

**LOUISA BIRRECK**

---

Hygienehypothese und Bauernhofeffekt:  
Atopie-Entwicklung im Alter von 6 Jahren  
in Abhängigkeit von Lebensstilfaktoren

Ergebnisse aus der PASTURE-Geburtskohorte



Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

**Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2017

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2017

© 2017 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition linguistique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

**Hygienehypothese und Bauernhofeffekt:  
Atopie-Entwicklung im Alter von 6 Jahren  
in Abhängigkeit von Lebensstilfaktoren**

Ergebnisse aus der PASTURE-Geburtskohorte

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

**Louisa Birreck**

aus Bremen

Gießen 2016



Aus dem medizinischen Zentrum für klinische Chemie und Labormedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Direktor : Univ.-Prof. Dr.med. H. Renz

Betreuer: Univ.-Prof. Dr.med. H. Renz

Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. B. Brosig

Tag der Disputation: 06.09.2017

# Inhalt

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>ATOPIE UND ALLERGIE – DEFINITIONEN UND ABGRENZUNG .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2</b>	<b>ALLERGISCHE ERKRANKUNG .....</b>	<b>3</b>
1.2.1	ALLERGISCHE RHINITIS/ ALLERGISCHE KONJUNKTIVITIS .....	3
1.2.2	DERMATOPISCHES EKZEM .....	4
1.2.3	ALLERGISCHES ASTHMA.....	5
1.2.4	NÄHRUNGSMITTELALLERGIE .....	5
<b>1.3</b>	<b>PATHOGENESE .....</b>	<b>6</b>
1.3.1	GRUNDLAGEN DES IMMUNSYSTEMS .....	6
1.3.2	MOLEKULARE MECHANISMEN BEI DER ALLERGISCHEN REAKTION .....	8
1.3.3	FAKTOREN, DIE ZUR ATOPIEENTSTEHUNG BEITRAGEN.....	10
<b>1.4</b>	<b>Umwelt als protektiver/Risikofaktor: Die Hygienehypothese .....</b>	<b>16</b>
1.4.1	ENTWICKLUNG DER HYGIENEHYPOTHESE .....	16
1.4.2	EPIDEMIOLOGISCHE DATEN ZUR HYGIENEHYPOTHESE .....	16
1.4.3	DER BAUERNHOFEFFEKT .....	19
1.4.4	IMMUNBIOLOGIE DES BAUERNHOFEFFEKTS .....	22
<b>1.5</b>	<b>FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG .....</b>	<b>24</b>
<b>2</b>	<b>METHODIK .....</b>	<b>27</b>
<b>2.1</b>	<b>STUDIENDESIGN .....</b>	<b>27</b>
<b>2.2</b>	<b>KOLLEKTIV .....</b>	<b>30</b>
2.2.1	REKRUTIERUNG UND AUSWAHL DER STUDIENTEILNEHMER .....	30
2.2.2	STUDIENPOPULATION.....	31
<b>2.3</b>	<b>STUDIENVERLAUF .....</b>	<b>31</b>
<b>2.4</b>	<b>FRAGEBOGEN.....</b>	<b>33</b>
2.4.1	DER FRAGEBOGEN .....	33
2.4.2	AUSWAHL DER FRAGEBOGENVARIABLEN .....	34
2.4.3	ERMITTLUNG DER EXPOSITION ANHAND DER AUSGEWÄHLTEN VARIABLEN	
	34	
<b>2.5</b>	<b>ERMITTLUNG DES OUTCOMES: MESSUNG DES SPEZ. IGE IM SERUM .....</b>	<b>39</b>

<b>2.6</b>	<b>STATISTIK .....</b>	<b>41</b>
2.6.1	BEARBEITUNG DES FRAGEBOGENDATENSATZES .....	42
2.6.2	BEARBEITUNG DES IGE-DATENSATZES.....	43
2.6.3	ZUSAMMENFÜHRUNG DER DATENSÄTZE .....	47
2.6.4	STATISTISCHE ANALYSE DER HÄUFIGKEITSUNTERSCHIEDE.....	47
2.6.5	BERECHNUNG DES RELATIVEN RISIKOS.....	47
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>48</b>
<b>3.1</b>	<b>BASISDATEN .....</b>	<b>48</b>
3.1.1	CHARAKTERISIERUNG DER STUDIENPOPULATION .....	48
<b>3.2</b>	<b>UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE .....</b>	<b>48</b>
3.2.1	VERTEILUNG DES OUTCOME IN DER GESAMTSTICHPROBE .....	48
3.2.2	VERGLEICH DER KOHORTEN IN BEZUG AUF DAS OUTCOME.....	51
3.2.3	VERGLEICH DER STUDIENPOPULATIONEN BEZOGEN AUF EXPOSITION ....	53
3.2.4	EXPOSITION UND OUTCOME DER ALLERGENGRUPPEN.....	56
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>63</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>87</b>
<b>6</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>89</b>
<b>7</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>91</b>
<b>8</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>93</b>
<b>9</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>94</b>
<b>10</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>95</b>
<b>11</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>108</b>
<b>11.1</b>	<b>ERGÄNZUNG: MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>108</b>
11.1.1	FRAGEBOGEN LUKAS.....	108
11.1.2	PROBENVERARBEITUNG.....	164

<b>11.2 ERGÄNZUNG ERGEBNISSE: ERGEBNISSTABELLEN .....</b>	<b>166</b>
11.2.1 UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEN STUDIENPOPULATION.....	166
11.2.2 EXPOSITIONEN IM 1. LJ UND ANYIGE-VERTEILUNG .....	170
11.2.3 EXPOSITIONEN IM 1.LJ UND SEASONALSIGE-VERTEILUNG.....	178
11.2.4 EXPOSITIONEN IM 1.LJ UND PERANNIALSIGE-VERTEILUNG .....	186
11.2.5 EXPOSITIONEN IM 1.LJ UND INHALANTSIGE-VERTEILUG .....	194
11.2.6 EXPOSITIONEN IM 1.LJ UND FOODSIGE-VERTEILUNG.....	202
<b>12 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>211</b>
<b>13 DANKSAGUNG .....</b>	<b>212</b>

# 1 Einleitung

Allergische Erkrankungen und ihre steigende Prävalenz sind ein vieldiskutiertes Thema, nicht nur in der wissenschaftlichen Welt, sondern auch in den Medien. Die Zunahme allergischer Erkrankungen wird als "Allergie Epidemie" bezeichnet und ist ein weltweites Gesundheitsproblem. Derzeit ist eine „zweite Welle“ zu beobachten, hierbei stehen Nahrungsmittelallergien im Vordergrund (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Obwohl die Ursachenforschung in den letzten Jahren intensiviert wurde, können bis heute keine verlässlichen Aussagen über die Prävention von Allergien gemacht werden. Da die Entwicklung des Immunsystems in der Pränatalphase beginnt, rücken Geburtskohortenstudien immer stärker in den Fokus der Erforschung von Allergien (European Academy of Allergy and Clinical Immunology).

Mittlerweile zeigen epidemiologische Studien in einigen Ländern ein Plateau in der Prävalenz von kindlichem Asthma (Bjerg et al. 2015). Patil et al. konnten eine Stabilisierung der Prävalenz des Atopiestatus von 2001 bis 2012 nachweisen, wobei es bei inhalativen Allergenen zu einem sich verändernden Sensibilisierungsmuster kam (Patil et al. 2015).

Vergleiche zwischen schwedischen Grundschulkindern in der Mitte der neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts zu gleichaltrigen Kindern im heutigen Schweden belegten das Prävalenzplateau in Sicht auf den Bestand der Asthmatiker und der „Wheezer“, Kinder, die auf Grund von verengten Atemwegen pfeifende Geräusche beim Atmen produzieren (Bjerg et al. 2015). Es zeigten sich jedoch statistisch signifikante Veränderungen in den abgefragten Risikofaktoren, wobei die umweltabhängigen Risikofaktoren signifikant abnahmen: die Prävalenz von Atemwegsinfektionen sank um die Hälfte (Von 59,9% zu 28,6% ( $P < 0.01$ )). Auch die Prävalenz des Rauchens der Mutter nahm von 31,5% auf 15,8 % ( $P < 0.01$ ) ab. Ebenso kam es im Jahr 2006 seltener vor, dass Stillzeiten von weniger als drei Monaten auftraten und die Befragten waren weniger häufig staubigen Wohnungen ausgesetzt. Im Gegensatz dazu konnte ein Anstieg der allergische Sensibilisierung (von 20,1% auf 29,9%), sowie Asthma der Eltern (von 17,2% auf 24,4%) festgestellt werden (Bjerg et al. 2015).

Die Beobachtung unterstreicht die Bedeutung der allergischen Sensibilisierung oder Atopie. Welche Umweltfaktoren diesen Anstieg der Atopie begünstigen und welche Faktoren dazu beitragen, die Prävalenz der allergischen Erkrankungen auf hohem

Niveau stabil halten, bleibt ungeklärt. Ein besseres Verständnis dieser Zusammenhänge ist essentiell und könnte dazu beitragen, die Zahl der Neuerkrankungen nachhaltig zu senken. Zudem ist dies notwendig für die Entwicklung von wirkungsvollen präventiven Maßnahmen.

Diese Arbeit soll, auf Basis der in der multizentrischen Geburtskohortenstudie Protection against Allergy Study in Rural Environments (PASTURE) gewonnenen Daten, einen Beitrag zum besseren Verständnis leisten, inwiefern die Umwelt das Immunsystem beeinflusst und ob bestimmte Verhaltensweisen atopie-präventiv wirken.

## 1.1 Atopie und Allergie – Definitionen und Abgrenzung

Johansson et al. definieren *Atopie* als eine Veranlagung, nach welcher ein Individuum Immunglobuline der Klasse E (IgE) auf eine geringe Dosis von Allergenen entwickelt und daraufhin dazu neigt, eine klinisch manifeste, allergische Erkrankung auszubilden. (Johansson et al. 2001; Johansson et al. 2004).

Im klinischen Sprachgebrauch wird Atopie häufig gleichbedeutend mit *Allergie* gesetzt. Tatsächlich ist aber die alleinige Erhöhung von spezifischem IgE ohne klinische Symptomatik noch nicht als Allergie zu bezeichnen (Renz 2009). Basierend auf einer Atopie kann ein Individuum allerdings klinisch eine Reihe von Allergien entwickeln, welche sich an unterschiedlichen Grenzflächen des Organismus mit der Außenwelt, wie der Haut, den Atemwegen und dem Gastrointestinaltrakt niederschlagen (Heppt 1998).

Mit der Erforschung von Vakanzinationen im ausgehenden 18. Jahrhundert, wurde erstmals die so genannte „Serumerkrankung“ systematisch beschrieben. In diesem Zusammenhang prägte von Piquet den Begriff „Allergie“ (Cookson 2004), welchen er aus „*allos*“ (gr. anders) und „*ergon*“ (gr. Handlung, Tätigkeit) zusammensetzte. Somit beschreibt der Begriff Allergie eine im Organismus auftretende „abweichende Reaktion“ (Huber 2006).

In der 2001 von Johansson et al. definierten und von der World Allergy Assoziation 2004 überarbeiteten Version, wird Allergie als eine, „durch immunologische Mechanismen hervorgerufene, Hypersensitivitätsreaktion“ beschrieben. Dabei ist die Hypersensitivitätsreaktion eine Reaktion auf eine so geringe Dosis eines Stimulus, dass diese normalerweise keine Reaktionen hervorrufen sollte. Dieser Stimulus ist ein

Antigen, welches, wenn es eine Hypersensitivitätsreaktion hervorruft, „Allergen“ genannt wird (Johansson et al. 2001; Johansson et al. 2004).

## **1.2 Allergische Erkrankung**

Eine Allergie kann sich in verschiedenen Organen manifestieren, wodurch sich verschiedene allergische Erkrankungen unterscheiden lassen. Die Erkrankungen, welche sich aus einer vorliegenden Atopie entwickeln, werden auch atopische Erkrankungen genannt (Johansson et al. 2001).

Gemeinsam ist diesen Erkrankungen der Pathomechanismus, welcher auf der Entstehung einer sich chronifizierenden Entzündung an den Epithelien der jeweils betroffenen Organe/Organsystemen beruht (Renz 2009).

Es gibt allerdings auch nicht-atopische allergische Erkrankungen. Hier ist keine Sensibilisierung durch spezifisches IgE nachweisbar, ein Hauttest fällt negativ aus. Dennoch sind die Symptome denen einer atopischen Erkrankung sehr ähnlich oder gleich und können mit Anzeichen einer allergischen Entzündung im Gewebe einhergehen. Die pathologischen Mechanismen sind jedoch noch nicht gänzlich aufgeklärt (Barnes 2011).

Die atopischen Erkrankungen manifestieren sich häufig schon in den ersten Lebensjahren. Es ist tendenziell möglich, das Auftreten der einzelnen Erkrankungen bestimmten Lebensabschnitten zuzuordnen. Dies wird auch als atopischer Marsch bezeichnet (Bantz et al. 2014; Wahn et al. 2007).

### **1.2.1 Allergische Rhinitis/ allergische Konjunktivitis**

Die allergische Rhinitis tritt häufig zusammen mit der allergischen Konjunktivitis auf und wird dann als „allergische Rhinokonjunktivitis“ bezeichnet. Sie ist eine immunologisch vermittelte Hypersensitivitätsreaktion der Schleimhäute der Nase und der Konjunktiven, welche zu großen Teilen IgE vermittelt ist (Johansson et al. 2004). Sie wird in den meisten Fällen erst nach dem zweiten Lebensjahr beobachtet (Wahn et al. 2007). Klinisch treten dabei wässrige Sekretion der Nase, Niesen, sowie eine blockierte Nasenatmung auf (Ng et al. 2000). Gleichzeitig kann es zu juckenden Konjunktiven und tränenden Augen kommen (Heppt 1998). Je nach Allergen lässt sich eine saisonale (Gräser, Getreide, Frühblüher), sowie eine ganzjährige Form (z.B. Hausmilben) unterscheiden (Heppt 1998). Die häufigsten als Allergene wirkenden

Komponenten sind Pollen, Hausmilben, Schimmelpilze und Insekten (WAO-White-Book-on-Allergy).

Als Komorbiditäten können Sinusitis, Polyposis, Atemwegsinfektionen und Mittelohrentzündungen entstehen. Außerdem treten bei 57% der Erwachsenen und 88% der Kinder Schlafprobleme auf, was zu Tagesmüdigkeit und reduzierten kognitiven Fähigkeiten führt (WAO-White-Book-on-Allergy).

### 1.2.2 Dermatopisches Ekzem

Wenn eine allergische Dermatitis durch immunologische Reaktionen ausgelöst und von IgE Bildung begleitet wird, fällt sie unter den Begriff „atopisches Ekzem“. Zu beachten ist, dass unter dem Begriff „atopisches Ekzem/atopische Dermatis“ häufig auch Erkrankungen der Haut beschrieben werden. Ihre klinische Manifestation steht nicht im Zusammenhang mit dem Auftreten von IgE abhängiger Sensibilisierung, wobei gleichzeitig eine familiäre Disposition beschrieben wird. In diesen Fällen wird angenommen, dass - unter anderem - eine defekte Barrierefunktion des Epithels der auslösende Pathomechanismus ist, welcher zu einer allergischen Reaktion führt. Es besteht die Ansicht, dass es sich hier nicht um eine, sondern um mehrere verschiedene Erkrankungen handelt, welche verwandte Charakteristika besitzen (Johansson et al. 2001; Johansson et al. 2004).

Das atopische Ekzem ist in vielen Fällen die früheste Manifestation der atopischen Erkrankungen. Die höchste Inzidenz liegt im 3. Lebensmonat (LM), die höchste Prävalenz in den ersten drei Lebensjahren (LJ) (Wahn et al. 2007). Klinisch manifestiert sich das atopische Ekzem meist erstmals in akut nässenden und verkrusteten Herden, welche vor allem konvexe Gesichts- und Körperbereiche betreffen. Mit zunehmendem Heranwachsen der Kinder verlagert sich das Ekzem dann auf die konkaven Körperregionen. Im Schulalter sind oft die Handrücken besonders betroffen. Häufig ist die Erkrankung von Juckreiz begleitet und fördert daher zusätzliche Kratzverletzungen. Das atopische Ekzem verläuft in den meisten Fällen subakut bis chronisch (Heppt 1998). Bei akuten Formen treten sickernde, verkrustete Bläschen oder Papeln mit erythematösen Plaques auf, bei subakuten Formen eher dicke, blasse, schälende Plaques, bei chronischen Formen flechtenartigen, wenig pigmentierte, erythematöse Plaques (WAO-White-Book-on-Allergy). Dabei kann es zu Remission und Rezidiven kommen. Die Krankheit verschlechtert sich in den meisten Fällen in den

Wintermonaten. Lediglich 10% der Fälle zeigen keine saisonale Abhängigkeit. Es ist davon auszugehen, dass leichte und mittelschwere Fälle im Schulkindesalter spontan abheilen (Wahn 2000). Bei vielen Betroffenen verschlimmert sich der Zustand und insbesondere der Juckreiz nachts, wodurch es zu Schlaflosigkeit und daher tagsüber zu Müdigkeit und Gereiztheit kommen kann. Zur Exazerbation des Juckreizes können unterschiedliche Ursachen führen, unter anderem Hitze, emotionaler Stress oder auch Hautkontakt mit Wolle, Nahrungsmitteln und Alkohol (WAO-White-Book-on-Allergy).

### 1.2.3 Allergisches Asthma

Asthma wird häufig zu den atopischen Erkrankungen gezählt, es gibt jedoch unterschiedliche Subtypen, wobei nur ein Subtyp, das allergische Asthma, mit Atopie vergesellschaftet ist. Das allergische Asthma hat bei Kindern einen Anteil von 80% aller unterschiedlichen Asthmasubtypen, bei Erwachsenen nur etwa 50% (Holgate et al. 2010; Johansson et al. 2004). Asthma lässt sich als eine chronisch entzündliche Dysfunktion der Atemwege beschreiben, die mit bronchiale Hypererregbarkeit und Atemwegsobstruktion einhergeht. Klinisch ergeben sich wiederkehrende Episoden von Wheezing, Atemnot, Enge in der Brust und Husten. Dies tritt besonders in der Nacht und am Morgen auf (WAO-White-Book-on-Allergy).

Das allergische Asthma entwickelt sich erst ab dem Schulalter, asthmatisches Wheezing kann indes schon früher festgestellt werden, häufig transient. Ist dem nicht so, findet in den folgenden Jahren häufig eine Sensibilisierung gegenüber Aeroallergenen statt (Wahn et al. 2007). Die Bronchialobstruktion kann, unterschiedlich ausgeprägt, je nach Allergenexposition und daraus resultierenden Gewebsstrukturveränderungen, immer wieder auftreten. Es wird zwischen einer Sofort-Reaktion, einer verzögerten Reaktion und der chronischen Form unterschieden (Heppt 1998). Aus dieser Bronchialobstruktion resultiert eine erschwerte Atmung bis hin zu Anfällen von Luftnot, Exazerbationen, welche im schlimmsten Fall tödlich enden können. Es wechseln Anfälle, beschwerdearme und beschwerdelose Zeiten einander ab (Heppt 1998).

### 1.2.4 Nahrungsmittelallergie

IgE vermittelte Hypersensitivitätsreaktionen, welche zu einer Unverträglichkeitsreaktion auf, in bestimmten Nahrungsmitteln vorhandenen Allergene führen. Dies wird als Nahrungsmittelallergie bezeichnet. Dabei werden spezifischen

Immunoglobulin G (IgG)-Antikörpern keine weitere Bedeutung zugemessen (Johansson et al. 2004). Eine Nahrungsmittelallergie kann durch Angioödeme, Juckreiz, Laryngeal Ödeme, systemische Anaphylaxien, aber auch durch Diarrhoen, Übelkeit und Erbrechen symptomatisch werden. Davon abzugrenzen sind Nahrungsmittelunverträglichkeiten, wie beispielsweise eine Lactoseintoleranz (WAO-White-Book-on-Allergy).

## 1.3 Pathogenese

Im Folgenden sollen die zugrunde liegenden molekularen Reaktionen erläutert werden, auf deren Basis die allergisch-atopischen Erkrankungen entstehen.

### 1.3.1 Grundlagen des Immunsystems

Das Immunsystem des Menschen lässt sich in das angeborene Immunsystem und das adaptive Immunsystem unterscheiden. Die Antwort des angeborenen Immunsystems stellt eine sofortige, aber unspezifische Reaktion auf Verletzung von epithelialen Barrieren, oder das Eindringen von Pathogenen dar. Zum angeborenen Immunsystem gehören neutrophile Zellen, Makrophagen und Monozyten, sowie das Komplementsystem. Zum Teil werden auch die mechanischen und chemischen Barrieren des Körpers zum angeborenen Immunsystem gezählt. Das adaptive Immunsystem reagiert dagegen spezifisch auf Pathogene, die Immunantwort braucht hier jedoch einige Tage um sich zu entwickeln. Diese Immunantwort geschieht über antigenspezifische Reaktionen von T- und B-Zellen. T- und B-Zellen stammen aus dem Knochenmark, wo die B-Zellen auch reifen, während T-Zellen hierzu in den Thymus wandern. T-Zellen werden in Cluster of Differentiation (CD) 4 positive (CD4+) und CD8 positive (CD8+) T-Zellen unterschieden. Diese T-Zellen sind direkt zytotoxisch, über Antigen- Antikörperreaktion lysieren sie Zellen direkt. Die CD4+ T-Zellen können wiederum anhand ihres ausgeschütteten Zytokinmusters funktionell in T-Helferzellen (TH-Zellen) von Typ 1 (TH-1-Zellen) oder 2 (TH-2-Zellen) unterschieden werden. Während TH1 Zellen über Zytokinausschüttung vor allem eine zellinduzierte inflammatorische Reaktion auslösen, fördern TH-2-Zellen die Antikörperbildung und induzieren den Isotypenswitch bei B-Zellen (Parkin und Cohen 2001).

