen auf die Unterteilung nach dem Atopiestatus der Eltern verzichtet werden, was auch zu einer Stabilität der Effektschätzungen beiträgt; – gerade die Effektschätzungen bei den Kindern atopischer Eltern streuten relativ stark.

Um die Ergebnisse bei dem IgE-Befund zu ergänzen, wurden zum einen auch die stetigen IgE-Werte als Regressand in einem multivariaten Regressionsmodell verwendet sowie zum anderen die jemals gestellte ärztliche Diagnose „Allergie gegen Inhalationsallergene“ als Zielsymptom im Rahmen eines logistischen Regressionsmodells betrachtet.

Zur Modelloptimierung wurde dabei eine vom Charakter her explorativ ausgerichtete Variablenselektionsprozedur angewendet. Die resultierenden p-Werte der Regressoren im Endmodell sind aufgrund der schrittweisen Optimierung aber nicht interpretierbar wie die p-Werte eines vor den Berechnungen vollständig festgelegtem Modells und sollten daher zunächst deskriptiv verstanden werden. Als mögliche Regressoren wurden neben dem logarithmierten Endotoxin, der elterlichen Atopie und den in den Vormodellen bereits aufgeführten Regressoren drei Wechselwirkungsterme (zwischen elterlicher Atopie und Endotoxin, Schimmel sowie Katzenkontakt) hinzugenommen. Keiner der Wechselwirkungsterme erwies sich signifikant, so dass kein Hinweis auf eine Effektmodifikation der elterlichen Atopie vorliegt.

Die Ergebnisse dieser Selektion sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst; für den SX1-Befund ergeben sich gerade die im kompletten Modell (grenzwertig) signifikanten Regressoren. Das Regressionsmodell identifiziert die gleichen Einflussfaktoren in relativ vergleichbarer Effektstärke, wobei zusätzlich als grenzwertiger Effekt das Passivrauchen auftaucht. Die Auswertung nach der Allergie gegenüber Inhalationsallergenen basiert auf einer weitaus größeren Population, liefert dabei vergleichbare Effekte bei der elterlichen Atopie und dem Geschlecht, sowie einen reduzierten Effekt beim Endotoxin.

Tabelle 6-4: Selektierte Regressoren für die betrachteten Zielgrößen

		IgE-Erhöhung: [logistische Regression] (n = 866)	Allergie gg. Inha- lationsallergene [logistische Regression] (n = 3609)	logarithmiertes IgE [lineare Regression] (n = 866)
log. Endotoxin		<i>0,0380</i>	<i>0,0159</i>	<i>0,0126</i>
	Pro Einheit	0,83 [0,70; 0,98]	0,92 [0,85; 0,98]	-0,11
Elterliche Atopie		<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>	<i>< 0,0001</i>
	0 vs. 2	0,25 [0,11; 0,57]	0,24 [0,15; 0,38]	-1,04
	0 vs. 1	0,51 [0,21; 1,21]	0,59 [0,37; 0,95]	-0,59
Geschlecht		<i>0,0254</i>	<i>0,0003</i>	<i>0,0040</i>
	Junge vs. Mädchen	1,52 [1,04; 2,21]	1,55 [1,22; 1,97]	0,28
Schimmel			<i>0,0265</i>	
	ja		1,53 [1,05; 2,22]	
ältere Geschwister			<i>0,0133</i>	
	ja		0,74 [0,59; 0,94]	
aktuelles Passivrauchen		<i>0,0887</i>		<i>0,0489</i>
	ja	0,71 [0,48; 1,05]		-0,19

Die Ergebnisse bei der Sensibilisierung, nämlich ein scheinbar protektiver Einfluss der Exposition, bestätigen sich damit für diese beiden alternativen Zielgrößen.