Eine Dysbalance zwischen TH1- und TH2-Zell Subpopulation zugunsten der TH2 Subpopulation kann über eine Zytokin-Dysbalance einen atopischen Phenotyp fördern

(McFadden et al. 2015; Parkin und Cohen 2001), siehe hierzu Abbildung 1. Die genaueren molekularen Mechanismen bei einer allergischen Reaktion werden im Folgenden erläutert.

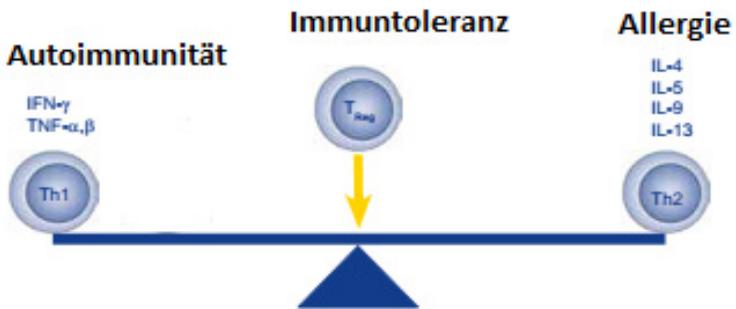


Abbildung 1: Balance der T-Zell Subtypen nach der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (2014)

### 1.3.2 Molekulare Mechanismen bei der allergischen Reaktion

#### Die Rolle der dendritischen Zellen

Zunächst muss es zu einer Sensibilisierung gegenüber Allergenen kommen. Dazu wird ein Allergen von dendritischen Zellen (DZ) aufgenommen und über den major histocompatibility complex (MHC)-Rezeptor Klasse II präsentiert. Liegt eine Veranlagung des Individuums vor, werden naive CD4+ Zellen angezogen, welche an den Komplex binden und sich so zu reifen TH2-Zellen entwickeln (Holgate 2004).

#### TH2-Zellen

Die gesamte Hypersensibilitätsreaktion ist durch die Dominanz der TH2-Zellantwort gegenüber der TH1-Zellen Zellantwort gekennzeichnet. Den TH2 -Zellen wird eine zentrale Rolle beigemessen. Die naiven CD4+ Zellen werden über den Chemokin Corezeptor (CCR) vom Typ 4 von den dendritischen Zellen via Certified Cell line (CCL) 17 und CCL22 rekrutiert. Interleukin (IL) 4 ist für die Ausdifferenzierung zu reifen TH2-Zellen nötig. Diese sorgen daraufhin nicht nur für die Reifung der B-Lymphozyten über IL4 und IL13, sondern auch für das Anlocken von eosinophilen Granulozyten über IL5 (Barnes 2011). Weiterhin sind die von den TH2-Zellen sezernierten Zytokine auch für die Hochregulierung von Adhäsionsmolekülen verantwortlich, wodurch auch andere Granulozyten, wie basophile Granulozyten und Monozyten vermehrt in das Gewebe einwandern (Holgate 2004). Noch nicht geklärt ist dagegen, von welchen Zellen IL4 für die Ausreifung von TH2-Zellen sezerniert wird (Barnes 2011).

#### B-Zellen

Die durch die TH2-Zellen aktivierten B-Zellen reifen zu Plasmazellen und produzieren durch den ebenfalls aktivierten Isotypen-Switch spezifisches IgE (Barnes 2011).

#### Eosinophile Zellen

Wie bereits erwähnt, produzieren die TH2-Zellen IL-5. Durch diesen Vorgang wird die Aktivität von eosinophilen Zellen gesteigert. Eosinophile Zellen werden mit profibrotischen Mediatoren in Verbindung gebracht, ihre Rolle ist allerdings noch nicht geklärt (Barnes 2011).

### Mastzellen

Mastzellen besitzen einen hochaffinen sogenannten fragment crystallisable (Fc) - Rezeptor für IgE. Dieser bindet das spezifische IgE an die vorhandenen Gewebs-Mastzellen (Cookson 2004). Neben den Mastzellen besitzen auch basophile Granulozyten diesen Rezeptor und binden so ebenfalls spezifisches IgE (Holgate 2004). Auf diese Weise ist eine Sensibilisierung gegenüber einem spezifischen Allergen abgeschlossen.

Bei erneuter Allergenexposition kann es durch Allergenbindung zu einer Quervernetzung der benachbarten, auf den Mastzellen gebundenen IgE Molekülen kommen. Dies führt zu einer raschen Freisetzung von Mediatoren über die Mastzellen (Cookson 2004). Diese Degranulation wird als der Hauptauslöser allergischer Symptome der Haut und der Atemwege gesehen. Es ist jedoch noch nicht klar, welche Rolle die Mastzellen bei einer verspäteten allergischen Reaktion oder bei einer Chronifizierung spielen (Barnes 2011).

### Mediatoren

Vor allem die durch die Degranulation der Mastzellen freigesetzten Mediatoren werden für die klinischen Effekte verantwortlich gemacht. Auch andere Zellen wie z.B. die basophilen Granulozyten setzen wichtige Mediatoren frei. Dabei existiert eine große Menge an Mediatoren, welche jeweils wiederum eine große Menge an Effekten auslösen, so dass es schwierig ist, die klinischen Ausprägungen einzelnen Mediatoren zuzuordnen. Dabei lässt sich jedoch feststellen, dass in den unterschiedlichen Organsystemen scheinbar unterschiedliche Mediatoren eine vorrangige Rolle spielen. Daraus lassen sich auch die Unterschiede zwischen den einzelnen allergischen Erkrankungen erklären und nicht zuletzt auch deren unterschiedliches Ansprechen auf Therapieansätze. Wie sich gezeigt hat, sezernieren auch Gewebszellen eine Vielzahl an Mediatoren. Diese sorgen anscheinend für eine Aufrechterhaltung der Entzündung und tragen so zur Chronifizierung bei (Barnes 2011).

### Regulatorische T-Zellen (Treg-Zellen)

Treg-Zellen stellen eine Subset-Gruppe von T-Zellen dar, die über antiinflammatorische Moleküle inhibitorische Effekte auf TH2- und TH1-Zellen haben (Holgate 2004). Sie unterdrücken die allergisch-inflammatorische Reaktion durch das Ausschütten von IL-10 oder durch die Stimulation anderer Zellen zu IL-10-Ausschüttung und vermutlich

auch durch direkte Zell-Zell-Kontakte. Es existieren Hinweise, dass bei Patienten mit allergischen Erkrankungen eine Störung der Treg-Zellen vorliegt (Barnes 2011).

### 1.3.3 Faktoren, die zur Atopieentstehung beitragen

Die beschriebenen Vorgänge erklären den Hergang der allergischen Reaktion. Der zugrunde liegende Mechanismus wie die erste Phase der allergischen Reaktion durch das Allergen ausgelöst wird, ist jedoch damit nicht geklärt. Hier werden derzeit verschiedene Ansätze diskutiert.

#### Genetische Veränderungen

Bei atopischen Erkrankungen wird eine starke familiäre Häufung beobachtet. Zwillingsstudien und Familienanalysen weisen auf eine genetische Basis für Atopie hin. Es ist allerdings kein klassisches Mendelsches Vererbungsmuster nachweisbar (Wahn et al. 2007). Es lässt sich daher von einem genetischen Polymorphismus ausgehen. Dabei kommt es zu Interaktionen zwischen vielen verschiedenen Genen und ihren unterschiedlichen Vererbungsmustern (Cookson 2004). Holloway et al. beschreiben vier Gruppen von Genen, die jeweils unterschiedliche Anteile zur Ausbildung allergischer Erkrankungen beitragen können (Holloway et al. 2010a).

Dabei codiert eine Gruppe von Genen für Komponenten des angeborenen Immunsystems, die sich mit mikrobieller Exposition auseinandersetzen. Dies sind Gene, welche für den Lipopolysaccharid-Antwortweg codieren, also unter anderem für sogenannte Pattern Recognition Receptors (PRR) wie CD14 und Toll-like-Rezeptor (TLR)4. Weiterhin sind Polymorphismen der Gene GSTM1-3, GSTM5, GSTP1 und GSTT an der Modifikation auf oxidierende Stressfaktoren, wie Tabakrauch und Luftverschmutzung, beteiligt. Die zweite Gruppe beinhaltet Gene, die für Funktionen codieren, welche in die Aufrechterhaltung der epithelialen Barriere verwickelt sind. Dazu gehört unter anderem das Gen FLC, welches auf dem Chromosom 1q21 innerhalb des epidermalen Komplexes lokalisiert wurde und dessen Genprodukt Fillaggregin eine Schlüsselrolle in der epithelialen Barrierefunktion spielt (s.u.). Weiterhin teilen Holloway et al. eine Gruppe von Genen ein, welche die Immunantwort bei einer atopischen Reaktion regulieren und die Stärke der Inflammation beeinflussen. Dazu zählen die Autoren beispielsweise die Gene, die die eosinophilen Blutzellen beeinflussen, wie beispielsweise das Gen IL1RL. Dieses Gen, lokalisiert auf dem Chromosom 2q1, wird induziert durch proinflammatorische Stimuli und führt zu einer

erhöhten Zahl an eosinophilen Zellen im Blut. Es könnte in die Funktion der T-Helferzellen involviert sein. Des Weiteren werden Gene dazu gezählt, welche die Balance zwischen den verschiedenen T-Zell Subtypen beeinflussen.

Die letzte Gruppe von Genen sind solche, die in die Antwort des betroffenen Gewebes mit eingebunden sind. Polymorphismen im Gen ADAM33 wurden in Genomstudien identifiziert, im Zusammenhang mit Anfälligkeit für Asthma zu stehen. Wahrscheinlich haben Genprodukte dieses Gens, welche in Fibroblasten und Muskelzellen der Lunge exprimiert werden, Einfluss auf die Entwicklung der Lunge in utero oder im frühen Kindesalter. Das Gen Col29A1 dagegen encodiert ein Kollagen, welches in der Haut in Zusammenhang mit atopischer Dermatitis gefunden wurde (Holloway et al. 2010a).

Eine Übersicht dieser vier beschriebenen Gruppen und die Zuteilung der bislang bekannten Gene zu diesen Gruppen ist in Abbildung 2 dargestellt.

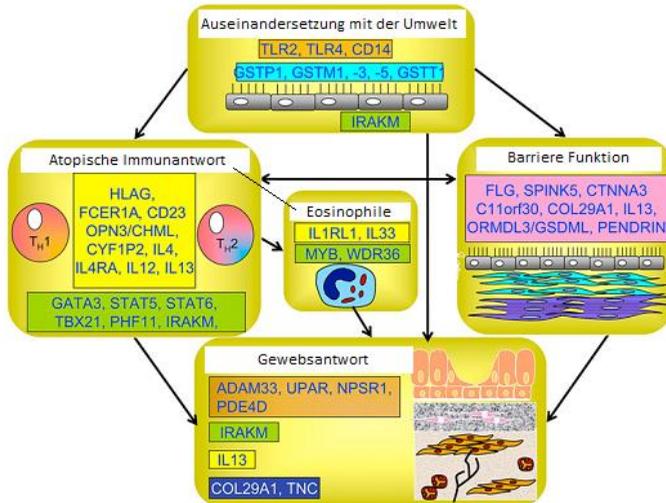


Abbildung 2: Einteilung von vier Gengruppen nach Ihrer Funktion, mit Wechselwirkungen und identifizierten beteiligten Genen in der Pathogenese allergischer Erkrankungen. Modifiziert nach Holloway et al. (2010)

Die Komplexität der eingebundenen Gene lässt die Einsicht zu, dass genetische Faktoren nicht die Hauptfaktoren für eine Atopiedisposition sein können (Holloway et al. 2010a). Weiterhin muss der signifikante Anstieg von Atopie und allergischen Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten berücksichtigt werden, der sich im gegebenen kurzen Zeitintervall von wenigen Dekaden nicht auf Veränderungen im genetischen Pool zurückführen lässt (Wahn et al. 2007).

### Gen-Umweltinteraktionen

Vor diesem Hintergrund wird postuliert, dass veränderte Umweltbedingungen ursächlich für die Allergie- und Asthmaepidemie der letzten Jahrzehnte sind. Auf der Basis von Interaktionen mit schon vorhandenen genetischen Dispositionen lässt sich eine gesteigerte Suszeptibilität für Atopie und allergische Erkrankungen erklären. Genetische Variationen, einst aus der Resistenzentwicklung gegenüber parasitären und bakteriellen Infektionen evolviert, könnten durch eine sich rasch verändernde Umwelt

fehlgeleitet worden sein, wie Wahn et al. 2007 vermuten. Dies wird durch den Begriff „Gen-Umweltinteraktion“ beschrieben. Gen-Umweltinteraktionen finden statt, wenn zwei oder mehr Individuen durch ihre genetische Verschiedenheit unterschiedlich oder in unterschiedlichen Ausmaß auf Umweltveränderungen reagieren (Mutius 2009). Dies kann unter anderem durch epigenetische Veränderungen mittels Desoxyribonukleinsäure (DNA) -Methylierungen stattfinden (Michel et al. 2013).

Die Veränderungen im epigenetischen Methylierungsmuster konnten bislang z.B. bei Kindern, welche in utero Tabakrauch ausgesetzt waren, nachgewiesen werden. Ebenfalls wurde bei mütterlichem Antibiotikagebrauch, mütterlichen Infektionen, bestimmter Diät der Mutter, oder bei einem erhöhten mütterlichen Stresslevel epigenetische Veränderungen gefunden, welche im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Atemwegsinfektionen stehen (Martino und Prescott 2011; Bégin und Nadeau 2014).

Abbildung 3 fasst zusammen, welche Umweltfaktoren über epigenetische Veränderungen das fetale Immunsystem beeinflussen.

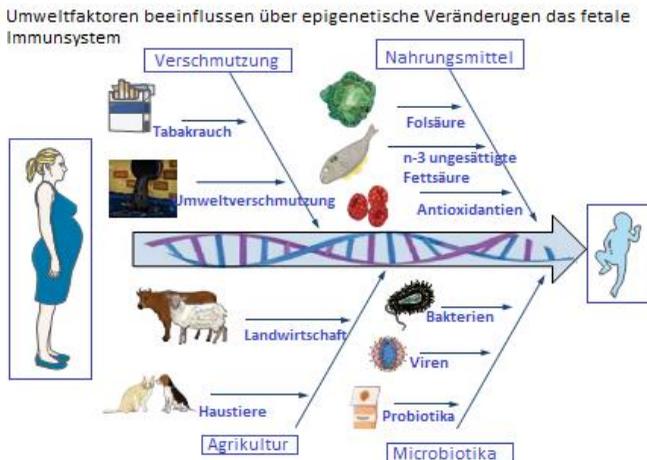


Abbildung 3: Maternale Expositionen mit fötalen Gen-Umweltinteraktionen. Modifiziert nach dem Global Atlas of Allergy der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (2014)

### Integrität der epithelialen Barriere

Das Epithel dient als mechanische und chemische Barriere, z.B. als Schutz vor Proteasen, durch bakteriostatische und antibiotische Moleküle. Auch Epithelzellen sind immunologisch aktiv (Cookson 2004). Ein Versagen dieser Barriere, z.B. als Folge von Dysregulation von Proteasen und Protease-Inhibitoren, stimuliert Epithelzellen zur Sezernierung bestimmter Gefahrensignale („danger signals“) (Gunten et al. 2012).

Epithelzellen interagieren mit dendritischen Zellen unter anderem über Thymic stromal lymphopoetin (TSLP), IL25 und IL33 (Barnes 2011; Gunten et al. 2012).

Die Produktion von TSLP ist abhängig von Verletzungen und Entzündungen der epithelialen Barriere. TSLP bewirkt eine Förderung der TH2-Antwort (Gunten et al. 2012) durch dendritische Zellen (Barnes 2011).

Das Epithel kann auch direkt über Pattern Recognition Receptors (Barnes 2011), wie CD14 oder TLR4, stimuliert werden. So lösen in der Hautbarriere Keratinozyten direkt eine pro-inflammatorische Reaktionen aus (Cookson 2004).

Eine besondere Rolle in der Integrität der epithelialen Barriere der Haut kommt dabei anscheinend dem Protein Fillaggregin zu, welches Hauptbestandteil des sogenannten „cornyfield envelope“ der Korneozyten ist. Die Korneozyten sind Keratinozyten, die im Stratum corneare ihre Zellmembran durch Ceramide ersetzen und sie mit Strukturproteinen verknüpfen, um so den „cornyfield envelope“ zu bilden. Eine loss-of-function Mutation von Fillaggregin führt zur Ichthyosis vulgaris, einer Prädisposition für das atopische Ekzem. Dies ist häufig die erste klinische Manifestation von Atopie in der Kindheit (Holloway et al. 2010a). Fillaggregin-Mutationen stehen in engem Zusammenhang mit atopischem Ekzem, Asthma, Nahrungsmittelallergien und Rhinitis. Dabei sind erhöhte IgE-Werte in verschiedenen Populationen gezeigt worden (Gunten et al. 2012). Es besteht die Hypothese, dass durch Mutationen im Fillaggregin codierenden Genlocus ein Defizit in der epithelialen Barriere entsteht, welches Allergenexposition durch die Haut zulässt und so Sensibilisierungsreaktionen und nachfolgende allergische Inflammation begünstigt (Holloway et al. 2010a).

Abbildung 4 beschreibt noch einmal die Pathophysiologie der allergischen Sensibilisierung in Zusammenspiel mit der epithelialen Barriere.

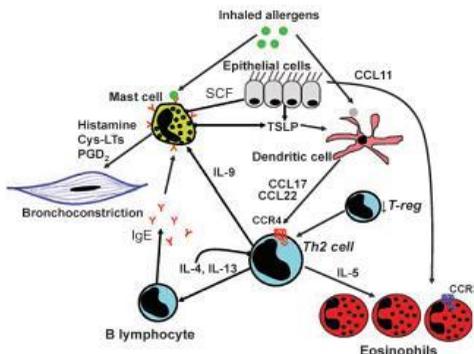


Abbildung 4: Barnes 2011 – Pathophysiologie der allergischen Sensibilisierung

## **1.4 Umwelt als protektiver/Risikofaktor: Die Hygienehypothese**

Die Zunahme der Prävalenz von Atopie und allergischen Erkrankungen scheint im Zusammenhang mit unserer Umwelt zu stehen. In den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden Expositionen mit Umweltnoxen durch Luftverschmutzung durch Tabakrauch als zentraler Auslöser von Allergien und Asthma angesehen. Mit der Formulierung der Hygienehypothese kam es zu einem Paradigmenwechsel, mit dem andere Umweltfaktoren in den Fokus der wissenschaftlichen Forschung rückten. Diese Faktoren, wie Ernährung und bakterielle Infektionen, führten zu neuen Ansätzen, die von einem Verlust protektiver Faktoren in unserem Lebensstil ausgehen und den Anstieg der Allergie- und Asthmaprävalenz erklären (Mutius 2010).

### **1.4.1 Entwicklung der Hygienehypothese**

1989 stellte Strachan erstmals fest, dass die Familiengröße mit der Prävalenz an allergischer Rhinitis invers korrelierte. Er stellte die Hypothese auf, dass es durch schwindende Familiengröße zu einem Rückgang, der auf schwangere Mütter und zwischen Geschwistern übertragenen Infektionen käme. Diese sinkende Rate an Infektionen in der frühen Kindheit oder auch während der Schwangerschaft, durch abnehmende Familiengröße und zunehmende Hygiene zustande gekommen, könne, laut Strachan, Ursache der steigenden Zahl an allergischen Erkrankungen sein (Strachan 1989). Anschließend an diese Hypothese konzentrierte sich die Forschung auf den möglichen Zusammenhang zwischen mikrobieller Exposition und dem Auftreten allergischer Erkrankungen. Parallel wurde auch die Möglichkeiten eines Zusammenhangs mit einem verändertem Lebensstil, sowie veränderten Ernährungsgewohnheiten diskutiert (Bloomfield et al. 2006).

### **1.4.2 Epidemiologische Daten zur Hygienehypothese**

#### Ost/West-Unterschiede in Deutschland

Nach der Wiedervereinigung wurden in den neunziger Jahren mehrere Studien durchgeführt, welche die Prävalenzunterschiede von allergischen Erkrankungen und Atopie zwischen alten und neuen Bundesländern untersuchten. Die damalige politische Konstellation der Wiedervereinigung ermöglichte die Überprüfung der neu formulierten Hygienehypothese in zwei getrennten Populationen mit vergleichbarem genetischem Hintergrund. Bei diesen Studien konnte zusammengefasst festgestellt werden, dass die

Prävalenz von Asthma und allergischer Rhinitis in den neuen deutschen Bundesländern geringer war, als in der ehemaligen Bundesrepublik Deutschland (BRD). Auch die Sensibilisierungsrates war in den alten deutschen Bundesländern gegenüber den neuen unter den jungen Erwachsenen deutlich erhöht (Trepka et al. 1996). Da die deutsche Population evolutionsbiologisch gesehen nur sehr kurz getrennt war, war nicht davon auszugehen, dass die bestehenden Prävalenzunterschiede auf genetischen Veränderungen beruhten. Daraus wurde im Einklang mit der Hygienehypothese postuliert, dass unterschiedliche Lebensstil- und Umweltfaktoren die Entwicklung einer atopischen Erkrankung hervorrufen. Im Verlauf der Jahre nach der Wende stieg die Prävalenz von allergischen Erkrankungen bei Kindern besonders in den neuen Bundesländern an, da es zur Angleichung an den westlichen Lebensstil kam (Heinrich et al. 1998; Kramer et al. 2010; Kramer et al. 2015).

#### Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGs Studie)

Im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey wurden von 2003-2006 17.641 Kinder und Jugendliche von 0 bis 17 Jahren aus repräsentativen Städten und Gemeinden Deutschlands nach jemals vom Arzt diagnostizierten Erkrankungen befragt. Es ergab sich für mindestens eine atopische Erkrankung (Asthma, allergische Rhinitis/Konjunktivitis, atopisches Ekzem) eine Lebenszeitprävalenz (LZP) von 22,9 % (95 %-Konfidenzintervall (KI) 22,0–23,7 %), die 12-Monatsprävalenz (12MP) betrug 16,1 % (15,4–16,8 %). Bei Kindern mit Migrationshintergrund, sowie Kindern mit niedrigem sozialem Status, war die Prävalenz für die atopischen Erkrankungen signifikant geringer. Diese Ergebnisse stützen die Hygienehypothese. Die KiGGs-Studie bestätigte, dass sich die Prävalenz zwischen ehemaliger Deutscher Demokratischer Republik (DDR) und ehemaliger Bundesrepublik Deutschland (BRD) weitgehend angeglichen hatten. Zur Bestimmung der Sensibilisierungsrates, wurde bei 3-17 Jährigen Blut entnommen und auf 20 Allergene getestet. Die 12MP für mindestens eine Sensibilisierung gegenüber allen getesteten Allergenen betrug 40,8% (95%-KI 39,6–42,0), mit signifikant höherem Anteil an sensibilisierten Jungen. Signifikante Unterschiede in der Prävalenz bei Migrationshintergrund oder niedrigem sozialem Status ließen sich hier nicht nachweisen (Schlaud et al. 2007); (Schmitz et al. 2012).

#### Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)

Die 2013 veröffentlichten Ergebnisse der DEGS1 stellen Daten zur Prävalenz von allergischen Erkrankungen in den letzten zehn Jahren dar. Hier wies fast die Hälfte aller

7025 Teilnehmer (48,6%) eine Sensibilisierung gegen mindestens eines der untersuchten Allergene auf. Mehr als drei Viertel der sensibilisierten Personen (37,2% aller Teilnehmer) wiesen mehr als eine Sensibilisierung auf, lediglich 11,2% waren monosensibilisiert, am häufigsten gegen Wespen- oder Bienengift (Haftenberger et al. 2013). In der Untersuchung gehörten zu den häufigsten Einzelallergenen die Gräserpollen (Lieschgras und Roggenpollen), die meisten der untersuchten Baumpollen (Birke, Hauptallergen der Birke Bet v1, Erle und Hasel), Wespengift, Hausstaubmilbe und die Nahrungsmittelallergene Haselnuss und Pfirsich. Auch in dieser Studie wurden Unterschiede in der Prävalenz gefunden, welche die Hygienehypothese stützen. Teilnehmer mit hohem sozioökonomischem Status wiesen signifikant häufiger Sensibilisierung gegen inhalative Allergene, Nahrungsmittelallergene, Gräser- und Baumpollen, Hausstaubmilben, Schimmelpilze und Tierepithelien auf, als Teilnehmer mit niedrigem sozioökonomischem Status. Für Hausstaubmilben und Tierepithelien gab es eine statistisch signifikante Zunahme der Prävalenz von Sensibilisierungen mit Zunahme der Gemeindegröße. Für Insektengifte war die Prävalenz bei Teilnehmern aus ländlichen und kleinstädtischen Gebieten signifikant höher, als bei Teilnehmern aus mittelstädtischen und großstädtischen Gebieten. Ein Vergleich mit dem 1998 durchgeführten Bundesgesundheits surveys von 1998 (BGS98), belegte den Anstieg der Atopie. Die Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene hatte im DEGS1 signifikant um fast 4 Prozentpunkte zugenommen: von 29,8% (95% Konfidenzintervall: 28,2–31,5%) auf 33,6% (95%-Konfidenzintervall: 32,1–35,0%). Im Gegensatz zum BGS98 konnten keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz der Sensibilisierung gegen inhalative Allergene zwischen Männern und Frauen mehr beobachtet werden (Haftenberger et al. 2013).

#### Globale Daten zur Epidemiologie:- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC):

Die in den 1990er Jahren ins Leben gerufene ISAAC, sollte durch globale Erhebungen von Prävalenzen der atopischen Erkrankungen, ein besseres Verständnis für die Epidemiologie bewirken. Es wurde erhofft, neue Hypothesen über mögliche Ursachen von Atopie und Allergie generieren zu können. Die Studien wurden in 56 Ländern mit 155 teilnehmenden Zentren durchgeführt, es nahmen 463 801 Kinder im Alter von 13–14 Jahren teil. Die Erfassung erfolgte über einen Fragebogen (Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema:

ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee 1998). Hier ergaben sich, auch bei genetisch ähnlichen ethnologischen Gruppen, große Unterschiede in der Prävalenz atopischer Erkrankungen. Dies unterstützte die These, dass Umweltfaktoren wie Lebensstil und Ernährung, einen großen Einfluss auf die Entstehung dieser Erkrankungen haben (Asher et al. 2006).

In einer dritten Phase der ISAAC sollte die zeitliche Entwicklung der Prävalenz durch eine erneute Erhebung, vergleichbar mit der in der ersten Phase, geprüft werden. Bei Betrachtung der jüngeren Altersgruppe, ergab sich ein stärkerer Anstieg in den Prävalenzen als bei der älteren Altersgruppe. Insgesamt ergab sich für allergische Rhinitis und atopisches Ekzem deutlich häufiger steigende Prävalenz als sinkende Prävalenz, bei Asthma war dieser Effekt geringer (Asher et al. 2006). Global gesehen ergab sich eine Prävalenz von 14,1%, 14,6% und 7,3% in der Altersgruppe 13-14 Jahre und von 11,7%, 8,5% und 7,9% in der Altersgruppe von 6-7 Jahre für Asthma, Rhinokonjunktivitis und Atopisches Ekzem. Hier wurde in erster Linie deutlich, dass es keinen Trend in den Unterschieden der Prävalenz zwischen den einzelnen Ländern oder Kontinenten gab. Stattdessen zeigte sich auf Zentrebene, welche zum Teil im gleichen Land oder sogar in der gleichen Stadt lag, signifikante Unterschiede in der Prävalenz. Auch dies legt lokale Einflüsse wie Umweltfaktoren und Lebensstil nahe (Mallol et al. 2012).

### 1.4.3 Der Bauernhofeffekt

Auf Grundlage der zuvor beschriebenen Hygienehypothese und der Einwirkung des mikrobiellen Umfelds wurde sich unter anderem auch auf das bäuerliche Milieu konzentriert. Wie Gassner-Bachmann und M. Wuthrich im Jahr 2000 in der Medizinischen Wochenschrift schreiben, eigne sich das bäuerliche Milieu für epidemiologische Untersuchungen zur Allergie- und Atopieforschung insbesondere:

„...weil [die Menschen, die auf einem Bauernhof leben] einerseits am ehesten wie unsere Vorfahren leben und gleichzeitig modernen Umweltbedingungen wie z.B. Luftschadstoff-Immissionen ausgesetzt sind.“

(Gassner-Bachmann und Wuthrich 2000)

In Deutschland, Österreich und der Schweiz wurden in den letzten Jahren einige große Studien zu diesem Thema durchgeführt, welche im Folgenden kurz vorgestellt werden.

### Allergien und Endotoxin Studie (ALEX-Studie)

ALEX wurde als eine Querschnittsstudie 2001 durchgeführt, in der 2618 Eltern von 6-13-jährigen Kindern aus ländlichen Gegenden der Schweiz, Österreichs und Deutschlands standardisierte Fragebögen mit Fragen zu Symptomen von Asthma, Rhinokonjunktivitis und atopisches Ekzem vorgelegt wurden. Die Studienpopulation schloss Bauern- und Nichtbauernkinder ein, welche miteinander verglichen wurden. Aus beiden Populationen wurden Blutproben zur Bestimmung von spezifischem IgE-Antikörpern entnommen (n=901). Bauernkinder wiesen eine signifikant geringere Prävalenz an Asthma- und Rhinokonjunktivitis-Symptomen, sowie Atopie auf, als Nichtbauernkinder. Es gab keinen Prävalenzunterschied beim atopischen Ekzem (Riedler et al. 2001b). Im Blut von Bauernkindern konnten signifikant höhere Expressionen von CD14 und TLRs gemessen werden, als im Blut von Nichtbauernkindern (Lauener et al. 2002). Untersuchungen zur Haustierhaltung zeigten einen protektiven Effekt bei Hundehaltung. Dieser trat jedoch nur bei Bauernhofkindern auf, wenn gleichzeitig Kontakt zu Bauernhoftieren bestand (Waser et al. 2005).

### Prevention of Allergy-Risk Factors for Sensitization in Children Related to Farming and Anthroposophic Lifestyle (PARSIFAL)-Studie:

Auch diese Studie wurde im Querschnittsdesign durchgeführt und schloss 14893 5-13-jährige Kinder aus Österreich, Deutschland, der Schweiz und den Niederlanden ein, bei denen Fragebogenerhebungen und Messungen des allergenspezifischen IgE im Blut durchgeführt wurden. Die Studienpopulation bestand aus Kindern von Bauernfamilien und aus anthroposophischen Familien, die aus Steiner-Schulen rekrutiert wurden, sowie aus einer Referenzgruppe von Kindern (Alfven et al. 2006). Auch hier bestätigte sich, dass das Aufwachsen auf einem Bauernhof einen protektiven Effekt gegenüber Asthma- und Rhinokonjunktivitis-Symptomen, sowie für das atopische Ekzem und atopische Sensibilisierung aufwies (Alfven et al. 2006).

Bei einem Vergleich von Kindern, welche eine anthroposophische Steiner-Schule besuchten, mit Kindern die dieses nicht taten, ließ sich für den Besuch einer Steiner-Schule ebenfalls ein protektiver Effekt für Rhinokonjunktivitis und atopische Sensibilisierung nachweisen (Odds Ratio (OR) 0.69 [95% KI 0.56–0.86] und 0.73 [95% KI 0.58–0.92]). Dieser fiel deutlich geringer und weniger stabil als der

Bauernhofeffekt aus, insbesondere im Vergleich der unterschiedlichen Länder (Alfven et al. 2006).

Die multidisziplinäre Studie zur Identifizierung der genetischen und umweltbedingten Ursachen zur Entstehung von Asthma: GABRIEL-Studie sowie GABRIEL Advanced Studie (GABRIEL(A))

Die Querschnittsstudie GABRIEL(A) bestand aus drei Phasen: In der ersten Phase wurden in der gesamten Studienpopulation (n=103219) die Prävalenz von Asthma und atopischen Erkrankungen, ebenso wie die Prävalenz von Bauernhof-Expositionen innerhalb der Population erfasst. In der zweiten Phase erfolgte eine Sammlung von Biomaterial und Umweltproben bei 15255 Teilnehmern aus Phase 1. Außerdem wurden die Bauernhofexpositionen genauer aufgeschlüsselt. In der dritten Phase wurde ein Teil der Population (n=895) aus Bayern noch einmal bezüglich respiratorischer Erkrankungen und Umweltexpositionen befragt und untersucht (Genuneit et al. 2011).

2012 veröffentlichten Fuchs et al. Ergebnisse, die zeigten, dass Bauernkinder sowie Nicht-Bauernkinder mit regelmäßigem Bauernhofkontakt signifikant weniger häufig sensibilisiert waren, als nicht exponierte Kinder. Dies galt sowohl für saisonale als auch für ganzjährige inhalative Allergene, ebenso für das Gesamt-IgE-Level. Der Effekt war in höheren Radio Absorbent Test (RAST)-Klassen (Erläuterung der RAST-Klassen siehe unter 2.5) deutlicher, als in niedrigen Klassen. In der Gesamtgruppe der Sensibilisierten waren die Bauernkinder gegenüber der Referenzgruppe der Nichtbauernkinder häufiger monosensibilisiert, als polysensibilisiert und zeigten eine bessere Lungenfunktion (Fuchs et al. 2012).

Illi et al. untersuchten im Rahmen der Gabriel(A)-Studie unter anderem, welche Expositionen den Bauernhofeffekt ausmachen. Das Team berechnete den Effekt dabei mit Hilfe eines ausführlichen Fragebogens zu diversen möglichen Bauernhofexpositionen, wobei dessen abgefragte Variablen in ein mehrstufiges statistisches Modell gingen. In ihren Ergebnissen zeigten sich unterschiedliche protektive bäuerliche Einflussmuster für Asthma und Atopie. Im Gegensatz zu protektiven Effekten bezüglich der Entstehung von Asthma, konnten diese für Atopie durch die abgefragten Expositionen, nicht vollständig erklärt werden. Illi et al. gehen hier von möglicherweise von unterschiedlichen Genloci aus, welche eine Rolle für die jeweiligen protektiven Effekte spielen. Atopische Dermatitis zeigten keinen derart deutlichen Zusammenhang mit dem Bauernhofmilieu wie die anderen Studien es

belegen. So wurde spekuliert, dass die Entstehung der atopischen Dermatitis nicht mit der Hygienehypothese zu erklären ist (Illi et al. 2012).

### Überblick über Bauernhofstudien

Auch im europäischen und nichteuropäischen Ausland wurden Bauernhofstudien durchgeführt. In einem Review von Mutius und Vercelli aus dem Jahr 2010 werden sämtliche Studien, welche den Bauernhofeffekt untersuchen, zusammengefasst. Hier bildete sich heraus, dass vor allem der Kontakt mit dem Tierbestand des Bauernhofes, Kontakt mit Tierfutter wie Heu, Stroh, Getreide und Silage, sowie der Konsum von unprozessierter Kuhmilch einen reduzierenden Effekt auf das Risiko für Asthma und Allergien hat. Diese Effekte sind unabhängig voneinander, weshalb die Autorinnen zu dem Schluss kommen, dass Inhalation und Ingestion die zwei wichtigsten Expositionsrouten seien. Auch seien diese Effekte unabhängig von anderen Lebensstil-Faktoren, wie beispielsweise Stillen und Familiengröße und hätten den größten Effekt, wenn die Exposition in utero oder im ersten Lebensjahr aufträte. (Mutius und Vercelli 2010).

Eine Metaanalyse von Genuneit aus dem Jahr 2012 ergab eine 25% geringere Prävalenz von Asthma und Giemen unter Kindern, welche dem Bauernhofmilieu ausgesetzt waren (Genuneit 2012).

#### **1.4.4 Immunbiologie des Bauernhofeffekts**

Die PARSIFAL-Studie unterstrich die protektive Wirkung einer mikrobiell vielfältigen Umwelt. Eine Detailanalyse, der im Rahmen der Studie gesammelten Matratzenstaubproben auf die Zusammensetzung der dort gefundenen Bakterienflora, belegte diesen Effekt. Analysen von Stäuben aus Kinderbetten, die im Rahmen der GABRIEL(A)-Studie durchgeführt wurden, belegen, dass nicht nur eine vielfältige bakterielle Flora mit der Asthmaprotektion bei den Indexkindern assoziiert ist, sondern auch Pilzsporen diesen Effekt zeigen. Die mikrobielle Diversität stand in beiden Studien in starker inverser Beziehung zum Auftreten von Asthma. Hingegen konnte für Atopie und mikrobielle Diversität lediglich eine schwache Assoziation nachgewiesen werden (Ege et al. 2011a).

Erste Ergebnisse aus den Bauernhofstudien deuten darauf hin, dass Umweltfaktoren in direkter Weise Einfluss auf das frühkindliche Immunsystem nehmen, wobei davon auszugehen ist, dass hierbei Gen-Umweltinteraktionen eine zentrale Rolle spielen

(Wlasiuk und Vercelli 2012), auch wenn die bisherigen Forschungsergebnisse dies noch nicht bestätigen (Ege et al. 2011b).

Ein möglicher Weg der Beeinflussung des Immunsystems durch Bakterien der mikrobiellen Darmflora, wurde durch Roussel et al. 2011 beschrieben. Im Mausmodell wurde gezeigt, dass das Bakterium *Bacteroides fragilis* TLR aktiviert und so eine Symbiose mit dem Wirt ermöglicht. Dies geschieht über Polysaccharid A (PSA), einen so genannten Symbiosefaktor, welcher über den TLR2 und dadurch über Treg-Zellen eine Immuntoleranz erwirkt (Round et al. 2011).

Ein anderer Weg, einer möglichen Verknüpfung von Mikrobiotika und Allergieprotektion, zeigten Hill et al. 2012 ebenfalls im Mausmodell. Hier führte die Beeinflussung der kommensalen bakteriellen Flora durch orale Antibiotikagabe, zu erhöhten Serum IgE-Konzentrationen und dauerhaft zirkulierenden basophilen Granulozyten im Blut, einhergehend mit einer, durch basophile Granulozyten vermittelte TH2-Antwort und nachfolgend einer verstärkten allergische Entzündung nach Allergenexposition. Vice versa konnte gezeigt werden, dass die kommensale Flora, über von ihr ausgehende Signalwege, die Entwicklung von basophilen Granulozyten beeinflusste, indem sie die Vorläuferzellen der basophilen Populationen im Knochenmark reduzierte, was nach Allergenexposition zu einem verminderten allergischen Phänotyp führte (Hill et al. 2012).

Treg-Zellen sind für die Aufrechterhaltung der Th1/Th2-Balance von Bedeutung, allerdings zeichnen Untersuchungen im Rahmen der PASTURE-Studie kein einheitliches Bild der Beeinflussung von Treg-Zell-Subsets in Hinsicht auf die unterschiedlichen Bauernhofexpositionen. In der PASTURE-Population wurden 2014 Blutproben von 4,5 Jahre alten Kindern durchflusszytometrisch untersucht und in Bezug auf bäuerliche Expositionen und allergische Outcomes statistisch analysiert. Die Studie zeigte eine negative Assoziation zwischen der Anzahl der Treg-Zellen und dem Auftreten von Atopie und Asthma. Des Weiteren wurde bei Bauernhofexposition und insbesondere beim Konsum von Bauernhofmilch erhöhte Treg Zellanzahl gefunden (Lluis et al. 2014)

## 1.5 Fragestellung und Zielsetzung

Das Gesamtziel der PASTURE-Studie, in welche diese Arbeit eingebettet ist, war es, die Entstehung von Allergie/Atopie über die Erfassung von Expositionen mittels Fragebögen, sowie durch Hausstaub-, Muttermilch-, Kuhmilch- und Stuhlproben im Längsschnitt nachzuvollziehen.

Die Ziele des Studienkonsortiums nach von Mutius und Schmid (2006) waren wie folgt:

- Prüfung des Bauernhofeffektes im prospektiven Studiendesign
- Die Identifikation von Mechanismen der Allergieprotektion durch vergleichende Messungen immunologischer Parameter wie spezifisches IgE- und Zytokinproduktion während der Kindesentwicklung
- Die Identifikation von Ernährungsgewohnheiten und Nahrungsmitteln mit allergieprotektiver Wirkung in Assoziation zu immunologischen Antworten im peripheren Blutssystem und an mukosalen Oberflächen
- Die Identifikation von allergieprotektiven Lebensstilfaktoren und Lebens- und Wohnumwelten
- Ansätze zur Translation epidemiologischer Ergebnisse in präventive Strategien und neue therapeutische Ansätze durch Testung mikrobieller Stimuli in „Proof of Concept“-Versuchen mit Tiermodellen

Durch Erhebungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten, sowohl prä- als auch postnatal sollte es möglich gemacht werden, Aussagen zur zeitlichen Entwicklung des Immunsystems treffen zu können.

Bezogen auf die oben genannten Ziele des Studienkonsortiums soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag im Hinblick auf zwei Punkte leisten:

Dies sind zum einen

- **die Prüfung der Hygienehypothese und des daraus entwickelten Bauernhofeffektes in Hinsicht auf die Atopieentwicklung im 6. Lebensjahr,**

zum anderen

- **die Identifikation von Atopie protektiven Lebensstilfaktoren und Lebens- und Wohnwelten.**

Hierfür wurde die Exposition der Kinder in ihrem ersten Lebensjahr anhand von Fragebogendaten untersucht und in bivariaten Verfahren mit Daten zum Atopiestatus der Kinder auf Assoziationen untersucht. Hierzu wurde der Fragebogen ausgewertet, welcher den Eltern eineinhalb Jahre nach Geburt des Kindes zugeschickt wurde und Datensätze zum spezifischen IgE gegen ausgewählte Allergene bei Indexkindern ausgewertet.

Zur Erfassung des Outcomes greift diese Arbeit auf die Analyse der venösen Blutproben unter der Leitung von Prof. Dr. Renz im Biomedizinischen Forschungszentrum des Instituts für Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik der Philipps-Universität Marburg und das daraus erhobene spezifische IgE aus dem 6. Lebensjahr zurück.