Wenn auch die Signifikanz des logarithmierten Endotoxins geringer ausfällt als in den reinen Expositionsmodellen [vgl. Tabelle 5-2], ist durch den Verzicht auf die Stratifikation nach der

elterlichen Atopie jetzt auch der Effekt unter der multivariaten Kontrolle signifikant. Der Effekt beim Geschlecht ergibt sich als gewichteter Durchschnitt der Effekte der stratifizierten Betrachtung nach dem Atopiestatus der Eltern und erreicht aufgrund der Fallzahlerhöhung ebenfalls die Signifikanzschwelle 5%.

Um mögliche reine Stadt-Effekte auszuschließen, wurden schließlich die Daten der Kinder mit den geringsten Gesamtkeimkonzentrationsstufen, die gerade in den Städten deutlich häufiger vorkommen, aus der Analyse herausgenommen. Die folgenden Analysen wurden ansonsten analog zu den in der Tabelle 6-4 zusammengefassten Analysen durchgeführt.

Die Effekte, dargestellt in Tabelle 6-5, verstärken sich für das IgE sogar. Dies könnte ein Hinweis auf eine Schwellenwirkung sein oder aber darauf, dass in den Bereichen geringer Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Ställen aufgrund der relativ höheren Hintergrundexposition ohnehin keine Effekte aufgedeckt werden können.

Für „Allergie gegenüber Inhalationsallergene“ verschwindet der Effekt; dies kann als Indiz gewertet werden, dass in den Städten Allergien häufiger als auf dem Lande – unabhängig von der Exposition – diagnostiziert werden, so dass der Expositionseffekt in Tabelle 6-4 bei den Inhalationsallergien sich allein versorgungsbedingt erklären könnte.

Tabelle 6-5: Selektierte Regressoren; Gesamtkeimkonzentration > 32 KBE/m³

		IgE-Erhö- hung: Befund (ja/nein) (n = 808)	Allergie gg. Inha- lationsallergene (n = 2614)	log. IgE [Re- gressionsmodell]
log. Endotoxin	„p – Wert“	0,0147		0,0118
	OR / Regr.koeffizient	0,78 [0,63; 0,95]		-0,13
Elterliche Atopie		0,0005	< 0,0001	< 0,0001
	0 vs. 2	0,29 [0,12; 0,69]	0,25 [0,14; 0,45]	- 0,88
	0 vs. 1	0,56 [0,23; 1,36]	0,72 [0,39; 1,32]	- 0,51
Geschlecht		0,0241	0,0099	0,0042
	Junge vs. Mädchen	1,56 [1,06; 2,30]	1,47 [1,04; 1,96]	1,28
aktuelles Passivrauchen				0,0746
	ja			-0,18

Diese Teiluntersuchungen können somit die These, dass der Effekt bei ärztlich diagnostizierten Allergien gegenüber Inhalationsallergenen allein auf einen reinen Stadt-Land-Unterschied basiert, nicht widerlegen.

Neben den objektiven Expositionsabschätzungen wurde auch der Effekt des Stalltierkontaktes, der (subjektiven) Geruchsbelästigung sowie der subjektiven wie objektiven Entfernungskindikatoren auf die Sensibilisierungswahrscheinlichkeit untersucht. Neben den verschiedenen „Expositionsindikatoren“ wurde dabei das Geschlecht und der elterliche Atopiestatus in den Auswertungen kontrolliert. Lediglich der Effekt der „Expositionsindikatoren“ (bei einer Signifikanz zum 10%-Niveau) ist in der Tabelle 6-6 in Form des OR samt des dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalls angegeben.

Tabelle 6-6: p-Werte der Expositionsindikatoren; Kontrolle durch Geschlecht und elterlicher Atopie; bei $p < 0,1$: Angabe des Effektes (OR; KI)

	„n“	IgE-Erhö- hung: Befund (ja/nein)	Allergie gg. Inha- lationsallergene	log. IgE [Re- gressionsmodell]
log. Endotoxin ⁶ (2 km-Radius)	901 / 3744	^{0,0400} 0,84 [0,71; 0,99]	^{0,0356} 0,93 [0,86; 1,00]	- 0,10 ^{0,0239}
aktueller Stalltierkontakt	950 / 5145	^{0,0114} 0,58 [0,37; 0,88]	^{0,0382} 0,79 [0,63; 0,99]	- 0,28 ^{0,0044}
Stalltiere erste Lebensjahre	950 / 5145	^{0,0243} 0,60 [0,38; 0,94]	^{0,0801} 0,81 [0,64; 1,03]	- 0,21 ^{0,0497}
Geruchsbelästigung (Lw.)	1003 / 5437	-	-	-
logarithmierte obj. Distanz	958 / 4129	-	-	-
obj Distanz > 300m	958 / 4129	-	-	-
subj Distanz > 300m	824 / 4632	^{0,0420} 0,65 [0,43; 0,98]	^{0,0828} 0,81 [0,63; 1,03]	- 0,17 ^{0,0784}

Die Assoziationen zum IgE finden sich demnach auch, wenn anstelle der Exposition der aktuelle Stalltierkontakt als Einflussgröße herangezogen wird. Außerdem erweist sich bereits die Distanz zum nächstentfernten Großstall, welche in die Ausbreitungsrechnungen für die Zusatzkonzentrationen maßgeblich einfließt, schon als brauchbare Näherung für die komplex berechnete Exposition. Allerdings wird durch weitere Informationsverdichtung (Stall weniger als 300 Meter entfernt) zu viel Information verschenkt und der Zusammenhang kann nicht mehr aufgedeckt werden.

⁶ Im Vergleich zur Tabelle 6-4 basiert diese Auswertung auf mehr Beobachtungen (weniger Ausschluss aufgrund von fehlenden Werten bei potentiellen Regressoren)

7 Diskussion und Fazit

Ingesamt wurden Angaben von fast 8000 Kindern erfasst, wobei aber aufgrund der Zielfragestellung und aus Gründen der Datenqualität (Untersuchereffekt, Overreporting) weniger als 6000 für die Zusammenhangsanalysen herangezogen wurden. Von diesen konnte nur in rund zwei Drittel der Fälle aufgrund vorliegender Tierstalldaten eine objektive Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Ställen geschätzt werden. Die ermittelten Prävalenzen bewegen sich durchaus im Bereich vergleichbarer Studien, wobei aber gerade bei erfragten jemals gestellten ärztlichen Diagnosen starke regionale Schwankungen auftreten.

Generell zeigen sich wenige Zusammenhänge zwischen der in Frage stehenden Exposition und den erfassten Zielsymptomen. Falls es stark ausgeprägte Zusammenhänge geben würde, hätten sie auch mit dem Ansatz einer Querschnittsstudie ansatzweise aufgedeckt werden müssen, so dass die Folgerung erlaubt ist, dass bevölkerungsbezogen keine deutlichen Zusammenhänge vorliegen. Einige Tendenzaussagen bedürfen aber weiterer Klärung:

Bei Kindern atopischer Eltern ist für einige Zielsymptome eine Prävalenzerhöhung der dokumentierten Symptome mit steigender Exposition zu erkennen, die bei Kindern nicht-atopischer Eltern trotz höherer Fallzahl nicht zu beobachten ist. Diese Prävalenzerhöhung ist durchgängig bei den asthmatischen Symptomen, inklusive der jemals gestellten ärztlichen Diagnose Asthma sowie der asthmabezogenen Medikation. Da die Ergebnisse in dieser Richtung konsistent sind und auch die Assoziation zu subjektiven Expositionsindikatoren geringer als zu den objektiven Indikatoren ausfällt, könnte hier tatsächlich ein inhaltliches Zusammenwirken der genetischen Prädisposition und der Exposition vorliegen. Die alternative Erklärung, wonach sich die aufgedeckten Effekte aus den unterschiedlichen Wahrnehmungsschwellen der atopischen Eltern begründen, erscheint nach den Zusatzauswertungen weniger plausibel. Dennoch dürfen diese Ergebnisse, auch weil sie teilweise nur grenzwertig signifikant sind, noch nicht überinterpretiert werden und bedürfen einer weiteren Abklärung.