Die Arbeitshypothese sollte mit folgenden Forschungsfragen geprüft werden (siehe auch 2.4.2):

- Hat Stillen in den ersten Lebensmonaten, insbesondere das Stillen über einen längeren Zeitraum, einen präventiven Einfluss auf den Atopiestatus im 6. Lebensjahr?
- Hat eine atopische Erkrankung der Mutter einen Einfluss auf den den Atopiestatus des Kindes im 6. Lebensjahr?
- Hat der Konsum von Kuhmilch im frühen Lebensalter einen Einfluss auf den Atopiestatus im 6. Lebensjahr?
- Hat die Betreuung des Kindes im Kleinkindalter gemeinsam mit anderen Kindern einen Einfluss auf den Atopiestatus im 6. Lebensjahr?

- Haben bauernhoftypische Expositionen, wie Kontakt der Mutter oder des Kindes zum Stall und zur Scheune, sowie zu Tierfutter, einen Einfluss auf den Atopiestatus im 6. Lebensjahr?
  
- Hat der Tabakkonsum der Mutter einen Einfluss auf den Atopiestatus im 6. Lebensjahr?

## **2 Methodik**

### **2.1 Studiendesign**

Die PASTURE-Studie ist eine von der Europäischen Union (EU)-geförderte, prospektive, multizentrische Studie zur Untersuchung der Entstehung von Allergie und Atopie. Nachdem in Querschnittsstudien immer wieder der Effekt des bäuerlichen Milieus beschrieben wurde, sollte dies im Rahmen dieser Studie erstmals durch einen prospektiven Ansatz näher untersucht werden. Die PASTURE-Studie schließt mit Teilnehmern aus Deutschland (Oberbayern), Österreich (Bundesland Salzburg), Schweiz, Finnland (Region um Koupio) und Frankreich (Besancon) fünf europäische Länder ein. Die Genehmigung der jeweils zuständigen Ethikkommissionen liegt vor. Nach Rekrutierung der Geburtskohorte folgte ein Follow-Up über sechs Jahre. Das prospektive Design sollte Aussagen zu kausalen Zusammenhängen ermöglichen, welche mittels retrospektiven und Querschnittstudien nicht möglich waren (Mutius und Schmid 2006).

Zur Erfassung von Lebensstilfaktoren wie Stillen und Ernährung des Kindes wurden die Expositionen über Fragebögen, die sich an die Mutter des Kindes richteten, erfasst. Des Weiteren sollten Hausstaub-, Muttermilch-, Kuhmilch- und Stuhlproben für Endotoxin Bestimmungen und mikrobielle Analysen untersucht werden. Um Zytokinmuster durch Zellstimulation nachzuweisen, spez. IgE aus dem Serum zu bestimmen sowie um genetische Veränderungen über genetische Typisierung von DNA und Expressionsanalysen von RNA nachzuweisen wurden Blutproben gesammelt. Ärztliche Untersuchungen erfolgten, um, beispielsweise über Lungenfunktionstests, klinische Manifestationen festzustellen. Die Studie gliederte sich dabei in verschiedene zeitliche und inhaltliche Abschnitte (siehe hierzu Abbildung 5).

<b>Mutter</b>	<b>Vater</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragebogen</li> <li>• Serum, DNA, RNA</li> <li>• Muttermilch</li> <li>• Matratzenstaub</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragebogen</li> <li>• Serum, DNA, RNA</li> </ul>
<b>Kind</b>	
Geburt -Nabelschnurblut: Serum, DNA, RNA, Zellstimulation	
2 Monate: Kuhmilch, Muttermilch, Staubproben, Stuhlprobe	
1 Jahr: Serum, DNA, RNA, Zellstimulation, Staubproben, Stuhlprobe, ärztliche Untersuchung	
1,5 Jahre: Fragebogen	
2 Jahre: Fragebogen	
3 Jahre: Fragebogen, Staubproben	
4,5 Jahre: Fragebogen, Serum, DNA, RNA, Zellstimulation, Kuhmilch, ärztliche Untersuchung	
6 Jahre: Fragebogen, Serum, DNA, RNA, Zellstimulation, Kuhmilch, ärztliche Untersuchung	

Abbildung 5: Studienplan der PASTURE-Studie nach (Mutius und Schmid 2006)

Die PASTURE-Studiengruppe setzte sich dabei von Anfang an aus verschiedenen Forschergruppen der beteiligten europäischen Länder zusammen, welche unterschiedliche Aufgaben in der Analyse der gesammelten Daten wahrnehmen. Die Leitung der Studie obliegt Prof. Dr. med. Erika von Mutius der Ludwig-Maximilians-Universität München (Mutius und Schmid 2006)(siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Nach von Mutius und Schmid (2006): Zusammensetzung der PASTURE-Studiengruppe und zugewiesene Aufgaben

Partner	Stadt	Land	Beitrag
<b>E. von Mutius</b>	München	Deutschland	Koordination , Deutsches Feldzentrum, DNA Analyse (M. Kabesch)
<b>C. Baun-Fahrländer</b>	Basel	Schweiz	Schweizer Feldzentrum, Expositionserhebung mittels Fragebogen
<b>J. Riedler</b>	Schwarzach, Salzburg	Österreich	Österreichisches Feldzentrum, Erhebung von Gesundheitseffekten
<b>J. Pekkanen</b>	Kuopio	Finnland	Finnisches Feldzentrum
<b>B. Brunekreef</b>	Utrecht	Niederlande	Analyse von Staubproben
<b>H. Renz</b>	Marburg	Deutschland	Analyse von Proteomen und Metabolomen (inklusive Zytokine und Immunoglobulin E)
<b>R. Lauener</b>	Zürich	Schweiz	RNA Analyse
<b>S. Weiland</b>	Ulm	Deutschland	Datenmonitoring, Qualitätskontrolle
<b>J.-C. Dalphin</b>	Besancon	Frankreich	Zusätzliches Feldzentrum mit eigener Finanzierung

## 2.2 Kollektiv

### 2.2.1 Rekrutierung und Auswahl der Studienteilnehmer

Die Einladung zur Teilnahme an der Studie erging an Frauen im dritten Trimenon ihrer Schwangerschaft, welche auf Bauernhöfen oder in ländlicher Umgebung in kleinen Dörfern lebten. Die Kontaktierung erfolgte über Werbung im lokalen Rundfunk, in Krankenhäusern, in Schwangerschaftsvorbereitungskursen und durch die Befragung von Krankenversicherungen. Nach ausführlicher Information über die Studie und bei Teilnahmebereitschaft seitens der Schwangeren erfolgte die Aufdeckung potentieller Ausschlusskriterien über das Ausfüllen eines demographischen Fragebogens.

Ein Ausschluss der Schwangeren erfolgte bei Erfüllung mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Jünger als 18 Jahre
- Wohnort mit mehr als 30 000 Einwohnern
- Zwillingsschwangerschaft
- Bereits ältere Kinder geboren, welche an der Studie teilnehmen
- Hausgeburt geplant
- Wegzug aus dem Wohngebiet geplant
- Wohnort ohne Telefonanschluss
- Mangelnde Sprachkenntnisse in der jeweiligen Landessprache
- Ein Elternteil lebt zwar in ländlicher Region, pendelt jedoch täglich in eine größere Stadt

Ein Ausschluss erfolgte ebenfalls, lag beim Kind mindestens eines der folgenden Kriterien vor:

- Frühgeburt (geboren vor der 37. SSW)
- Vorliegen einer genetischen Erkrankung, beispielsweise Down-Syndrom

Lagen keine Ausschlusskriterien vor, wurden die schwangere Frau und somit auch ihr zukünftiges Kind, unter Voraussetzung des Einverständnisses ihrerseits, in die Studie mit eingeschlossen.

### 2.2.2 Studienpopulation

Um den sogenannten Bauernhofeffekt auch im zeitlichen Verlauf innerhalb der Studie prüfen zu können, wurden die Studienteilnehmer a priori, je nach Lebensführung, zur Population der Bauern oder zur Population der Nichtbauern zugeordnet.

#### Studienpopulation „Bauern“

Zur Studienpopulation der Bauern wurden diejenigen Schwangeren zugeteilt, welche auf einem Hof lebten, wobei auch Frauen, welche dort nicht mitarbeiteten zur Studienpopulation der Bauern gerechnet wurden. Als Einschlusskriterium galt, dass lediglich Höfe, welche traditionell bewirtschaftet wurden und Tierhaltung betrieben, einbezogen wurden. Kinder dieser Frauen wurden den Bauern zugeordnet. Die Kinder wurden nachträglich der Studienpopulation der „Nichtbauern“ zugeordnet, wenn die Familien bis zur Geburt der Kinder umgezogen waren.

#### Studienpopulation „Nichtbauern“

Da die Rekrutierung der Nichtbauern auf die gleiche Weise wie die der Bauern erfolgte und die Ausschlusskriterien in beiden Studienpopulationen gleichermaßen galten, befanden sich in dieser Studienpopulation Schwangere, welche in den gleichen ländlichen Gegenden wie die Bauernfamilien lebten. Im Unterschied zu der Bauernkohorte lebten und arbeiten diese Frauen aber nicht auf Höfen mit traditioneller Bewirtschaftung und Tierhaltung. Neben dem geltendem Ausschluss bei einem Wohnort mit mehr als 30 000 Einwohnern galt als weiteres Kriterium ein Wohnort mit großen industriellen Fabriken oder Schwerindustrie am Heimatsort. Kinder dieser Frauen wurden der Studienpopulation Nicht-Bauern zugeordnet.

## 2.3 Studienverlauf

Zu Studienbeginn waren insgesamt 1133 Familien aus allen teilnehmenden Ländern in die Untersuchungen miteinbezogen. Abbildung 6 stellt die Anzahl der teilnehmenden Familien in den jeweiligen Ländern dar.

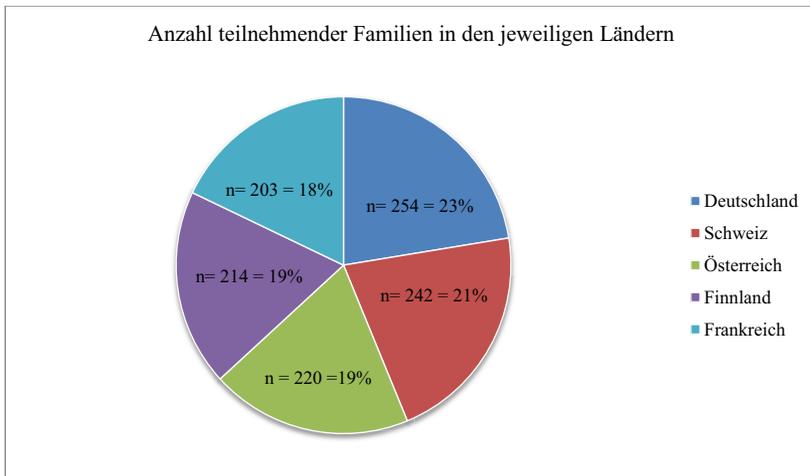


Abbildung 6: Anzahl der an der PASTURE-Studie teilnehmenden Familien aus den beteiligten Ländern. N= 1133.

Das Verhältnis von Bauernfamilien zu Nichtbauernfamilien lag bei 53,2% zu 46,8%.

Durch Drop-outs erfolgte eine Rücksendung der Fragebögen nach dem ersten Lebensjahr der Kinder nur noch in 1045 Fällen, weshalb die untersuchte Gesamtstichprobe in dieser Arbeit N =1045 beträgt.

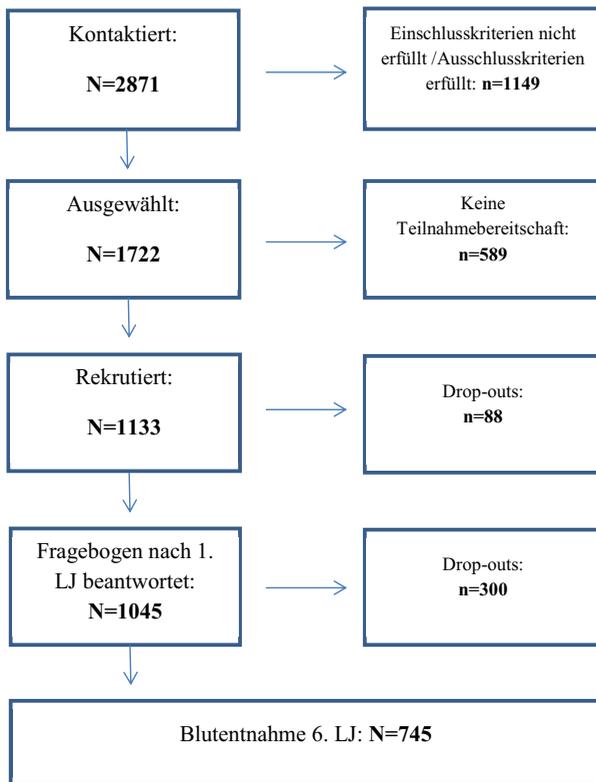


Abbildung 7: Studienprotokoll der PASTURE Studienpopulation dieser Arbeit

## 2.4 Fragebogen

### 2.4.1 Der Fragebogen

Die Fragebögen bezogen sich auf Fragen zum Stillen und zur Ernährung des Kindes, Fragen zur landwirtschaftlichen Umgebung und Fragen zum Stallaufenthalt des Kindes. Angelehnt wurden die Fragen dabei an einem Fragebogen der American Thorax Society (ATS) zur Einschätzung der Atemwegsbelastung von Eltern, sowie aus bereits vorhandenen Fragebögen von Querschnittstudien zum Thema Allergie, Sensibilität und

Allergieprävention, nämlich der ISAAC-, der PARSIFAL- und der ALEX-Studie (Mutius und Schmid 2006).

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Daten beziehen sich auf die Exposition innerhalb des erstens Lebensjahres. Um diese Expositionen zu erfassen, wurde den Eltern zum Ende des ersten Lebensjahres ein selbst auszufüllender Fragebogen (siehe 11.1.1) zugeschickt. Die ausgewählten Fragen aus dem Fragebogen stellt Tabelle 2 dar.

#### **2.4.2 Auswahl der Fragebogenvariablen**

Die Auswahl der Fragenbogenvariablen, die in die Analyse einbezogen werden sollten, erfolgte im Hinblick auf relevante bauernhoftypische Expositionen für die zu testende Hypothese. Es sollten verschiedene Aspekte miteinbezogen werden, von denen bisher bekannt war, dass sie wohlmöglich die Allergie/Atopie-Entstehung beeinflussen, um zu untersuchen, ob diese Effekte im prospektiven Design dieser Arbeit nachvollzogen werden können und ob es hier einen Unterschied zwischen Bauern und Nicht-Bauern gibt, welcher Einfluss auf den Bauernhof-Effekt haben könnte.

Folgende Lebensstilfaktoren wurden auf Assoziationen zur Atopie beim Kind von sechs Jahren untersucht:

- Stillen
- Genetische Vorbelastung des Mutter
- Konsum von Kuhmilch im frühen Lebensalter
- Bauernhoftypische Expositionen: Kontakt zum Stall, zu Tieren und Tierfutter
- Betreuung mit anderen Kindern
- Rauchen der Mutter

#### **2.4.3 Ermittlung der Exposition anhand der ausgewählten Variablen**

Für die vorliegende Arbeit wurden die in Tabelle 2 beschriebenen Variablen nach Dichotomisierung eingesetzt:

Tabelle 2: Auflistung der aus dem Fragebogen ausgewählten Fragen und die jeweils dichotomisierte Fragestellung.

Nummer der Frage im Fragebogen	Fragestellung im Fragebogen	Dichotomisierte Fragestellung
31.	Wurde Ihr Kind jemals gestillt? Ja/Nein	Jemals gestillt Ja/nein
32.	Wie viele Monate wurde Ihr Kind insgesamt gestillt? Wenn Ihr Kind weniger als 1 Monat gestillt wurde, geben Sie bitte die Stilldauer in Wochen an. —	Vier Monate oder länger gestillt Ja/nein
33.	Hatte die Mutter während der Stillzeit Beschwerden aufgrund einer Allergie Ja/nein	Mutter jemals allergische Beschwerden während des Stillens Ja/nein
34.	Um welche Allergie bzw. Allergien handelte es sich dabei?	
	Heuschnupfen Ja/nein	Mutter Heuschnupfen Ja/nein
	Asthma Ja/nein	Mutter Asthma Ja/nein
	Neurodermitis Ja/nein	Mutter Neurodermitis Ja/nein
36.	Hat die Mutter während der Stillzeit irgendwelche Antibiotika eingenommen? Ja/nein	Antibiotikaeinnahme während des Stillens Ja/nein
	Hat die Mutter in dieser Zeit, während sie Antibiotika einnahm weiter gestillt? Ja/nein	Während AB weitergestillt Ja/nein
38.	Hat Ihr Kind seit unserem letzten Hausbesuch Kuhmilch oder Ziegenmilch (verdünnt oder unverdünnt) getrunken? Bitte beachten Sie, dass hier nicht Säuglingsmilchprodukte gemeint sind.	

Nummer der Frage im Fragebogen	Fragestellung im Fragebogen	Dichotomisierte Fragestellung
	Kuhmilch direkt vom Bauernhof, ohne Abkochen Ja/nein	Kuhmilch vom BH getrunken Ohne Abkochen Ja/nein
	Kuhmilch direkt vom Bauernhof, abgekocht Ja/nein	Kuhmilch vom BH getrunken mit Abkochen Ja/nein
	Vorzugsmilch Ja/nein	Vorzugsmilch getrunken Ja/nein
	Pasteurisierte Frischmilch (Kuhmilch) Ja/nein	Pasteurisierte Frischmilch getrunken Ja/nein
	H-Milch (Kuhmilch) Ja/nein	UHT Milch/H-Milch getrunken Ja/nein
	Zubereitungen aus Milchpulver (Kuhmilch) Ja/nein	Zubereitung aus Milchpulver getrunken Ja/nein
	Nicht pasteurisierte Ziegenmilch Ja/nein	Nichtpasteurisierte Ziegenmilch getrunken Ja/nein
<b>39.</b>	Wie alt war Ihr Kind, als es zum ersten Mal Kuhmilch direkt vom Bauernhof getrunken hat?	
	Mein Kind hat noch keine Kuhmilch direkt vom Bauernhof getrunken o (ja)  Kuhmilch direkt vom Bauernhof, ohne Abkochen Alter: ____ Monate  Kuhmilch direkt vom Bauernhof, abgekocht Alter: ____ Monate (nein)	Niemals Kuhmilch direkt vom BH getrunken  Ja/nein
<b>70.</b>	Wie häufig hat sich die Mutter des Kindes im Durchschnitt in einem Stall aufgehalten	
	Im 3.- 4. Lebensmonat des Kindes  Gar nicht (nein)	Mutter war im Stall (im 3.-4. LM Kind)  Ja/nein

Nummer der Frage im Fragebogen	Fragestellung im Fragebogen	Dichotomisierte Fragestellung
	Durchschnittlich ___Tage pro Woche (ja)	
	Im 5.- 6. Lebensmonat des Kindes Gar nicht (nein) Durchschnittlich ___Tage pro Woche (ja)	Mutter war im Stall (im 5.-6. LM Kind) Ja/nein
	Im 7.- 12. Lebensmonat des Kindes Gar nicht (nein) Durchschnittlich ___Tage pro Woche (ja)	Mutter war im Stall (im 7.-12. LM Kind) Ja/nein
	Im 3.- 4. Lebensmonat des Kindes An diesen Tagen durchschnittlich ___Stunden pro Tag	Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 3.-4. LM Kind)
	Im 5.- 6. Lebensmonat des Kindes An diesen Tagen durchschnittlich ___Stunden pro Tag	Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 5.-6. LM Kind)
	Im 7.- 12. Lebensmonat des Kindes An diesen Tagen durchschnittlich ___Stunden pro Tag	Mutter war im Stall weniger als 6 d/w (ja) oder mehr (nein) (im 7.-12. LM Kind)
71	Wie häufig hat sich die Mutter des Kindes im Durchschnitt in einer Scheune aufgehalten?	
	Im 3.- 4. Lebensmonat des Kindes Gar nicht (nein) Durchschnittlich ___Tage pro Woche (ja)	Mutter war jemals in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind) Ja/nein
	Im 5.- 6. Lebensmonat des Kindes Gar nicht (nein) Durchschnittlich ___Tage pro Woche (ja)	Mutter war in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind) Ja/nein
	Im 7.- 12. Lebensmonat des Kindes Gar nicht (nein) Durchschnittlich ___Tage pro Woche (ja)	Mutter war in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind) Ja/nein

Nummer der Frage im Fragebogen	Fragestellung im Fragebogen	Dichotomisierte Fragestellung
	Im 3.- 4. Lebensmonat des Kindes An diesen Tagen durchschnittlich ___Stunden pro Tag	Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind) Ja/nein
	Im 5.- 6. Lebensmonat des Kindes An diesen Tagen durchschnittlich ___Stunden pro Tag	Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind) Ja/nein
	Im 7.- 12. Lebensmonat des Kindes An diesen Tagen durchschnittlich ___Stunden pro Tag	Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind) Ja/nein
72.	Wie häufig wurde Ihr Kind seit unserem letzten Hausbesuch mit in den Stall genommen? Wir meinen damit Ställe von Großvieh wie Kühe, Schweine, Pferde, Schafe, Ziegen	
	Gar nicht (nein) Durchschnittlich ___Tage pro Woche An diesen Tagen durchschnittlich ___Stunden pro Tag (ja)	Das Kind war mindestens 3 d/w im Stall Ja/nein
	Gar nicht (nein) Durchschnittlich ___Tage pro Woche An diesen Tagen durchschnittlich ___Stunden pro Tag (ja)	Kind war mindestens 1 d/w im Stall Ja/nein
73.	War Ihr Kind seit unserem letzten Hausbesuch regelmäßig während der Fütterung der Tiere oder in der ersten Stunde nach der Fütterung im Stall anwesend? Mit regelmäßig meinen wir mindestens einmal pro Woche. Ja/nein	Kind war während oder bis zu 1h nach Fütterung im Stall Ja/nein
74.	Haben Sie Ihr Kind zur letzten Heuernte mitgenommen Ja/nein	Kind war mit bei Heuernte Ja/nein
79.	Hat Ihr Kind regelmäßig Kontakt zu Heu, beispielsweise wenn es auf das Heu gesetzt oder gelegt wird? Regelmäßig bedeutet mindestens einmal pro Woche	Kind hat regelmäßig Kontakt zu Heu Ja/nein

Nummer der Frage im Fragebogen	Fragestellung im Fragebogen	Dichotomisierte Fragestellung
	Ja/nein	
84.	Wird Ihr Kind regelmäßig zusammen mit anderen Kindern betreut (z.B. durch eine Tagesmutter, in einer Kinderkrippe oder bei den Großeltern)? Die eigenen Geschwister sind dabei nicht gemeint.  Ja/nein	Kind wird regelmäßig mit anderen Kindern betreut  Ja/nein
	Wenn ja mit wie vielen anderen Kindern? —	Kind wird mit mindestens 3 anderen zusammen betreut  Ja/nein
85.	Seit wann wird Ihr Kind zusammen mit anderen Kindern betreut?  Seit dem Alter von ___ Monaten	Kind wird seit dem es jünger als einschl. 3 LM mit anderen Kindern betreut  Ja/nein
86.	Wie häufig pro Woche und wie viele Stunden am Tag wird Ihr Kind üblicherweise zusammen mit anderen Kindern betreut  ___Tage pro Woche ___Stunden pro Tag	Kind wird mehr als 3 d/w mit andere Kindern betreut  Ja/nein
105.	Hat die Mutter des Kindes seit unserem letzten Hausbesuch Zigaretten geraucht	Mutter hat seit letztem Besuch geraucht  Ja/nein

## 2.5 Ermittlung des Outcomes: Messung des spez. IgE im Serum<sup>1</sup>

Die Ermittlung des Outcomes erfolgte durch Bestimmung spezifischer IgE-Werte aus den Blutproben, die im sechsten LJ entnommen wurden. Die Gesamtzahl der Proben aller Zentren beträgt N=745 Proben. Die Messergebnisse wurden in die RAST-Klassen unterteilt (Tabelle 3).