Der auf der anderen Seite negative Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Ställen und dem IgE, der auf einen scheinbar protektiven Einfluss hindeutet, darf ebenso wenig überinterpretiert werden. Zwar stimmt dieser Effekt mit in anderen Studien im weitaus stärkeren Maße gefundenen Effekten überein, doch ist er in dieser Studie nur grenzwertig. Der später herausgearbeitete Zusammenhang mit der logarithmierten Endotoxinkonzentration basiert auf einer Modelloptimierung, so dass der p-Wert nicht als Maß für die Stärke des Zusammenhanges herangezogen werden kann. Auch ist Endotoxin als „Wirkstoff“ keineswegs aufgrund der starken Korrelation etwa mit Staub gesichert.

Auffällig ist zudem, dass für Kinder von Eltern, die die landwirtschaftlichen Gerüche als deutlich oder stark belästigend empfinden, auch verstärkt Symptome angegeben wurden, ohne dass bei den beiden objektiven Zusatzuntersuchungen ähnliche Prävalenzunterschiede auftreten. Der starke Effekt der Geruchsbelästigung deutet aber auch in die Richtung, dass ein zentrales Problem der Intensivtierhaltung – zunächst als These formuliert – wohl eher unterhalb eines Krankheitsniveaus bei der Lebensqualität liegt: Die Geruchsbelästigung mindert demnach die selbstempfundene gesundheitsbezogene Lebensqualität; verstärkt werden Symptome bei den Kindern mit dem unangenehmen Geruch in Verbindung gebracht.

Als Ergebnis außerhalb der Hauptfragestellung schält sich hingegen Feuchte beziehungsweise Schimmel im Schlafzimmer des Kindes als umweltbezogener Risikofaktor heraus. Dies könnte ein Hinweis sein, dass die Innenluft für das Entstehen von Atemwegserkrankungen und Allergien für die Kinder eine bedeutendere Rolle spielt als die Außenluft.

Obwohl in den multivariaten Auswertungen nicht alle der erfassten Zielsymptome behandelt werden konnten, sind auch bei den übrigen Symptomen keine ausgeprägten neuen Zusammenhänge zu erwarten: Zum einen ist die Assoziation zwischen den verschiedenen Symptomen sehr hoch und zum anderen sind in den vorgeschalteten bivariaten Ergebnissen, die aufgrund des geringen Confoundings ähnliche Ergebnisse wie die multivariaten Analysen gezeigt haben, auch keine deutlichen Zusammenhänge zwischen der Exposition und irgendeinem alternativen Symptom aufgefallen.

Die Studie hat selbstverständlich auch ihre relativen Schwachpunkte: Der querschnittliche Ansatz kann ohnehin nur Assoziationen zwischen den diversen Einflussgrößen und den Symptomen aufzeigen; das Problem der Risikovermeidung oder auch unterschiedlicher Wahrnehmungsschwellen beim Beobachten von Symptomen führen mithin zu Unschärfen, die kaum kontrolliert werden können. Zwar ist der Studienumfang vergleichsmäßig groß, doch bei bestimmten Betrachtungen – gerade bei den objektivsten Symptom, dem SX1-Test – ist die statistische Power letztlich gering.

Die Expositionsquantifizierung in den Modellen basiert mit dem jährlichen Durchschnittswert des jeweiligen Bioaerosols auf einem geschätzten Wert. Die Hintergrundbelastung durch Bioaerosole aus anderen landwirtschaftlichen Quellen ist in der Studie nicht abgeschätzt worden, noch konnte sie in den Auswertungen berücksichtigt werden. Diese Hintergrundbelastung war aber auch nicht als Gegenstand der Studie vorgesehen.

Auf Seiten der Expositionsabschätzung ist zunächst aber auch zu betonen, dass ein zentrales internes Studienergebnis auch die Ermittlung eben der jahresdurchschnittlichen Exposition der Kinder in der Region gegenüber Bioaerosolen aus Ställen darstellt, während vor der Studie, keine verlässlichen Zahlen dazu vorlagen. Die Höhe „der Exposition“ wurde flächendeckend ermittelt, so dass auch der Grad der tatsächlichen Exposition von Anwohnern gegenüber den aus den Stallungen austretenden Bioaerosolen zukünftig objektiver abgeschätzt werden kann, was ferner zur Versachlichung einer Diskussion darüber beitragen sollte. Die dazu verwendete Methodik zur Expositionsabschätzung kann darüber hinaus auch anderen Studien zu Gute kommen.

Ein Problem ergibt sich daraus, dass lediglich die Exposition gegenüber den Bioaerosolen aus Tierstallungen abgeschätzt wurde, während eine „Hintergrundexposition“, d.h. die Emission sonstiger, ungleich schwerer zu erfassenden, landwirtschaftlichen Quellen wie die Gülleausbringung, nicht erfasst wurde. Dieser Umstand kann an sich nur dann einen wahren Zusammenhang zwischen der betrachteten Exposition gegenüber Bioaerosole aus Ställen und den betrachteten gesundheitlichen Indikatoren maskieren, wenn die Effekte der Wirkstoffe der Gülleausbringung und der Tierstallungen quasi gegenläufig sind, was aber realistischerweise ausgeschlossen werden kann. Allerdings sinkt die Power, d.h. die Wahrscheinlichkeit, einen Zusammenhang aufzudecken, durch die Unschärfen beziehungsweise das Rauschen bei der Expositionserfassung.

Die in der Studie tendenziell aufgezeigten Effekte können nicht einem bestimmten Bioaerosol zugeordnet werden, d.h. aufgrund der hohen Korrelationen der Bioaerosole kann nicht in der Wirkung zwischen den einzelnen Bioaerosolen differenziert werden. Es erscheint durchaus plausibel, dass verfrachtete Keime, Endotoxine oder auch Staubpartikel unterschiedliche Wirkungen hervorrufen können, gerade was respiratorische Erkrankungen anbelangt.

Zusammengefasst ergeben sich somit einige Hinweise auf schwache Zusammenhänge mit der geschätzten Exposition, denen mit einer spezifischeren Fragestellung und Erhebungsdesign genauer nachgegangen werden könnte, ohne dass daraus allerdings mit hoher Wahrscheinlichkeit der Nachweis einer bevölkerungsrelevanten Gesundheitsgefährdung resultieren dürfte.