---

<sup>1</sup> Nach Kubina 2014; Hintze 2013; Albers 2009

Tabelle 3: Einteilung der IgE-Messwerte in RAST-Klassen

<b>RAST-Klasse 0</b>	<0,35 IU/ml
<b>RAST-Klasse 1</b>	0,35–0,70 IU/ml
<b>RAST-Klasse 2</b>	0,70–3,5 IU/ml
<b>RAST-Klasse 3</b>	3,5–17,5 IU/ml
<b>RAST-Klasse 4</b>	17,5–50 IU/ml
<b>RAST-Klasse 5</b>	50–100 IU/ml
<b>RAST-Klasse 6</b>	>100 IU/ml

Getestet wurde dabei auf IgE-Bildung gegen folgende Allergene:

- Hausstaubmilbe (D1)
- Mehlstaubmilbe (D2)
- Katze (E1)
- Pferd (E3)
- Hund (E5)
- Alternaria (M6)
- Erle (T2)
- Birke (T3)
- Hasel (T4)
- Gräser (Gx)
- Roggen (G12)
- Beifuß (W6)
- Wegerich (W9)
- Eiweiß (F1)
- Milch (F2)

- Erdnuss (F13)
- Haselnuss (F17)
- Karotte (F31)
- Weizenmehl (F4)

Der genaue Ablauf der Probengewinnung und -lagerung, sowie der Probenanalyse, ist im Anhang unter 11.1 zu finden. Die Probengewinnung, -lagerung und -analyse wurde von der Autorin der Arbeit nicht selbst durchgeführt. Es wurden die bereits gemessenen Daten freundlicherweise durch die Universität Marburg zur Verfügung gestellt.

## 2.6 Statistik

Das Datenzentrum der PASTURE-Studie war das Institut für Epidemiologie und Medizinische Soziologie der Universität Ulm. Hier wurden die Rohdatensätze erstellt, welche Grundlage dieser Arbeit darstellen.

Zur Erstellung der Arbeit lagen zwei Rohdatensätze vor. Zur Verwaltung und Bearbeitung der Datensätze wurde das Programm IBM SPSS Statistics 20 des Herstellers IBM (Böblingen, Deutschland) verwendet. Die Lizenz zur Nutzung dieses Programms wurde freundlicherweise von der Phillips-Universität Marburg gestellt. Der erste Rohdatensatz umfasste die Antworten aller Studienteilnehmer zu dem Fragebogen „LUKAS“ (siehe Anhang 11.1.1), welchen die Familien am Ende des 1. LJ erhalten, ausgefüllt und zurückgeschickt hatten. Den Studienteilnehmern wurde jeweils eine Identifikationsnummer zugeordnet. Die Gesamtstichprobe hatte einen Umfang von N=1045. Dieser Datensatz wird im folgenden „Fragebogendatensatz“ genannt. Der zweite Datensatz umfasste die Messwerte aus der spezifischen IgE-Bestimmung aller Studienteilnehmer unter ihrer jeweiligen Identifikationsnummer, die im 6. LJ zur Blutentnahme erschienen waren. Dieser Datensatz wird im Folgenden „IgE-Datensatz“ genannt.

## 2.6.1 Bearbeitung des Fragebogendatensatzes

Um die Daten des Fragebogendatensatzes im Sinne einer statistischen Analyse verarbeiten zu können, mussten alle Variablen dichotomisiert werden. Bei den nicht dichotomen Fragen war die Antwort ein Zahlenwert (siehe hierzu Tabelle 2).

Für die jeweilige Variable wurde eine Häufigkeitsverteilung der Zahlenwerte erstellt, auf Normalverteilung geprüft und der Median berechnet. Nun wurde allen Antworten mit Zahlenwerten von 1 bis zum Wert des Medians der Wert 0 zugewiesen, allen Zahlenwerten die Werte oberhalb des Medians hatten der Wert 1. Nun war für jede Variable die Antwort auf Ja (0) oder Nein (1) zugeordnet. Das Vorgehen wird in der Abbildung 8 verdeutlicht.

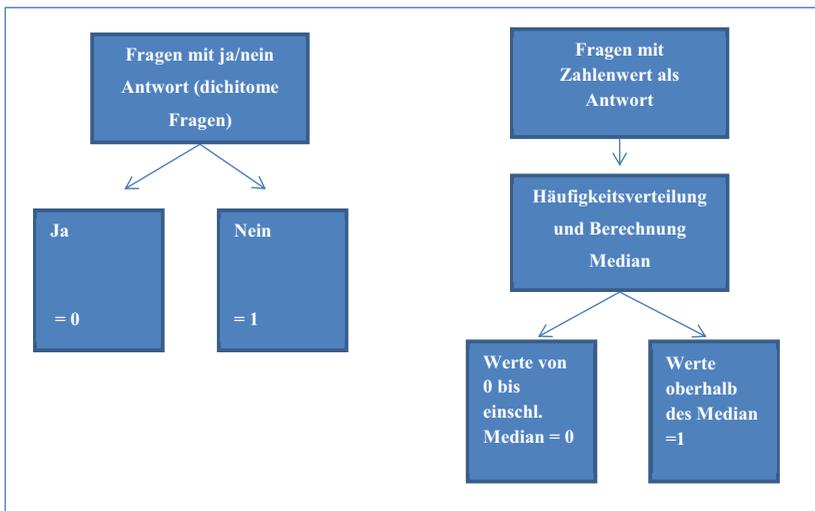


Abbildung 8: Dichotomisierung der nicht dichotomen Fragen.

## 2.6.2 Bearbeitung des IgE-Datensatzes

Der Datensatz umfasste 19 Variablen, welche die IgE – RAST-Klasse der jeweiligen Fälle darstellten. Diese einzelnen Variablen wurden im ersten Schritt in drei verschiedene Gruppen zusammengefasst (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Aufteilung der einzelnen Allergene in Allergengruppen

<b>„Perennials“ (inhalative ganzjährige Allerge):</b>	umfasst IgE-Bildung gegen die Hausstaubmilbe (D1), die Mehlstaubmilbe (D2), die Katze (E1), das Pferd (E3), den Hund (E5) und den Schimmelpilz <i>Alternaria</i> (M6).
<b>„Seasonals“ (saisonale Allergene):</b>	umfasst IgE-Bildung gegen die Erle (T2), die Birke (T3), die Hasel (T4), Gräser (Gx), Roggen (G12), Beifuß (W6) und Wegerich (W9).
<b>„Foods“ (Nahrungsmittelallergene):</b>	umfasst IgE-Bildung gegen Eiweiß (F1), Milch (F2), Erdnuss (F13), Haselnuss (F17), Karotte (F31) und Weizenmehl (F4).

### Erstellung der Allergengruppen „perennialsIgE“, „seasonalsIgE“ und „foodsIgE“, cut-off RAST-Klasse 1 und 3

Um die einzelnen Variablen zu einer Gruppe zusammen zu fassen, wurde in einem ersten Schritt festgelegt, dass eine Reaktion, welche der RAST-Klasse 0 entsprach, für jede der Variablen, welche zur Gruppe der „Perennials“(spezifisches IgE gegen ganzjährige Allergene) gehörten, als „nicht allergisch“ codiert wurde (0), alle anderen Rast-Klassen als „allergisch“ (1). Dies entspricht einem cut-off Wert von RAST-Klasse 1 (0,35 IU/ml) für die Entscheidung Atopie (1), beziehungsweise keine Atopie (0).

In einem zweiten Schritt wurde eine neue Variable (perennials0.35) berechnet, indem die Reaktionen „Atopie“ (1) der einzelnen Variablen innerhalb der Gruppe gezählt wurden. Diese wurde nun umcodiert, sodass alle Fälle, bei denen diese neu berechnete

Variable `perennials0.35` den Wert 0 annahm, den Wert 0 (keine Reaktion auf ein beliebiges perennial-Allergen) zugewiesen bekamen. Alle Fälle, bei denen die Variable einen Wert  $\geq 1$  annahm, bekamen den Wert 1 (Reaktion auf zumindest ein beliebige Perennial-Allergen, entsprechend Atopie) zugewiesen. So entstand die Variable `pergroup0.35`, welche angibt, ob bei einem cut-off Wert von RAST-Klasse 1 eine Atopie vorhanden ist oder nicht.

Diese Variable wurde in gleicher Weise auch für einen cut-off Wert von RAST-Klasse 2 berechnet. Dazu wurde im ersten Schritt festgelegt, dass eine Reaktion, welche der Rast-Klassen 0 und 1 entsprach, für die Perennials-Variablen als „keine Atopie“ (0) codiert wurde, alle anderen als „Atopie“ (1). Dann wurde in gleicher Weise wie oben beschrieben die neue Variable „`pergroup0.7`“ berechnet, welche angibt, ob bei einem cut-off Wert von RAST-Klasse 2 eine Atopie vorliegt oder nicht.

Dies war ein Zwischenschritt, um eine Dritte Variable zu erstellen:

Um eine dritte Variable für die Perennials mit dem cut-off Wert von RAST-Klasse 3 zu erstellen, wurde im erste Schritt festgelegt, dass Reaktionen, welche den RAST-Klasse 0,1 und 2 entsprachen, für die Perennials-Variablen als 0 codiert wurden. Alle anderen Reaktionen wurden als 1 codiert. Anschließend wurde wieder in gleicher Art und Weise die Variable „`pergroup3.5`“ berechnet.

Nach dem gleichen Prinzip wurden die Variablen der Gruppe der „Seasonals“ (spezifisches IgE gegen saisonale Allergene) (`seasgroup`) und der „foods“ (spezifisches IgE gegen Nahrungsmittelallergene) (`foodgroup`) zu jeweils 3 Variablen, zu den cut-off Werten RAST1 (`seasgroup0.35`, `foodgroup035`), 2 (`seasgroup0.7`, `foodgroup0.7`) und 3 (`seasgroup3.5`, `foodgroup3.5`) zusammengefasst.

Die Benennung der Variablen wird im Folgenden zur besseren Verständlichkeit sein:

`seasgroup0.35`: seasonalsIgE RAST-Klasse 1

`seasgroup3.5`: seasonalsIgE RAST-Klasse 3

`pergroup0.35`: perannialsIgE RAST-Klasse 1

`pergroup3.5`: perannialsIgE RAST-Klasse 3

`foodgroup0.35`: foodsIgE RAST-Klasse 1

`foodgroup3.5`: foodsIgE RAST-Klasse 3

### Erstellung der Allergengruppe „inhalantsIgE“, cut-off RAST-Klasse 1 und 3

Die Gruppe der Perennials und die der Seasonals, aufgetrennt nach cut-off Werten, wurden zu einer gemeinsamen Gruppe der „Inhalants“ (spezifisches IgE gegen inhalativen Allergene), nach cut-off Werten, zusammengefasst.

Im ersten Schritt wurden Atopie (1) und keine Atopie (0) bei den Variablen seasgroup0.35 und pergroup0.35 zusammengezählt. Der Wert 0 gab an, dass keine Reaktion auf ein ganzjähriges oder saisonales Allergen vorlag. Dieser wurde als 0 (keine Atopie bezüglich inhalants) codiert. Alle Werte höher oder gleich 1, wurden als 1 (Atopie bei cut-off RAST-Klasse1 bezüglich zumindest eines der inhalants) codiert. Dies wird durch die Variable inhalant0.35 beschrieben. Auf gleiche Art und Weise wurden die Variablen pergroup0.7 und seasgroup0.7 zur Variable inhalant0.7 als Zwischenschritt zusammengefasst. Über diesen Zwischenschritt wurden die Variablen pergroup3.5 und seasgroup3.5 zur Variablen inhalants3.5 zusammengefasst.

Die Benennung der Variablen wird im Folgenden zur besseren Verständlichkeit sein:

inhalant0.35: inhalantsIgE RAST-Klasse 1

inhalants3.5: inhalantsIgE RAST-Klasse 3

### Erstellung der Allergengruppe „anyIgE“ cut-off RAST-Klasse 1 und 3

Zuletzt wurde nach dem gleichen Prinzip die Variable „anyIgE“ (spezifisches IgE gegen ein beliebiges Allergen), aufgetrennt nach den verschiedenen RAST-Klassen, erstellt (anyIgE0,35 ; anyIgE3.5). Dies geschah durch das Zusammenfassen und anschließendes Umcodieren der foodsIgE RAST-Klasse 1 und 3 Variablen und der inhalantsIgE RAST-Klasse 1 und 3 Variablen.

Auch hier wird die Benennung der Allergengruppen zur besseren Verständlichkeit im Folgenden sein:

anyIgE0,35: anyIgE RAST-Klasse 1

anyIgE3.5: anyIgE RAST-Klasse 3

Eine Übersicht zur Aufteilung der einzelnen getesteten Allergene und zur Zusammensetzung der Allergengruppen bietet Abbildung 9.



Abbildung 9: Zusammensetzung der getesteten Allergengruppen aus den Allergenuntergruppen und einzelnen Allergenen (\*jeweils zum cut-off  $\geq$ Rast-Klasse 1 und  $\geq$  RAST-Klasse 3).

### 2.6.3 Zusammenführung der Datensätze

Zur weiteren bivariaten Berechnung von Assoziationen zwischen Expositionen und spezifischem IgE mussten beide Datensätze zusammengeführt werden. Die beiden Datensätze unterschieden sich in der Größe ihrer Gesamtstichprobe N auf Grund von Drop-outs. Zur statistischen Analyse der Häufigkeitsunterschiede bezüglich des Outcomes konnten diese Fälle nicht verwendet werden und wurden aus dem Gesamtdatensatz entfernt. Die Stichprobe war damit  $n=745$ .

### 2.6.4 Statistische Analyse der Häufigkeitsunterschiede

Häufigkeitsunterschiede wurden ebenfalls mit dem Statistik Programm IBM SPSS Statistics 20 kalkuliert. Die Analyse von Häufigkeitsunterschieden erfolgte mittels  $\chi^2$  – Homogenitätstest, welcher zwei unabhängige Stichproben (z.B. Farmer / Nichtfarmer oder anyIgE RAST 1 vorhanden/nicht vorhanden) bezüglich der Verteilung eines Merkmals vergleicht. Dieses Merkmal war das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Exposition. In Fällen, in denen mindestens eine Zelle eine erwartete Häufigkeit kleiner fünf annahm, wurde die Analyse der Häufigkeitsunterschiede mittels des Exakten Tests nach Fisher durchgeführt. Eine Wert, der mit dem Exakten Test nach Fisher berechnet wurde, wird im Folgenden mit einem \* gekennzeichnet sein.

In der Nullhypothese wurde angenommen, dass es keinen Unterschied zwischen den Stichproben (Bauern/Nichtbauern, bzw. Exposition/keine Exposition) gibt.  $H_1$  ging von einem Unterschied aus. Seit R. A. Fisher (1925) einen p-Wert von  $<0,05$  als cut-off vorschlug, ist es weithin üblich diesen anzunehmen. So wurde auch in dieser Arbeit bei einem p-Wert  $<0,05$   $H_1$  angenommen, bei einem p-Wert  $>0,05$   $H_0$  angenommen.

### 2.6.5 Berechnung des Relativen Risikos

Zur Berechnung des Relativen Risikos (RR) wurde die Software StatCalc aus Epi Info™ 7.1.5, einer freien Software des Center for Disease Control and Prevention (Atlanta) verwendet. Die Berechnung erfolgte über 2x2-Tabellen, die Konfidenzintervalle entsprechen zwei Standardabweichungen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Basisdaten

#### 3.1.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Bei der Berechnung der Ergebnisse wurde in einem ersten Schritt die Studienpopulation beschrieben. Bei der Erhebung der Expositionen betrug die Studienpopulation N=1045 und setzte sich aus einer etwa gleich großen Anzahl an Bauern- und Nicht-Bauernkindern zusammen. Bei der Erhebung des Outcomes sechs Jahre später, ergab sich durch Drop-out eine Studienpopulation von N=745, die Verteilung von Bauern- und Nicht-Bauernkinder blieb jedoch gleich (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Differenz Fragebogen ausgefüllt/Blutentnahme bei Nicht-Bauern und Bauern, sowie der Gesamtpopulation

	Nicht-Bauern		Bauern		Gesamt	
	n	%	n	%	N	%
<b>Ausgefüllter Fragebogen</b>	546	53,3	499	47,8	1045	100
<b>Im 6.LJ Blutentnahme</b>	397	52,2	348	46,7	745	71,29
<b>Differenz</b>	149	1,1	151	1,1	300	28,71

### 3.2 Untersuchungsergebnisse

#### 3.2.1 Verteilung des Outcome in der Gesamtstichprobe

Als positives Outcome wurde der Nachweis von spezifischem IgE  $\geq 0,35$  IU/ml, entsprechend ab RAST-Klasse 1 gewertet. Stark positiv wurde der Nachweis von spezifischem IgE  $\geq 3,5$  IU/ml (ab RAST-Klasse 3) gewertet. Die Prävalenz der im einzelnen getesteten Allergene stellt Tabelle 2 dar. Hierbei lässt sich feststellen, dass spezifisches IgE gegen das **Nahrungsmittelallergen Milch**  $\geq 0,35$  IU/ml am häufigsten vorhanden ist (n=206). Wird jedoch nur die Prävalenz der  $\geq 3,5$  IU/ml positiven IgE-Werte betrachtet, tritt hier spezifisches IgE gegen das **inhalative Allergen Roggen** am häufigsten auf (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Prävalenz einzelner Allergene RAST-Klasse 1 und 3, N=745 (100%)

Allergen	IgE RAST-Klasse 1		IgE RAST-Klasse 3	
	n	%	n	%
Hausstaubmilbe	68	9,1	33	4,4
Mehlstaubmilbe	64	8,6	34	4,6
Katze	60	8,1	24	3,2
Pferd	47	6,3	5	0,7
Hund	37	5,0	2	0,3
Alternaria	56	7,5	8	1,1
Erle	89	11,9	43	5,8
Birke	92	12,3	51	6,8
Haselnuss	96	12,9	3	0,4
Roggen	85	11,4	57*	7,7*
Gräser	100	13,4	15	2,0
Beifuß	59	7,9	35	4,7
Wegerich	45	6,0	17	2,3
Eiweiß	74	9,9	12	1,6
Milch	206*	27,7*	10	1,3
Erdnuss	19	2,6	5	0,7
Haselnuss	55	7,4	9	1,2
Karotte	72	9,7	17	2,3
Weizenmehl	136	18,3	28	3,8

\*häufigstes Allergen in dieser RAST-Klasse

Werden die einzelnen Allergene zu den bereits beschriebenen Allergengruppen zusammengefasst, wird erkennbar, dass die **Gruppe der Nahrungsmittelallergene** in der Gesamtstichprobe die größte Prävalenz (39,1%) bezogen auf einen IgE-Wert > 0,35 IU/ml zeigt (siehe Abbildung 10).

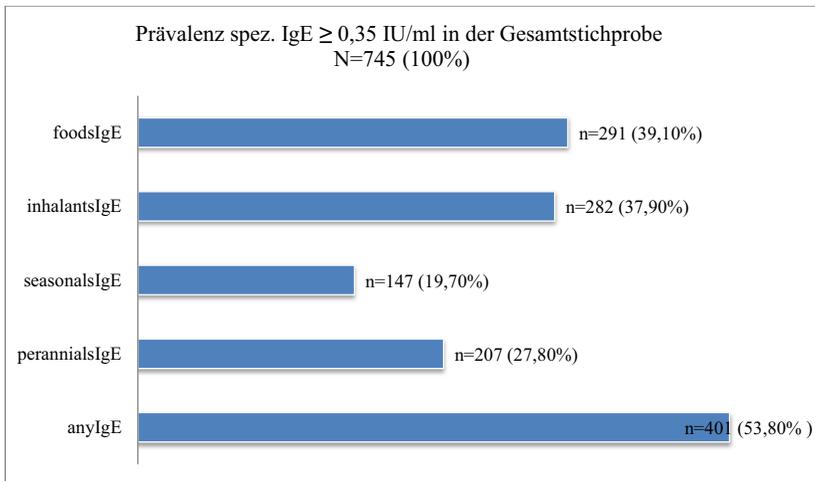


Abbildung 10: Prävalenz in Prozent von spez. IgE  $\geq 0,35$  IU/ml in der Gesamtstichprobe N=745 (100%)

Bezogen auf einen IgE-Wert  $\geq 3,5$  IU/ml stellt sich die Gruppe der **inhalativen Allergene** mit 16,1% als die größte dar (siehe Abbildung 11).

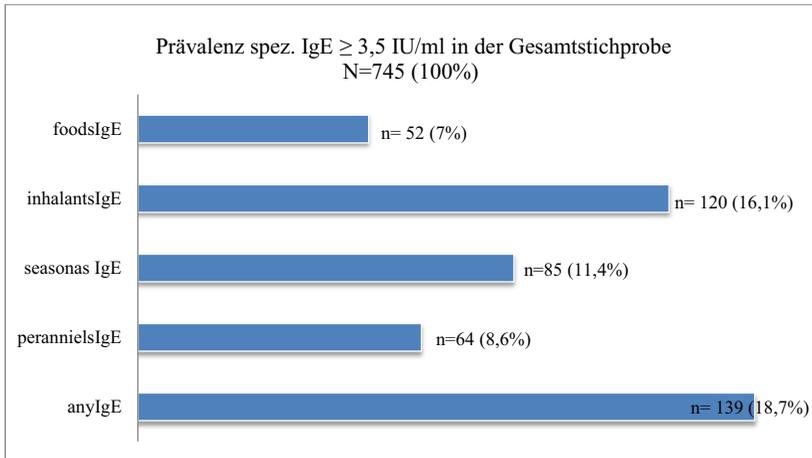


Abbildung 11: Prävalenz in Prozent von spez. IgE  $\geq 3,5$  IU/ml in der Gesamtstichprobe N=745 (100%)

Ebenfalls in Abbildung 10 und Abbildung 11 dargestellt, ist die generelle Prävalenz von spezifischem IgE (anyIgE), welche  $\geq 0,35$  IU/ml 53,8 % beträgt und sich  $\geq 3,5$  IU/ml um fast zwei Drittel auf 18,7% reduziert.

### 3.2.2 Vergleich der Kohorten in Bezug auf das Outcome

Die nachfolgenden Abbildungen (Abbildung 12 und Abbildung 13) zeigen die Verteilung des spezifischen IgEs in den beiden Studienpopulationen in Prozent. Beim Vergleich beider Studienpopulationen  $\geq 0,35$  IU/ml ergibt sich eine **Differenz von 1,2% bei der Sensibilisierung gegen mindestens ein Allergen**. Mit 4,2% weniger Sensibilisierung unter den Bauernkindern besteht in der Gruppe der **saisonalen Allergene der größte Unterschied**.

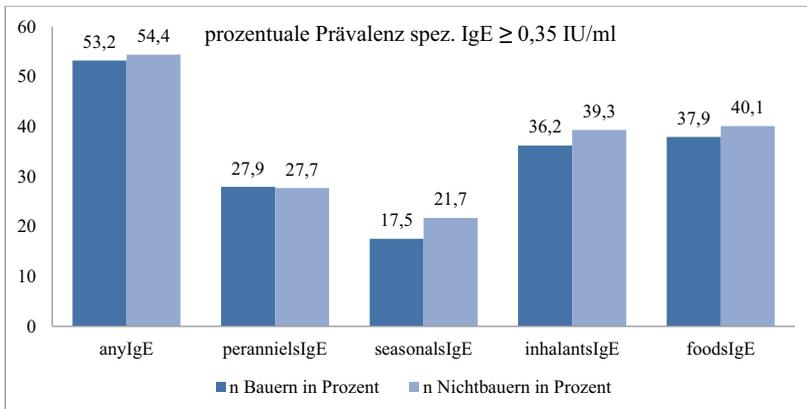


Abbildung 12: Prävalenz n in Prozent spez. IgE  $\geq 0,35$  IU/ml bei Bauern und Nichtbauern im Vergleich.

Mit **6,6% weniger Sensibilisierung unter den Bauernkindern** ergibt sich in der  $\geq 3,5$  IU/ml für die inhalativen Allergene der größte Unterschied (siehe Abbildung 13).

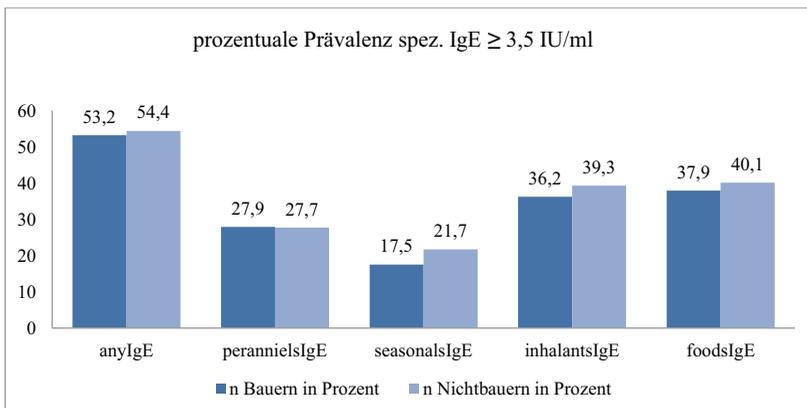


Abbildung 13: Prävalenz n in Prozent spez. IgE  $\geq 3,5$  IU/ml bei Bauern und Nichtbauern im Vergleich.

Wie in Tabelle 7 ersichtlich, ergeben sich im Vergleich der beiden Studienpopulationen bezogen auf die Allergengruppen **keine signifikanten Unterschiede** zum Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$  berechnet mittels Chi<sup>2</sup>-Test.

Tabelle 7: Spezifisches IgE bei Bauern und Nichtbauern  $p < 0,005$  signifikant

		n Nichtbauern		n Bauern		p
		positiv	negativ	positiv	negativ	
<b>anyIgE</b>	<b>RAST 1</b>	216	181	185	163	0,733
	<b>RAST 3</b>	83	314	56	292	0,092
<b>perannielsIgE</b>	<b>RAST 1</b>	110	287	97	251	0,96
	<b>RAST 3</b>	35	362	29	319	0,815
<b>seasonalsIgE</b>	<b>RAST 1</b>	86	311	61	287	0,157
	<b>RAST 3</b>	52	345	33	315	0,121
<b>inhalantsIgE</b>	<b>RAST 1</b>	156	241	126	222	0,386
	<b>RAST 3</b>	71	326	49	299	0,159
<b>foodsIgE</b>	<b>RAST 1</b>	159	238	132	216	0,554
	<b>RAST 3</b>	31	366	21	327	0,343

### 3.2.3 Vergleich der Studienpopulationen bezogen auf Exposition

Signifikante Unterschiede zwischen Bauern- und Nichtbauernkindern ergeben sich bei der Frage „**Mutter jemals allergische Beschwerden während des Stillens**“ ( $p \leq 0,022$ ).

Weitere Unterschiede zwischen Bauern- und Nichtbauernkindern ergeben sich beim Konsum von Milchzubereitungen. **Hochsignifikant ist der Unterschied der beiden Kohorten beim Konsum von Kuhmilch direkt vom Bauernhof** ( $p \leq 0,001$ ), sowohl mit, als auch ohne Abkochen. Der Signifikanzwert bezüglich des Konsums von Vorzugsmilch ist bei einer derart niedrigen Fallzahl ( $n=1$ ) allerdings nicht aussagekräftig. Bei dem Konsum von Ultra-Hoch-Temperatur (UHT) Milch, also bei sehr hohen Temperaturen erhitzter Milch und Haltbarmilch (H-Milch), sowie von

pasteurisierter Frischmilch ist ebenfalls ein hochsignifikanter Unterschied zwischen Bauern- und Nichtbauernkindern festzustellen ( $p \leq 0,001$ ).

Mit einem p-Wert von 0,07 nach dem Exakten Test nach Fisher (Fallzahl  $n < 5$ ) sind die Unterschiede zwischen Bauern- und Nichtbauernkindern **bezogen auf den Aufenthalt der Mutter im Stall bei vorliegendem Signifikanzniveau nicht signifikant**. Die Fallzahlen fallen extrem klein aus, auch der p-Wert von 0,018 bei der Exposition „Mutter mindestens 6 d/w im Stall im 7.-12. LM der Mutter“ ist bei zu niedriger Fallzahl nicht bewertbar.

Im Gegenzug dazu bestehen allerdings **hochsignifikante Unterschiede zwischen Bauern- und Nichtbauernkindern bezogen auf den Aufenthalt des Kindes im Stall sowie Kontakt des Kindes zu Heu**.

Auch die Exposition „**Rauchen der Mutter**“ zeigt einen **hochsignifikanten Unterschied** zwischen Bauern- und Nichtbauernkindern.

Die signifikanten Werte sind in Tabelle 8 dargestellt. Eine vollständige Auflistung der Daten befindet sich im Anhang.

Tabelle 8: Vergleich der Studienpopulationen bezogen auf Exposition mit Signifikanzniveau p

Expositionen im 1. LJ	n Nicht Bauern		n Bauern		N Gesamt	p	%
	ja	nein	ja	nein			
<b>Mutter jemals allergische Beschwerden</b>	56	310	31	295	692	92,89	<b>0,022</b>
<b>Kuhmilch vom BH getrunken Ohne Abkochen</b>	19	378	98	250	745	100,00	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Kuhmilch vom BH getrunken mit Abkochen</b>	29	368	158	190	745	100,00	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Pasteurisierte Frischmilch getrunken</b>	134	262	50	298	744	99,87	<b>&lt; 0,001</b>
<b>UHT Milch/H-Milch getrunken</b>	104	293	35	313	745	100,00	<b>&lt;0,001</b>
<b>Niemals Kuhmilch direkt vom BH getrunken</b>	350	47	147	200	744	99,87	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Mutter war im Stall weniger als 6 Tage pro Woche (d/w) (ja) oder mehr (nein) (im 7.-12. LM Kind)</b>	1	5	189	108	303	40,67	<b>0,029*</b>
<b>Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind)</b>	0	6	125	99	230	30,87	<b>0,008*</b>
<b>Kind war mindestens 1 d/w im Stall</b>	7	390	260	88	745	100,00	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kind hat regelmäßig Kontakt zu Heu</b>	21	375	91	256	743	99,73	<b>&lt;0,001</b>
<b>Mutter hat seit letztem Besuch geraucht</b>	65	332	22	326	745	100,00	<b>&lt;0,001</b>

### 3.2.4 Exposition und Outcome der Allergengruppen

Die folgenden Tabellen (Tabelle 9 bis Tabelle 11) stellen die signifikanten Zusammenhänge bezüglich der Expositionen im 1. Lebensjahr und des Vorhandenseins von IgE dar. Alle weiteren Testergebnisse sind im Anhang zu finden.

#### Ergebnisse der Allergengruppe anyIgE in RAST-Klasse 1 und 3

Bei der Betrachtung des Vorhandenseins der Exposition und das darauf bezogene Outcome in Form von anyIgE  $\geq 0,35$  IU/ml, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Bauern- und Nichtbauernmüttern. Deutlich wird der Effekt des Aufenthalts der Mutter im Stall, bezieht man sich auf einen Outcome von anyIgE  $\geq 3,5$  International Units IU/ml. **Die Tatsache, ob ein Aufenthalt der Mutter im Stall im 3.-4. LM des Kindes vorlag, hatte einen signifikanten Effekt auf das Outcome ( $p=0,013$ )** (siehe Tabelle 9), mit einem RR von 2,757 (95% KI: 1,14-6,68).

Tabelle 9: Signifikante Zusammenhänge bezüglich Expositionen im 1.LJ und anyIgE-Verteilung  $\geq 3,5$  IU/ml in der Gesamtpopulation N=745

Exposition in 1.LJ		anyIgE RAST 3				p
		ja	nein	N	%	
<b>Mutter war im Stall (im 3.-4. LM Kind)</b>	<b>Ja</b>	50	222	348	46,7	<b>0,013</b>
	<b>nein</b>	5	71			

### Ergebnisse der Allergengruppe seasonalsIgE Rast-Klasse 1 und 3

Sowohl bei vorhandenem  $\text{IgE} \geq 0,35 \text{ IU/ml}$ , als auch bei vorhandenem  $\text{IgE} \geq 3,5 \text{ IU/ml}$ , steht die Exposition „**Mutter jemals allergische Beschwerden während des Stillens**“ **in signifikanten Zusammenhang mit dem Outcome seasonalsIgE** (siehe Tabelle 10 und Tabelle 11). Bei  $\text{IgE} \geq 0,035 \text{ IU/ml}$  ergibt sich ein RR von 1,552 (95% KI: 1,071-2,248), bei  $\text{IgE} \geq 3,5 \text{ IU/ml}$  ein RR von 1,937 (95% KI: 1,035-3,494).

Auch hier lässt sich der Effekt der Antibiotikaaufnahme der Mutter während des Stillens beschreiben, bei jedoch extrem kleiner Fallzahl (siehe Tabelle 10,  $p=0,036$ ). Das RR beträgt hier 0,5 (95% KI: 0,226-1,107).

Bei einem cut-off von  $\text{seasonalsIgE} \geq 3,5 \text{ IU/ml}$  ergibt sich beim **Aufenthalt des Kindes mehr als 3 Tage die Woche im Stall** ein signifikanter Zusammenhang mit  $p=0,015$  (siehe Tabelle 11). Das RR für diese Exposition beträgt 2,85 (95% KI: 1,107-7,339).

Die Exposition „**Rauchen der Mutter**“ steht in signifikantem Zusammenhang mit der Sensibilisierung  $\geq 0,35 \text{ IU/ml}$  (siehe Tabelle 10). Das RR einer Sensibilisierung gegenüber saisonalen Allergenen, wenn die Mutter rauchte, lag bei 1,549 (95% KI: 1,073-2,239).

Tabelle 10: Signifikante Zusammenhänge bezüglich Expositionen im 1.LJ und seasonalsIgE-Verteilung  $\geq 0,35$  IU/ml in der Gesamtpopulation N=745

Exposition in 1.LJ		seasonalsIgE RAST1				p
		ja	nein	N	%	
<b>Mutter jemals allergische Beschwerden</b>	<b>ja</b>	25	62	692	92,9	<b>0,025</b>
	<b>nein</b>	112	493			
<b>Während AB weitergestellt</b>	<b>ja</b>	10	57	75	10,1	<b>0,036*</b>
	<b>nein</b>	4	4			
<b>Mutter hat seit letztem Besuch geraucht</b>	<b>ja</b>	25	62	745	100	<b>0,025</b>
	<b>nein</b>	122	536			

Tabelle 11: Signifikante Zusammenhänge bezüglich Expositionen im 1.LJ und seasonalsIgE-Verteilung  $\geq 3,5$  IU/ml in der Gesamtpopulation N=745

Exposition in 1.LJ		seasonalsIgE RAST3				p
		ja	nein	N	%	
<b>Mutter jemals allergische Beschwerden</b>	<b>Ja</b>	16	71	692	92,9	<b>0,029</b>
	<b>nein</b>	63	542			
<b>Das Kind war mindestens 3 d/w im Stall</b>	<b>ja</b>	21	147	282	37,9	<b>0,021</b>
	<b>nein</b>	5	109			

### Ergebnisse der Allergengruppe inhalantsIgE Rast-Klasse 1 und 3

Ein signifikanter Zusammenhang zeigt sich bei der Sensibilisierung gegenüber inhalantsIgE  $\geq 0,35$  IU/ml wiederum bei der Exposition „Während Antibiotikaeinnahme weitergestellt“. Wie ersichtlich, ist auch hier die Fallzahl extrem niedrig (siehe Tabelle 12). Es ergab sich ein RR von 0,398 (95% KI: 0,231-0,685).

Die Sensibilisierung gegen inhalantsIgE  $\geq 3,5$  IU/ml stand im signifikanten Zusammenhang mit der Exposition „**Mutter jemals im Stall gewesen, im 3.-4. LM des Kindes**“ (siehe Tabelle 13). Bei dieser Exposition betrug das RR für eine Sensibilisierung gegenüber inhalativen Allergenen 2,403 (95% KI: 0,986-5,854).

Tabelle 12: Signifikante Zusammenhänge bezüglich Expositionen im 1.LJ und inhalantsIgE-Verteilung  $\geq 0,35$  IU/ml in der Gesamtpopulation N=745

Exposition in 1.LJ		inhalantsIgE RAST 1				p
		ja	nein	N	%	
<b>Während AB weitergestellt</b>	<b>ja</b>	20	47	75	10,1	<b>0,018*</b>
	<b>nein</b>	6	2			

Tabelle 13: Signifikante Zusammenhänge bezüglich Expositionen im 1.LJ und inhalantsIgE-Verteilung  $\geq 3,5$  IU/ml in der Gesamtpopulation N=745

Exposition in 1.LJ		InhalantsIgE RAST 3				p
		ja	nein	N	%	
<b>Mutter war im Stall (im 3.-4. LM Kind)</b>	<b>Ja</b>	43	229	348	46,7	<b>0,039</b>
	<b>nein</b>	5	71			

Ergebnisse der Allergengruppe perannielsIgE Rast-Klasse 1 und 3

Signifikante Zusammenhänge ergaben sich zwischen der Sensibilisierung gegenüber ganzjährigen Allergenen  $\geq 0,35$  IU/ml und der Exposition „**Mutter jemals in Scheune gewesen**“ in **sämtlichen Lebensmonaten der Kindes** (siehe .

Tabelle 14). Dabei lag das Risiko für eine Sensibilisierung gegenüber ganzjährigen Allergenen, war die Mutter im 3-4. LM des Kindes in der Scheune gewesen, bei 1,438 (95% KI: 1,005-2,031). War sie im 6.-7. LM in der Scheune gewesen, reduzierte das RR sich auf 1,508 (95% KI: 1,025-2,221). War sie im 7.-12 LM in der Scheune gewesen, lag es bei 1,487 (95% KI: 0,987-2,24).

Tabelle 14: Signifikante Zusammenhänge bezüglich Expositionen im 1.LJ und perannielsIgE-Verteilung  $\geq 0,35$  IU/ml in der Gesamtpopulation N=745

Exposition in 1.LJ		perannielsIgE RAST1				p
		ja	nein	N	%	
<b>Mutter war jemals in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind)</b>	<b>ja</b>	60	125	348	<b>0,043</b>	
	<b>nein</b>	37	126			
<b>Mutter war jemals in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind)</b>	<b>ja</b>	70	150	348	<b>0,031</b>	
	<b>nein</b>	27	101			
<b>Mutter war jemals in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind)</b>	<b>Ja</b>	74	164	348	<b>0,049</b>	
	<b>nein</b>	23	87			

Ergebnisse der Allergengruppe foodsIgE Rast-Klasse 1 und 3

Zusammenhänge mit der Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittelallergenen ergaben sich bei messbarem IgE  $\geq 0,35$  IU/ml und der Exposition „**Mutter mehr als 6 Tage pro Woche im Stall gewesen im 3-4. LM des Kindes**“. Diese Exposition ergab einen signifikanten Zusammenhang mit der Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittelallergenen (siehe Tabelle 15). Die Exposition erhöhte das Risiko einer vorhandenen Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittelallergenen auf 1,419 (95% KI: 1,005 - 2,005). Wurde das **Kind häufiger als drei Tage die Woche gemeinsam mit anderen Kindern betreut**, zeigte sich ein niedrigeres Risiko gegenüber dem Vorhandensein von foodsIgE (RR= 0,553; 95% KI: 0,302 – 1,1013).

Bei der Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmitteln  $\geq 3,5$  IU/ml ergab sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem **Aufenthalt der Mutter im Stall im 7.-12. LM** des Kindes, bei jedoch wiederum sehr geringer Fallzahl (siehe Tabelle 16) (RR= 3,865; 95% KI: 0,889- 16,820).