8 Literatur

- Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL, 2000: Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 8 (343): 538-543.
- Belanger K, Beckett W, Triche E, Bracken MB, Holford T, Ren P, McSharry J, Gold DR, Platt-Mills TAE, Leaderer BP, 2003: Symptoms of wheeze and persistent cough in the first year of life: Associations with indoor allergens, air contaminants, and maternal history of asthma. *Am J Epidemiol* 158: 195-202.
- Böhning D, 1998: Allgemeine Epidemiologie. Oldenbourg, München.
- Braun-Fahrländer Ch, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, Vuille JC, Wüthrich B, 1999: Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. *Clin Exp Allergy* 29: 28-34.
- Braun-Fahrländer C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, Maisch S, Carr D, Gerlach F, Bufe D, Lauener RP, Schierl R, Renz H, Nowak D, von Mutius E, 2002: Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 347(12): 869-877.
- California Environmental Protection Agency, 1997: Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. Sacramento, CA: California Environmental Protection Agency.
- Cook DG, Strachan DP, 1998: Parental smoking, bronchial reactivity and peak flow variability in children. *Thorax* 53: 295-301.
- Cook DG, Strachan DP, 1999: Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 54: 354-66.
- Donham K, 1999: A historical overview of research on the hazards of dust in livestock buildings. International symposium on dust control in animal production facilities, Congress proceedings, Aarhus, 30. May- 2. June 1999: 13-21.
- Douwes J, Pearce N, 2003a: Invited commentary: Is indoor mold exposure a risk factor for asthma? *Am J Epidemiol* 158(3): 203-206.
- Douwes J, Thorne P, Pearce N, Heederik D, 2003b: Bioaerosol health effects and exposure assessment: progress and prospects. *Ann Occup Hyg* 47(3): 187-200.
- Duhme H, Weiland SK, Rudolph P, Wienke A, Kramer A, Keil U, 1998: Asthma and allergies among children in West and East Germany: a comparison between Münster and Greifswald using the ISAAC phase I protocol. *Eur Respir J* 11: 840-847.
- Ernst P, Cormier Y, 2000: Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 1563-1566.
- Gehring U, Cyrus J, Sedlmeir G, Brunekreef B, Bellander T, Fischer P, Bauer CP, Reinhardt D, Wichmann HE, Heinrich J, 2002: Traffic-related air pollution and respiratory health during the first 2 years of life. *Eur Respir J* 19(4): 690-8.
- Gereda JE, Leung DYM, Thatayatikom A, Streib JE, Price MR, Kinnert MD, Liu AH, 2000: Relation between house-dust endotoxin exposure, type-1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet* 355: 1680-1683.
- Gilliland FD, Berhane K, Islam T, Wenten M, Rappaport E, Avol E, Gauderman WJ, McConnell R, Peters JM, 2003: Environmental tobacco smoke and absenteeism related to respiratory illness in schoolchildren. *AJE* 157(10): 861-869.
- Infante-Rivard C, Amre D, Gautrin D, Malo J-L, 2001: Family size, day-care attendance, and breastfeeding in relation to the incidence of childhood asthma. *Am J Epidemiol* 7 (153): 653-658.
- Iversen M, 1999: Human health effects of dust exposure in animal confinement buildings. International symposium on dust control in animal production facilities, Aarhus, 30. May- 2. June 1999: 131-139.
- Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M, 2000: Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy* 30: 201-208.
- Krämer M, Behrendt H, Dolgner R, Ranft U, Ring J, Willer H, Schlipkötter H-W, 1999: Airway diseases and allergies in East and West German children during the first 5 years after reunification: time trends and the impact of sulphur dioxide and total suspended particles. *Int J Epidemiol* 28: 865-873.
- Kramer U, Koch T, Ranft U, Ring J, Behrendt H., 2000: Traffic-related air pollution is associated with atopy in children living in urban areas. *Epidemiology* 11(1): 64-70.
- Liappis N, Starke A, Schlebusch H, 1996: Vergleichende Kapillarserum-/Venenblutserumbestimmungen von IgE-Antikörpern mit der CAP FEIA Methode bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. *Allergo J.* 5 (8): 444-446
- Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR, 1998: Parental history and the risk for childhood asthma - Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med* 158: 176-81.