Tabelle 15: Signifikante Zusammenhänge bezüglich Expositionen im 1.LJ und foodsIgE-Verteilung  $\geq 0,35$  IU/ml in der Gesamtpopulation N=745

Exposition in 1.LJ		foodsIgE RAST1				p
		ja	nein	N	%	
<b>Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 3.-4. LM Kind)</b>	ja	65	91	265	35,6	<b>0,041</b>
	nein	32	77			
<b>Kind wird mehr als 3 d/w mit andere Kindern betreut</b>	ja	9	24	104	14	<b>0,034</b>
	nein	35	36			

Tabelle 16: Signifikante Zusammenhänge bezüglich Expositionen im 1.LJ und foodsIgE-Verteilung  $\geq 3,5$  IU/ml in der Gesamtpopulation N=745

Exposition in 1.LJ		foodsIgE RAST3			p
		ja	nein	N	
<b>Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 7.-12. LM Kind)</b>	<b>ja</b>	13	177	303	<b>0,049</b>
	<b>nein</b>	2	111		

## 4 Diskussion

In Rahmen der multizentrischen, prospektiven Geburtskohortestudie PASTURE wurde über einen Zeitraum von mehreren Jahren eine Längsschnittstudien durchgeführt, mit dem Ziel über die Erfassung von Expositionen einer Geburtskohorte mittels Fragebogen neue Erkenntnisse zur Prävention von Sensibilisierung gegenüber Allergenen zu gewinnen. Sensibilisierung wurde dabei über die Messung von spezifischem IgE gegen bestimmte Allergene in Blutproben getestet, wobei die Abnahme der Blutproben zu verschiedenen Zeitpunkten wiederholt wurde. Die in dieser Arbeit ausgewerteten IgE-Werte wurden im 6. Lebensjahr der Studienkinder erhoben. Die Gesamtpopulation setzte sich aus einer Bauern- und einer Nichtbauernkohorte zusammen. Expositionen aus dem ersten Lebensjahr, welche Einfluss auf die Entwicklung einer Atopie haben könnten, wurden mittels Fragebogen erfasst. In dieser Arbeit wurden Daten über die Prävalenz von Atopie erhoben und mögliche Assoziationen zu Bauerhofexpositionen getestet.

Dabei zeigte sich für die Atopieprävalenz, dass im 6. LJ ein erheblicher Anteil der Kinder sensibilisiert ist, was deutlich macht, dass Atopie und Allergien weiterhin von großer Bedeutung für das Gesundheitssystem sind. **Die Prävalenz der Sensibilisierung der Gesamtpopulation** gegen mindestens ein Allergen lag in der RAST-Klasse 1 bei 53,8% (n=401) bei N= 746. Bei einem cut-off von 3,5 IU/ml betrug die Prävalenz der Sensibilisierung in der Gesamtpopulation gegenüber mindestens einem Allergen 18,7 % (n=139).

Im Alter von 4,5 Jahren war die Gesamtpopulation der PASTURE-Studie bei einem cut-off von 0,35 IU/ml spezifischem IgE zu 56,1% (N=402) gegenüber mindestens einem Allergen sensibilisiert bei N=717 (Kubina 2014; Hintze 2013). Da die Zusammensetzung beider Studienkollektive unterschiedlich war, sind vergleichende Aussagen nur bedingt möglich. Hierzu müsste eine exakte Bestimmung und Auswahl der Kinder vorliegen, die an beiden Testungen teilgenommen haben. Dies war nicht Ziel der vorliegenden Arbeit. So ist anzunehmen, dass Eltern von Kindern, welche um die Sensibilisierung ihrer Kinder wussten, eher der Blutentnahme im 4,5. LJ zustimmten, als solche, deren Kinder bisher nicht sensibilisiert waren. Dies könnte zu einer höheren Atopieprävalenz bei 4,5 Jahren geführt haben. Zu der letzten geplanten Blutentnahme

könnten wiederum alle Eltern eher zugestimmt haben, als zu der Blutentnahme im 4,5. LJ, unter anderem weil die Kinder schon älter waren. Dies könnte sich dann wiederum in einer leicht niedrigeren Prävalenz niederschlagen. Trotz allem lässt sich schlussfolgern, dass die Prävalenz der Sensibilisierung gegenüber mindestens einem Allergen keine wesentliche Änderung zwischen dem 4,5. LJ und 6. LJ erfahren zu haben scheint. Auch bei einem cut-off von 3,5 IU/ml spezifisches IgE, lassen sich keine wesentlichen Änderungen zu den Daten aus dem 4,5.LJ feststellen (17,2%, n=123) (Hintze 2013; Kubina 2014).

Deppner et al. beschrieben 2013 die Atopieprävalenz in der PASTURE-Studie für die RAST-Klasse 3 im 1. LJ von 3%, im Nabelschnurblut. Direkt nach Geburt war kein spezifisches IgE  $\geq 3,5$  IU/ml nachweisbar. Für Werte größer oder gleich 0,2 IU/ml bestand jedoch bei der Geburt ein Anteil an 21%. Innerhalb des ersten Lebensjahres lag die Inzidenz für das Auftreten mindestens einer Sensibilisierung  $\geq 0,2$  IU/ml bei 34,3%. Bei 11% der Kinder kam es jedoch nur zu einer transienten Sensibilisierung, wodurch der Anteil der sensibilisierten Kinder am Ende des ersten Lebensjahres bei 44% lag (Depner et al. 2013). Bei Betrachtung dieser fluktuierende Prävalenz innerhalb des ersten Lebensjahres, verglichen mit der recht stabilen Prävalenz drei Jahre später, liegt nahe, dass eine Determinierung des Immunsystems innerhalb der ersten 3. Lebensjahres am wahrscheinlichsten ist (Depner et al. 2013).

In der KiGGs wurde die 12 Monatsprävalenz der Sensibilisierung gegen mindestens ein Allergen nach Altersgruppen bestimmt. Hier zeigt sich eine zunehmende Prävalenz, die im Alter von 17 Jahren bei 46,6% (95% KI: 44,9–48,3%) lag. In der Altersgruppe der 3-6 jährigen lag die Prävalenz bei 29,7% (95%-KI: 28,0–31,6) (Langen 2012).

Beide Studien belegen, dass der Anteil an sensibilisierten Kindern in Deutschland bzw. Nord/Mitteuropa bis zum Alter von 6 Jahren nicht unerheblich ist und bis zu diesem Alter ein Großteil der Sensibilisierungen bereits stattgefunden hat.

Diese hohe Atopieprävalenz deutet darauf hin, dass Atopie und Allergie weiterhin ein flächendeckendes Gesundheitsproblem darstellen. Die hier geprüfte Sensibilisierung lässt zwar keinen direkten Schluss auf Symptomatik und damit auf eine tatsächliche Allergie zu, allerdings zeigen aktuelle Ergebnisse aus der KiGGs-Studie des Robert-Koch-Instituts, dass auch bei niedrigsten IgE Spiegel der RAST-Klasse 1 und 2 die Prävalenz für allergische Rhinokonjunktivitis signifikant höher war als bei

Nichtsensibilisierten. Auch die Prävalenz von anderen atopischen Erkrankungen wurde durch eine vorliegende Sensibilisierung gegen mindestens ein Allergen erhöht. Je nach Allergentyp erhöhten Sensibilisierungen die Prävalenz für Heuschnupfen dabei in unterschiedlichem Ausmaß: Sensibilisierung gegenüber Aspergillen oder Hausstaubmilben vervierfachten die Prävalenz, Sensibilisierung gegenüber der in der Studie getesteten Lebensmittel versechsfachte sie, bei einer Sensibilisierung gegenüber Tierepithelien wurde eine Verachtfachung festgestellt und bei Pollensensibilisierung eine Verfünfzehnfachung (Langen 2012). Somit kann über die Bestimmung der Sensibilisierung indirekt auch auf die Prävalenz von Allergien geschlossen werden (Langen 2012; Simpson et al. 2015).

Die Allergengruppe mit der größten Atopieprävalenz an spezifischem IgE in der Gesamtpopulation bei einem cut-off von  $\geq 0,35$  IU/ml waren die Nahrungsmittelallergene (39,1%). Bei der Betrachtung der einzelnen Allergene mit diesem cut-off, war eine Sensibilisierung gegen das Milchallergen am häufigsten (27,7%), gefolgt von der Sensibilisierung gegenüber dem Weizenmehlallergen (18,3%).

Eine Sensibilisierung gegen inhalativen Allergene stellte bei einem cut-off von 3,5 IU/ml spezifisches IgE den größten Anteil (16,1%) innerhalb der Allergenuntergruppen. Hierbei ist jedoch auch zu beachten, dass die inhalativen Allergene den größten Anteil der getesteten Allergene ausmachen. Diese Allergengruppe fasst, wie bereits beschrieben, die ganzjährigen und saisonalen inhalativen Allergene zusammen. Unter der Sensibilisierungsrate gegen inhalative Allergene hatte die der saisonale Allergene mit einer Sensibilisierungsrate von 11,6% einen höheren Anteil als die Sensibilisierungsrate gegen ganzjährige Allergene. Bei diesem cut-off Wert war am häufigsten eine Sensibilisierung gegenüber dem ganzjährigen inhalativen Allergen Roggen zu finden.

Beachtet man die einzelnen Allergengruppen, war waren die höchsten Sensibilisierungsraten in dieser Arbeit in der RAST-Klasse 1 für Nahrungsmittelallergene, in der RAST-Klasse 3, für inhalative Allergene festzustellen. Dies entspricht den Ergebnissen der 4,5-Jahres IgEs (Kubina 2014; Hintze 2013).

Es kann somit kein signifikanter Unterschied in dem Sensibilisierungsmustern zwischen dem Messzeitpunkt 4,5 und 6 Jahren festgestellt werden. Zu erkennen ist jedoch insbesondere in der RAST-Klasse 3, welche vermehrt mit tatsächlicher klinischer Ausprägung einer Allergie in Zusammenhang gebracht wird (Simpson et al. 2005), dass

Bauernkinder weniger häufig sensibilisiert sind, auch wenn diese Beobachtung nicht signifikant ist. Dies könnte jedoch der geringen Größe der Studienpopulation geschuldet sein.

Mit 4,5 Jahren zeigte die Gruppe der Bauernkinder hingegen in der RAST-Klasse größer gleich 1 signifikant häufiger eine Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittelallergenen. Dabei waren die Bauernkindern signifikant häufiger gegenüber dem Milch-Allergen sensibilisiert (Hintze 2013; Kubina 2014). Auch bei Untersuchungen des Nabelschnurblutes war die Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittelallergenen unter Kindern der Bauerpopulation signifikant höher (Ege et al. 2008). Bei den 6-Jahres IgEs bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen Bauern- und Nichtbauernkindern bezüglich der Sensibilisierung gegenüber einzelnen Allergenen oder Allergengruppen. Zahlenmäßig sind, unabhängig der RAST-Klasse, sogar weniger Bauernkinder als Nichtbauernkinder gegenüber Nahrungsmittelallergenen sensibilisiert. Mit 61,5% (Kubina 2014; Hintze 2013) lag die Prävalenz, an insgesamt gegenüber Nahrungsmittelallergenen sensibilisierten Kindern mit 4,5 Jahren sehr deutlich über der Sensibilisierungsrate von 39.1 % gegenüber Nahrungsmittelallergenen sensibilisierten Kindern im Alter von 6 Jahren. Grund hierfür könnte ein Prävalenzunterschied durch Attrition-bias der 4,5-Jahres IgEs sein wie im Weiteren noch diskutiert wird.

Studien, die in letzter Zeit durchgeführt wurden, versuchten den Bauernhof-Effekt in Hinsicht auf spezifische bäuerliche Expositionen zu charakterisieren. Kontakt mit dem Tierbestand des Bauernhofe sowie der Kontakt mit Tierfutter wie Heu, Stroh, Getreide und Silage scheinen maßgebliche Komponenten des Bauernhof-Effekts zu sein (Mutius und Vercelli 2010)

Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher getestet, ob Bauern- und Nichtbauernmütter, sowie Bauern- und Nichtbauernkinder sich in den sogenannten **bauernhoftypischen Expositionen wie Stall- und Scheunenaufenthalt** signifikant unterschieden. Zudem wurden der **Kontakt der Kinder zu Heu**, ihre Anwesenheit bei der Heuernte und ihr **Aufenthalt im Stall nach der Fütterung** den bauernhoftypischen Expositionen in Bezug zur Atopieprävalenz, untersucht. Mütter der Bauernkohorte waren im 7.-12. LM erwartungsgemäß signifikant häufiger mehr als sechs Tage pro Woche im Stall ( $p=$

0,029) und hielten sich, zumindest im 7.-12. LM des Kindes, signifikant häufiger, mindestens vier Tage pro Woche, in einer Scheune auf ( $p=0,008$ ). Im 3. und 4. LM des Kindes, sowie im 5. und 6. LM des Kindes ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Bauern- und Nichtbauernmüttern bezüglich des Aufenthalts im Stall oder in der Scheune. Zu beachten bleiben hierbei die extrem niedrigen Fallzahlen, da die Fragen zum Stallaufenthalt von den Müttern der Nichtbauernkinder zu einem Großteil nicht beantwortet worden sind. Dem Bauernstatus entsprechend waren Bauernkinder hochsignifikant häufiger, mindestens einen Tage pro Woche, im Stall und hatten auch hochsignifikant häufiger Kontakt zu Heu. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass nicht alle abgefragten bauernhoftypische Expositionen signifikant häufiger bei Studienteilnehmern mit Bauernstatus vorkamen. Dies könnte einen Teil der Erklärung dazu bieten, warum in dieser Arbeit die Unterschiede zwischen Bauern- und Nichtbauernkinder bezüglich der Sensibilisierung gegenüber den verschiedenen Allergenen nicht signifikant sind.

In der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich, dass der Aufenthalt der Mutter im Stall im 3.-4. LM das Risiko der Sensibilisierung gegenüber inhalativen Allergenen und die gesamte IgE Entwicklung (AnyIgE) in der RAST-Klasse  $\geq 3$  erhöht. Der Aufenthalt der Mutter im Stall im 7.-12. LM des Kindes steht in signifikanten Zusammenhang mit der Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittelallergenen, jedoch ist hier das RR mit 3,865 und KI von 0,083-16,82 nicht eindeutig. Dieser Zusammenhang ist wahrscheinlich der geringen Fallzahl geschuldet zumindest ist aber ein Trend abzulesen. Ein Aufenthalt der Mutter in der Scheune im gesamten 1. LJ führt laut den Ergebnissen dieser Arbeit zu einer Sensibilisierung gegenüber ganzjährigen Allergenen in der RAST-Klasse  $\geq 1$ , jedoch nicht in der RAST-Klasse  $\geq 3$ . Dieser Effekt war am deutlichsten, hielt sich die Mutter im 5. und 6. LM des Kindes in einer Scheune auf (RR1,508; 95% KI 1,025-2,221). War das Kind selber im 1. LJ regelmäßig mehr als drei Tage die Woche im Stall, zeigte sich das Risiko einer Sensibilisierung gegen saisonale Allergene in der RAST-Klasse 3 erhöht.

Auch hier ist anzumerken, dass die Fallzahlen zu gering waren, um valide Aussagen treffen zu können. Hingehen basiert die Risikoerhöhung für Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittel auf robusten Daten. Erklärungsansätze sind in der Literatur dazu nicht zu finden, denkbar wäre aber, dass sich diese Allergene auch im Stallumfeld finden lassen und bei suszeptiblen Kindern zu frühen Manifestationen führen können. Sicher

ist zumindest, dass Nahrungsmittelallergien auf anderen ätiologischen Pfaden und Pathomechanismen beruhen, als inhalativ bedingte Allergien und vom Bauernhofeffekt nicht abgedeckt werden (Campbell et al. 2015b).

Mit 4,5 Jahren konnte bei den Kindern ein Schutzeffekt gegenüber inhalativen und ganzjährigen Allergenen durch Kontakt der Mutter mit Heu, Silage und engem Tierkontakt während der Schwangerschaft gezeigt werden (Kubina 2014). Im Nabelschnurblut gemessenes, spezifisches IgE deutete schon postnatal auf ein verringertes Risiko einer Sensibilisierung gegen saisonale Allergene hin, hatte sich die Mutter während der Schwangerschaft in Tierställen aufgehalten. Dieser Effekt wurde durch mütterlichen Kontakt mit Heu noch verstärkt (Ege et al. 2008). Hintze fand 2013 dagegen bei diesen Kindern im Alter von 4,5 Jahren, ein erhöhtes Risiko für eine Sensibilisierung gegen saisonale Allergene bei Kontakt zu Heu oder ihrer Anwesenheit während der Heuernte im ersten Lebensjahr. Auch die Anwesenheit bei der Tierfütterung im Stall erhöhte das Risiko für eine Sensibilisierung gegenüber saisonalen Allergenen, wogegen Stallkontakte zu weniger Sensibilisierung gegenüber ganzjährigen Allergenen führten (Hintze 2013).

In der ISAAC-Studie Phase 3 stelle sich der Kontakt zu Bauernhöfen in nicht westlichen Ländern ebenfalls als Risikofaktor für allergische Erkrankungen und Atopie dar. In westlichen Ländern ließ sich kein Zusammenhang von Bauernstatus und allergischen Erkrankungen oder Atopie feststellen (Brunekreef et al. 2012). Die bereits in der Einleitung vorgestellten europäischen Bauernhofstudien konnten hingegen den Bauernhofeffekt bestätigen (siehe 1.4.3). Hier zeigten sich Effekte vor allem im Zusammenhang mit Stallaufenthalten (Illi et al. 2012; Riedler et al. 2001a; Wlasiuk und Vercelli 2012).

In der GABRIELA-Studie konnte durch die Befragung von Eltern und durch Blutentnahme von durchschnittlich achtjährigen Kindern ein Schutzeffekt durch das Aufwachsen auf traditionellen alpinen Bauernhöfen im Vergleich mit Nichtbauernkindern für atopische Sensibilisierung festgestellt werden (aOR, 0.54; 95% KI, 0.48-0.61;  $p < .001$ ). Bei genauer Stratifizierung der schützenden Faktoren wurden diese auf den Kontakt der Mutter mit Stroh und Kühen, sowie auf den Konsum von ungekochter Bauernhofmilch reduziert (Illi et al. 2012).

Bereits in einer Querschnittstudie unter Bauernkindern aus Österreich, der Schweiz und Deutschland von Riedler et al. aus dem Jahr 2001 wurde festgestellt, dass der regelmäßige Aufenthalt des Kindes im Stall, bis zum Alter von fünf Jahren, im Vergleich mit anderen abgefragten Expositionen zur geringsten Frequenz an Atopie geführt hatte (Riedler et al. 2001b). Im Rahmen der PARSIFAL-Studie stellten sich ebenfalls regelmäßiger Stallbesuch, sowie Schweine- und Geflügelhaltung als protektiv für atopische Sensibilisierung heraus. Das gemessene Endotoxinlevel war invers mit atopischer Sensibilisierung assoziiert. Fütterung von losem Heu war auch hier mit mehr atopischer Sensibilisierung assoziiert (Ege et al. 2007). Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen aus dieser Arbeit, bei der Kinder, deren Mütter sich regelmäßig in einer Scheune aufhielten, in welchen normalerweise Heu gelagert wird, vermehrt gegen ganzjährige Allergene sensibilisiert waren. Ebenso passen diese Ergebnisse mit den oben beschriebenen Ergebnissen der Arbeit von Hintze (2014) zusammen.

Bereits in der ALEX-Studie konnte nachgewiesen werden, dass Matratzenstäube in Betten von Bauernhofkindern höhere Endotoxinlevel aufweisen, als solche, die bei Nichtbauernhofkindern gesammelt wurden. Endotoxine sind Bakterienwandbestandteile von gramnegativen Bakterien (Westphal et al. 1961). Diese kommen vermehrt in Ställen mit Tierbestand von und werden von den Ställen in die Wohn- und Schlafbereiche eingebracht. Daher wurde sie als Surrogatmarker für den Bauernhofeffekt in Betracht gezogen (Mutius 2010). Die Rolle von Endotoxinen untersuchten unter anderem Smit et al. (2010). Sie stellten dabei fest, dass die Exposition von Endotoxinen ein Risikofaktor für Giemen und Asthma bei nicht-atopischen Phänotyp war, für atopische Sensibilisierung aber protektiv wirkte (Smit et al. 2010). 2015 veröffentlichten Schuijs et al. eine Studie, die im Tierversuch nachwies, dass die low-Dose Exposition von Endotoxinen, über ein Nasenspray appliziert, bei Mäusen dazu führte, dass diese vor der Entwicklung eines durch Hausstaubmilben induzierten Asthma geschützt wurden. Dies geschah, in dem das angeborene Immunsystem durch die Endotoxinexposition weniger stark auf die Inhalation von Hausstaubmilbenallergen reagierte. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass das Enzym A20 eine wichtige Rolle in der durch Endotoxine verursachten Toleranz spielt. Mäuse, welchen das Gen für das Enzym A20 in Lungenepithelzellen fehlte, waren nicht durch Endotoxine vor einer Reaktion auf Hausstaubmilbenallergen geschützt. Den gleichen Effekt konnte die Gruppe auch an

menschlichen Bronchialzellen nachweisen. Zudem fanden sie bei Studienteilnehmern der GABRIELA-Studie, bei Teilnehmern mit Veränderungen in dem Bereich der Gene für A20, eine bis zu 5-mal höhere Wahrscheinlichkeit, Asthma zu entwickeln (Kaiser 2015; Schuijs et al. 2015).

Es gibt also hinreichend Belege für einen protektiven Effekt von Stallaufenthalt der Mutter und des Kindes, sowie Tierkontakt (Mutius und Vercelli 2010; Wlasiuk und Vercelli 2012; Campbell et al. 2015a; Braun-Fahrlander 2013; Lluís und Schaub 2012).