- Ministerium für Arbeit, Soziales und Gesundheit des Landes Sachsen-Anhalt (Hrsg.), 1996: Luftreinhalteplan - Untersuchungsgebiet 9 Großraum Halle-Merseburg. Band 4: Umweltmedizinische Wirkungsuntersuchungen. Magdeburg.
- Möhrenschrager M, Schäfer T, Williams H, van der Werth J, Krämer U, Behrendt H, Ring J, 1998: Übersetzung und Validierung der britischen Diagnosekriterien des atopischen Ekzems bei acht- und neunjährigen Schulkindern in Augsburg 1998. *Allergo J* 7(7): 375-377.
- Mommers M, Derkx R, Jongmans-Liedekerken A, Mertens P, Steup A, Weishoff-Houben M, Ziemer B, Dott W, 2000: Respiratory symptoms in children in the regions Heinsberg (Germany), Midden-Limburg and Westelijke Mijnstreek (The Netherlands). Volume 1 & 2. Institut für Hygiene und Umweltmedizin des Universitätsklinikums Aachen.
- Nicolai T, Carr D, Weiland SK, Duhme H, von Ehrenstein O, Wagner C, von Mutius E., 2003: Urban traffic and pollutant exposure related to respiratory outcomes and atopy in a large sample of children. *Eur Respir J*. 21(6): 956-63.
- Nowak D, 1998: Die Wirkung von Stallluftbestandteilen, insbesondere in Schweineställen, aus arbeitsmedizinischer Sicht. *Dtsch tierärztl Wschr* 105: 225-234.
- Oddy WH, Holt PD, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ, Kendall GE, Burton PR, 1999: Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ* 319: 815 - 819
- Pearce N, Pekkanen J, Beasley R, 1999: How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 54: 268-272.
- Radon K, Nowak D, 2003: Atemwegs- und Lungenerkrankungen in der Europäischen Landwirtschaft – Teil 1: Literaturübersicht. *Pneumologie* 57: 444-448.
- Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M, 2000: Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 30(2): 194-200.
- Rönmark E, Jönsson E, Platts-Mills T, Lundbäck B, 1999: Different pattern of risk factors for atopic and nonatopic asthma among children – report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study. *Allergy* 54(9): 926-935.
- Rothman KJ, Greenland S, 1998: *Modern Epidemiology*, 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, Silva PA, 1996: Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper-responsiveness, and asthma. *Arch Dis Child* 75: 392-398.
- Schlaud M, Salje A, Nischan P, Behrendt W, Gröger J, Schäfer Th, Schwartz FW, 1998: MORBUS: Beobachtungspraxen in Niedersachsen. Bericht zur Erhebung in Süd-Oldenburg. *Dtsch tierärztl Wschr* 105: 235-240.
- Seedorf J, 2001: Luftgetragene Keime und Endotoxine in der Nutztierhaltung. In: Emissionen aus der Tierhaltung und ihre Minderung, KTBL-Arbeitspapier 275, Kuratorium für Technik und Bauwesen in der Landwirtschaft e.V. (KTBL), Darmstadt: 54-59.
- Smedje G, Nörbäck D, 2001: Incidence of asthma diagnosis and self-reported allergy in relation to the school environment – a four-year follow-up study in schoolchildren. *Int J Tuberc Lung Dis* 5(11): 1059-1066.
- Strachan DP, Cook DG, 1998: Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 53: 204-12.
- Strachan DP, 2000: Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 55(1): S2-S10.
- Takemura Y, Sakurai Y, Honjo S, Kusakari A, Hara T, Gibo M, Tokimatsu A, Kugai N, 2001: Relation between breastfeeding and the prevalence of asthma - The Tokorozawa Childhood Asthma and Pollinosis Study. *Am J Epidemiol* 154(2): 115-9.
- Von Ehrenstein OS, von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, von Kries R, 2000: Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 30(2): 187-93.
- Von Mutius E, 1998: Epidemiologie allergischer Erkrankungen. In: Heppert W, Renz H, Röcken M (Hrsg.): *Allergologie*. Springer, Berlin: 1-12.
- Von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl R, Riedler J, Ehlermann S, Maisch S, Waser M, Nowak D, 2000: Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 30(2): 1230-1234.
- Weiland SK, von Mutius E, Hirsch T, Duhme H, Fritsch C, Werner B, Husing A, Stender M, Renz H, Leupold W, Keil U, 1999: Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. *Eur Respir J* 14(4): 862-70.
- Werner S, Buser K, Kapp A, Werfel T, 2002: The incidence of atopic dermatitis in school entrants is associated with individual life-style factors but not with local environmental factor in Hannover, Germany. *Br J Dermatol* 147: 95-104.
- Williams HC, Burney PGJ, Pembroke AC, Hay RJ, 1994: The UK working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis III: Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 131: 406-416.
- Williams HC, Burney PGJ, Pembroke AC, Hay RJ, 1996: The UK working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. *Br J Dermatol* 135: 12-7.

In wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlichte Abstracts zum AABEL-Projekt:

- Hoopmann M, Hehl O, Werfel Th, 2004: Overreporting von juckenden Hautveränderungen bei vermuteter Umweltbelastung in einem Projekt zu gesundheitlichen Auswirkungen von Tierstallemissionen. *Allergo Journal* 13 (S1): S53.
- Hoopmann M, Hehl O, Werfel Th, 2004: Zusammenhang zwischen Bioaerosolen aus Ställen und asthmatischen und allergischen Symptomen bei Kindern – Ergebnisse aus dem Projekt „Atemwegserkrankungen und Allergien bei Einschulungskindern in einer ländlichen Region“ (AABEL). *Umweltmedizin in Forschung und Praxis* 9 (4): 229.
- Hoopmann M, Heidrich S, Neisel F, 2003: Ergebnisse aus dem Projekt “Atemwegserkrankungen und Allergien bei Einschulungskindern in einer ländlichen Region” (AABEL) – interne und externe Prävalenzvergleiche. *Das Gesundheitswesen* 65: A61.
- Hoopmann M, Heidrich S, Neisel F, 2004: Results of a study on „respiratory symptoms and allergies in children at school entry age in a rural region (AABEL)“: internal and external comparison of prevalence rates. *Biometrical Journal* 46 (Suppl): 122.
- Hoopmann M, Heidrich S, Werfel Th, 2004: Prävalenzen allergischer Symptome in einer ländlichen Region - Teilergebnisse aus dem Projekt „Atemwegserkrankungen und Allergien bei Einschulungskindern in einer ländlichen Region“ (AABEL). *Allergo Journal* 13 (S1): S53 – S54.
- Hoopmann M, Neisel F, 2002: Risikovermeidung, verstärkte Wahrnehmung und genetische Prädisposition. Ärztlich festgestellte atopische Erkrankungen bei Eltern und Kindern als Effektmodifizierer des Zusammenhanges zwischen umweltbedingten Risikofaktoren und asthmatischer Symptomatik im AABEL-Projekt. *Das Gesundheitswesen* 64: A33.
- Hoopmann M, Neisel F, 2003: Kontrolle einer denkbaren erhöhten Dokumentation von atopischen Symptomen (Overreporting) in Abhängigkeit von der Nähe zu Tierställen als möglicher Risikofaktor. *Das Gesundheitswesen* 65: A48.
- Hoopmann M, Neisel F, 2004: Identification of an overreporting of allergic symptoms in relation to the distance to livestock production facilities. *Biometrical Journal* 46 (Suppl): 84.
- Hoopmann M, Neisel F, Otto K, Werfel T, 2002: Ergebnisse der standardisierten Untersuchung von Dermatitis der Gelenkbeugen und Evaluation des Untersuchereffektes. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 33: 376.
- Hoopmann M, Neisel F, Otto K, Werfel T, 2002: Implementation einer standardisierten Untersuchung von Dermatitis der Gelenkbeugen in die Schuleingangsuntersuchungen und Möglichkeiten der Identifikation eines Untersuchereffektes im AABEL-Projekt. *Das Gesundheitswesen* 64: A33.
- Neisel F, Hoopmann M, Otto K, Werfel T, 2002: Kindliche Atemwegssymptome und ihre Beeinflussung durch Atopiestatus und aktuelle Innenraumbelastungen. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 33: 377.
- Neisel F., Hoopmann M., Werfel T., Otto K., Hehl O., Suchenwirth, R.: Das AABEL-Projekt: „Atemwegserkrankungen und Allergien bei Einschulungskindern in einer ländlichen Region“ – Untersuchungsdesign und erste Erfahrungen. *Das Gesundheitswesen* 63: 491, 2001.