Dennoch konnten die Ergebnisse dieser Arbeit diese Zusammenhänge zwischen den bauernhoftypischen Expositionen wie Stallaufenthalt der Mutter und des Kindes und Atopie nicht bestätigen.

Es ist in diesem Zusammenhang dringend zu beachten, dass die Landwirtschaft, wie auch die Tierhaltung sich in den letzten Jahren auf Grund neuer, einheitlich geltender Bestimmungen zur Tierhaltung und Stallausstattung auch auf den ursprünglichen Bauernhöfen geändert hat. Eventuell schützende Effekte auf Grund von Endotoxinen können auf Grund neuer Belüftungsvorschriften in den Ställen wegfallen.

Die Landwirtschaft verändert sich auch in den ursprünglichen traditionellen Bauernhöfen. Zum einen werden traditionell wirtschaftende Bauernhöfe immer weniger, da sie mittlerweile zu klein sind um wirtschaftlich zu bestehen und entweder ihre Höfe schließen müssen oder ihren Betrieb verändern und vergrößern müssen (Hantos 2015). Studienergebnisse, die noch für Kinder galten, welche Ende der neunziger Jahre auf Bauernhöfen aufwuchsen, müssen daher nicht unbedingt für Kinder, welche Anfang des neuen Jahrhunderts geboren wurden, gelten.

Zudem existieren nur wenige Studien, welche die Auswirkungen des Bauernhofeffekts auf Sensibilisierung gegenüber einzelner spezifischer Allergene untersucht haben. In der Regel beruhen Aussagen aus vorangegangenen Studien auf der Bestimmung von Gesamt-IgE. Je nach Zusammensetzung des ausgewählten Testpanel an Allergenen können die Ergebnisse stark divergieren. (Campbell et al. 2015a).

Neben dem Stalleffekt ist der Konsum von unprozessierter Bauernhofkuhmilch als wesentlicher Bestandteil des Bauernhofeffekt identifiziert worden (Braun-Fahrlander und Mutius 2011). Ein protektiver Effekt durch Konsum unprozessierter Kuhmilch im frühen Lebensalter oder während der Schwangerschaft auf Atopie und Allergie wurde in mehreren Bauernhofstudien gefunden, sowohl als unabhängiger protektiver Faktor als

auch als zusätzlicher protektiver Faktor innerhalb des Bauernhof-Effekts (Mutius 2012). Weitere Studien (Sozanska et al. 2013; Mutius 2012; Loss et al. 2011; Braun-Fahrlander und Mutius 2011) belegten den Zusammenhang zwischen allergischen Erkrankungen/ Atopie und den Konsum von unprozessierter Bauernhofmilch.

In der hier vorgelegten Untersuchung hatten die Bauernhofkinder erwartungsgemäß hochsignifikant ( $p > 0,001$ ) häufiger **Rohmilch vom Bauernhof (nicht abgekocht)** getrunken. Hierbei handelt es sich um unprozessierte Kuhmilch, im Folgenden als „Bauernhofmilch“ bezeichnet. Dementsprechend wurde in der Nichtbauernkohorte hochsignifikant häufiger pasteurisierte Frischmilch oder H-Milch von den Kindern getrunken. In den Ergebnissen dieser Arbeit, ließen sich keine Effekte auf die Sensibilisierung gegenüber Allergenen durch den Konsum einer bestimmten Milchsorte zeigen.

In der PASTURE-Kohorte kann bei 4,5 jährigen Kindern kein eindeutiger Effekt durch den Konsum von Bauernhofmilch auf atopische outcomes festgestellt werden. Das Risiko einer Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittelallergenen bei den Kindern war signifikant reduziert, sofern die Mutter in der Schwangerschaft Bauernhofmilch zu sich genommen hatte, sowohl in der RAST-Klasse 1, als auch in der RAST-Klasse 3. Wurden die Kinder im ersten Lebensjahr mit Bauernhofmilch gefüttert, zeigten sie im Gegenteil dazu eine signifikant erhöhte Sensibilisierung innerhalb der RAST-Klasse 1 gegenüber Nahrungsmittelallergenen, während sich ab RAST-Klasse 3 ein protektiver Effekt für eine Sensibilisierung gegenüber inhalativen Allergenen durch den kindlichen Konsum von Bauernhofmilch zeigte (Hintze 2013).

In einer weiteren Studie aus der PASTURE Kohorte zeigte sich ebenfalls kein Zusammenhang zwischen dem Konsum von unprozessierter Bauernhofmilch durch Schwangere und erhöhten IgE-Werten im Nabelschnurblut (Ege et al. 2008).

Wiederum konnten Lluís et al. bei 4,5-jährigen Kindern eine erhöhte Anzahl an Treg-Zellen nachweisen, hatten die Kindern im 4. Lebensjahr Bauernhofmilch zu sich genommen. Sie schlossen daraus, dass durch den Konsum dieser Bauernhofmilch ein regulatorischer Phänotyp provoziert wird, weshalb Kinder, die diese Bauernhofmilch konsumieren, weniger allergische Erkrankungen entwickeln (Lluís et al. 2014). Diese These könnte die Untersuchung an der PASTURE Kohorte stützen, welche 2016 von Brick und Schober et al. veröffentlicht wurde. Sie untersuchten an der PASTURE-Kohorte das Outcome „von Arzt diagnostiziertes Asthma im 6.Lebensjahr“. Hatten die

Kinder Bauernhofmilch konsumiert, war das Risiko für Asthma im 6. Lebensjahr signifikant geringer. Der schützende Effekt durch den Konsum der Bauernhofmilch scheint sich in der PASTURE-Kohorte besonders dann zu zeigen, wenn das Outcome Allergieentwicklung betrachtet wird.

Dabei zeigten Brick und Schober et al. (2016), dass der Effekt der Protektion vor Asthma interessanterweise deutlicher wurde, je kürzer der abgefragte Zeitraum, in dem die Bauernhofmilch konsumiert wurde, zurücklag. Es wurde bisher davon ausgegangen, dass die Immunmodulation der Umwelt vor allem im 1. Lebensjahr des Kindes stattfindet. Diese neuen Ergebnisse aus der PASTURE Kohorte stützen diese These jedoch nicht. (Brick et al. 2016).

Es wurden bereits unterschiedliche Hypothesen zum Wirkmechanismus des Bauernhofmilchkonsums auf allergische Erkrankungen aufgestellt und Bestandteile der Bauernhofmilch auf Wirkprinzipien untersucht (Braun-Fahrlander und Mutius 2011). In der PASTURE-Kohorte wurde in diesem Zusammenhang festgestellt, dass auch Butter, welche aus der Bauernhofmilch produziert wurde, einen schützenden Effekt hatte (Braun-Fahrlander und Mutius 2011; Pfefferle et al. 2010). Dies lässt auf mögliche Unterschiede von Bauernhofmilch und prozessierter Milch bezüglich ihrer Fettsäuren-Zusammensetzung schließen (Braun-Fahrlander und Mutius 2011). In der oben zitierten Studie von Brick et al. (2016) konnte ebenfalls gezeigt werden, dass der protektive Effekt gegenüber Asthma zum Teil durch den höheren Fettgehalt der Bauernhofmilch, insbesondere durch den höheren Anteil an  $\Omega$ -3-Fettsäure, hervorgerufen wurde. In prozessierter handelsüblicher Kuhmilch findet sich dagegen ein erhöhter Anteil an  $\Omega$ -6 Fettsäuren. Die Verstoffwechslung dieser Fettsäuren in vivo führt im Fall der  $\Omega$ -3-Fettsäure eher zu anti-inflammatorischen Zytokinen, im Fall der  $\Omega$ -6 Fettsäuren eher zu pro-inflammatorischen Zytokinen. Die Autoren postulieren, dass hierdurch bei bestehender Anlage zu Asthma ein subklinischer Verlauf gefördert würde und dies ein Teil des Bauernhoffeffekts sei (Brick et al. 2016). Eine Analyse des Milchkonsums und der Fettsäuremuster der PASTURE-Indexkinder auf mögliche Assoziationen zum spezifischen IgE-Spiegel erbrachten aber keine signifikanten Assoziationen (unveröffentlichte Daten, persönliche Mitteilung Markus Ege).

Zwischen Bauern und Nichtbauern konnte kein Unterschied im **Stillverhalten** der Mütter festgestellt werden. Insgesamt stillten von allen N= 745 teilnehmenden Familien 366 aller Nichtbauern-Mütter und 326 Bauernmütter ihre Kinder. Die Frage nach der Stilldauer wurde jedoch nur von 62 der Studienteilnehmer beantwortet. Davon gaben lediglich 12 Nichtbauernmütter und 9 Bauernmütter an, das Kind länger als 4 Monate gestillt zu haben. Die geringe Antwortzahl kann auf einen Erinnerungsbias hindeuten.

Unabhängig von der Stilldauer konnte in dieser Arbeit kein Zusammenhang der Exposition „Jemals gestillt“ mit dem atopischen Outcome der Kinder im 6. Lebensjahr belegt werden.

In der PASTURE-Kohorte zeigte sich bei den 4,5 jährigen gestillte Kindern eine signifikant erhöhte Sensibilisierung gegenüber inhalativen Allergenen und ganzjährigen Allergenen der bei RAST-Kasse  $\geq 1$ . Dabei ist zu beachten, dass 650 Mütter angaben, ihre Kinder gestillt zu haben und nur 61 gaben an, ihre Kinder nicht gestillt zu haben. Signifikant höhere Sensibilisierungsraten unter gestillten Kindern lassen sich in dieser Arbeit für die sechs jährigen nicht nachweisen.

In der Auswertung der 4,5 jährigen Kinder wurde geprüft, ob es Unterschiede zwischen Stilldauer und atopischen Outcome gab, wenn die Kinder kürzer oder länger als zwei Monate gestillt wurden. 159 Kinder wurden kürzer als zwei Monate und 542 Kinder länger als zwei Monate gestillt. Die länger gestillten Kinder wiesen in der RAST-Klasse  $\geq 1$  ein erhöhtes Risiko für die Sensibilisierung gegenüber inhalativen und ganzjährigen Allergenen auf (Hintze 2013). Dies weist wiederum auf ein erhöhtes Risiko für Atopie bei gestillten Kindern hin.

In dieser Arbeit wurde zudem wie weiter oben bereits erwähnt, geprüft, ob sich Unterschiede im atopischen Outcome zwischen Stillen länger, oder kürzer als vier Monate ergaben. Dies war nicht der Fall, auch wenn hierbei auf die geringen Antwortzahlen hingewiesen werden muss. Die Ergebnisse aus der PASTURE-Studie widersprechen der immer noch weit verbreiteten Meinung, dass Kinder möglichst lange gestillt werden sollten, um sie vor allergischen Erkrankungen zu schützen. In den S3-Leitlinien zu Allergieprävention aus dem Jahr 2009 wird weithin die Empfehlung zum Stillen länger als vier Monate ausgesprochen (Leitlinie\_Allergieprävention2009). Selbstverständlich sind die oben getroffenen Aussagen aus den Ergebnissen der PASTURE-Kohorte auf den Atopiestatus der Kinder beschränkt und es wurden keine Ergebnisse zu klinischen Erkrankungen erhoben.

Die bisher gewonnenen Erkenntnisse zur Wirkung des Stillens auf Sensibilisierung und allergische Erkrankungen des Kindes zeigen ein uneinheitliches Bild. Eine Reihe von Studien belegt, dass Stillen einen Schutz gegen kindliche Sensibilisierung vermittelt. So konnte für das Stillen länger als 4 Monate eine verminderte Sensibilisierung gegen Allergene nachgewiesen werden (Kull et al. 2010). Eine Follow-up Studie bis zum 17. Lebensjahr belegte, dass Stillen auch protektiv wirksam gegen sämtliche atopische Erkrankungen wirkt (Saarinen und Kajosaari 1995). Eine neuseeländische Studie stellte fest, dass jeder Monat längere Stillzeit, auch bei Beikost, das Auftreten von transientem Asthma signifikant reduzierte. Ausschließliches Stillen in den ersten Lebensmonaten reduzierte das Auftreten von transientem Asthma besonders bei atopischen Kindern (Silvers et al. 2012). In der weltweit angelegten ISAAC Phase II Studie konnten diese Effekte allerdings nicht bestätigt werden. Zwar konnte ein protektiver Zusammenhang zwischen Stillen und nicht-atopischem Giemen festgestellt werden. Hingegen konnte kein Effekt auf atopisches Outcome beobachtet werden (Nagel et al. 2009). Eine prospektive Studie aus Kopenhagen fand eine verringerte Prävalenz atopischer Erkrankung im 6. LJ bei gestillten Kindern (Jelding-Dannemand et al. 2015). Es lassen sich jedoch auch Studien finden, die längeres Stillen als Risikofaktoren für atopischen Ekzem beschreiben (Friedman und Zeiger 2005) (Lau 2013). Als mögliche Ursache für diese divergierenden Ergebnisse wird der Allergiestatus der Mutter angesehen. Die Auswahl der Variablen, die in dieser Arbeit untersucht wurden, bezog auch die Fragen nach einer allergischen Erkrankung der stillenden Mutter mit ein, da es Hinweise gibt, dass Antikörper, Fettsäuren, antimikrobielle Proteine und Zytokine in der Muttermilch Auswirkung auf das frühkindliche Immunsystem haben. Eventuell kann dies durch den mütterlichen Konsum von probiotischen Substanzen verändert werden (Iyengar und Walker 2012). In einer finnischen Studie wurde festgestellt, dass Kinder, deren Mütter atopische Erkrankungen hatten und über die ersten 2,5. LJ ausschließlich gestillt wurden, sowie diejenigen, die in den ersten 6 Monaten gestillt und auch mit Beikost gefüttert wurden, ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Sensibilisierung nach dem 1. LJ hatten. Bei Aufnahme von Probiotika während der Schwangerschaft und während des Stillens durch die Mütter konnte dieses Risiko reduziert werden (Huurre et al. 2008). Insgesamt können die beobachteten Effekte als inkonsistent beschrieben werden (Friedman und Zeiger 2005) (Lau 2013).

Ergebnisse der oben bereits erwähnten longitudinal durchgeführten Studie aus Dänemark (2015) ähneln jedoch denen aus der PASTURE Kohorte. Es wurde ebenfalls die Exposition „Stillen“ erhoben und im Alter von ½ Jahr, 1,5 Jahren, 4 Jahren und 6 Jahren mittels eines Skin-prick-Tests die Sensibilisierung gegenüber unterschiedlichen Allergenen getestet. Zudem wurde hier auch das klinische Outcome bezogen auf Asthma, atopische Dermatitis und allergische Rhinitis im Alter von 7 Jahren erhoben. Ebenfalls konnten keinerlei Zusammenhänge zwischen Stillen, Stilldauer und Sensibilisierung festgestellt werden. Zum klinischen Outcome ergaben sich ebenfalls keine Zusammenhänge (Jelding-Dannemand et al. 2015). Eine weitere longitudinal durchgeführte Studie zur Überprüfung der Langzeiteffekte von Stillen über unterschiedliche Zeitintervalle erhob im Alter von 1, 2, 4, 6, 10 und 18 Jahren den Atopiestatus und überprüfte im Alter von 10 und 18 Jahren das klinische Outcome der Kinder. Dabei verfolgten Jelding-Dannemand et al. (2015) zwei Kohorten, um die Replizierbarkeit zu überprüfen. Die Ergebnisse zwischen den beiden Kohorten waren inkonsistent. Während in einer Kohorte keine Zusammenhänge zwischen Stilldauer und allergischem oder atopischen Outcome gefunden werden konnte, zeigten sich in der anderen Kohorte signifikant weniger Fälle von Asthma im Alter von 10 Jahren, wurden die Kinder länger als sechs Monate unabhängig von Zufütterung gestillt. Ausschließliches Stillen bis zum Alter von vier Monaten schien vor allergischer Rhinitis zu schützen und Stillen über längere Zeit schützte vor Wheezing (Bion et al. 2015). Diese Untersuchungen unterstreichen ein uneinheitliches Bild des Stillens in Assoziation zu atopischen und allergischen Konditionen. Oddy schlussfolgerte im Jahr 2009, dass in Bezug auf Langzeiteffekte des Stillens, die großen Unterschiede in der Literatur auf Unterschiede im Studienbau zurück zu führen seien. Metaanalysen belegten jedoch einen protektiven Effekt auf allergische Erkrankungen von 26-30% für exklusives Stillen in den ersten 3 Lebensmonaten (Oddy 2009).

Wie auch bei anderen als protektiv angesehenen Umwelt- und Lebensstilfaktoren sind die Effekte des Stillens auf Allergien eindeutiger zu belegen, als für die Effekte des Stillens auf die Sensibilisierung. So scheinen diese Faktoren eher bei der allergischen Inflammation denn bei der Sensibilisierung anzusetzen. Zumindest deuten die hier beschriebenen Ergebnisse im Kontext der Literatur auf unterschiedliche Wirkungen in Hinblick auf das Outcome darauf hin. Aber auch die Exposition selbst unterliegt vielfältigen Einflussfaktoren, die Effekte auf allergische Outcomes und Atopie modulieren können. Eine bereits vorhandene allergische Erkrankung der Mutter könnte

einer der Einflussfaktoren sein, die die Suszeptibilität des Kindes gegenüber Exogenen wie Muttermilch beeinflussen, denn die Zusammensetzung der Muttermilch wird entscheidend durch den Immunstatus der Mutter beeinflusst.

Bereits bei der Häufigkeitsanalyse der Variablen **„Allergische Erkrankung der Mutter während des Stillens“** zeigt sich, dass der Allergiestatus von Nichtbauernmüttern zu Bauernmüttern signifikant unterschiedlich ist.

Die Frage nach dem Stillen wurde von 692 aller 745 Studienteilnehmer beantwortet (92,89%), wobei 53 von 745 Studienteilnehmern angaben, ihre Kinder seien nicht gestillt worden. Es gaben 56 Nichtbauernmütter und 31 Bauernmütter (insgesamt n=87) an, jemals unter allergischen Beschwerden während des Stillens gelitten zu haben. Die Mütter der Nichtbauernkinder hatten signifikant häufiger während des Stillens an Manifestationen allergischer Erkrankungen gelitten. Eine weitere Stratifizierung nach Krankheitstyp konnte aufgrund der geringen Fallzahl nicht vorgenommen werden. Diese Ergebnisse lassen folgendes Erklärungsmuster zu: Die Allergieentwicklung der Mutter wird ihrerseits durch das Lebensmilieu, möglicherweise mittels epigenetischer Prozesse, beeinflusst (Holloway et al. 2010b; Mutius 2009), denn es besteht die Möglichkeit, dass sich hier der Bauernhofeffekt bereits an den Müttern der Bauerkinder zeigt, welche auf Bauernhöfen aufgewachsen sind und den Familienbetrieb nun weiterführen. Diese Mütter wären zu einer Zeit auf Bauernhöfen aufgewachsen, als der Bauernhofeffekt in epidemiologischen Studien noch sehr gut beschrieben werden konnte (Gassner-Bachmann und Wuthrich 2000). Es gibt zudem Hinweise darauf, dass das Bauernhofmilieu nicht nur im frühen Kindesalter das Immunsystem prägt, sondern auch bei bereits Erwachsenen die Sensibilisierung beeinflussen kann (Heederik und Sigsgaard 2005).

Für die Sensibilisierung gegen saisonale Allergene im 6. LJ zeigt sich ein signifikanten Zusammenhang zwischen allergischen Symptomen der Mutter während des Stillens und Atopie der Kinder im 6. LJ und zwar sowohl in der RAST Klasse 1 ( $p=0,025$ ;  $RR = 1,552$  KI 1,071-2,249) als auch in der RAST-Klasse 3 ( $p=0,028$ ;  $RR=1,937$  KI 1,035-3,494).

Die Frage nach dem Allergiestatus der Mutter beim Stillen und dem allergischen kindlichen Outcome ist vielschichtig: Zum einen deutet sie auf die genetische Vorbelastung der Mutter hin, was eine Allergie- und Atopie-Disposition beim Kind begünstigt (Holloway et al. 2010b; Skadhauge et al. 1999).

Zum anderen gibt es Hinweise, dass maternale Antikörper, Fettsäuren, antimikrobielle Proteine und Zytokine in der Muttermilch auf das Kind übertragen werden und allergischen Erkrankungen und Atopie beim Kind begünstigend auf das frühkindliche Immunsystem einwirken (Iyengar und Walker 2012). Weiterhin werden beim Stillen auch immunologisch aktive Bestandteile, wie bestimmte IgGs und TGF (Tumor Growth Faktor)-beta Bestandteilen in der Muttermilch an das Kind weitergegeben, die allergoprotektiv wirken (Bernard et al. 2014). Somit ist die Frage nach den letztendlichen Effekten des Stillens in der Gruppe der allergischen bzw. atopischen Mütter spekulativ.

Es deuten einige Studien darauf hin, dass **mütterliches Rauchen** ein Risikofaktor für die Entstehung von Atopie und Allergien beim Kind ist. Insgesamt ist die Studienlage zu kindlichem Passivrauchen und der Entwicklung von allergischen Erkrankungen und Atopie jedoch uneinheitlich. Es ist nicht eindeutig, ob Tabakrauchexposition prä- und postnatal auch tatsächlich zu einem Risikofaktor für die Entwicklung von Atopie und allergischen Erkrankungen zu zählen ist. Wie Tanaka et al 2008 zusammenfassen

*„ (...)gibt es Studien die eine positive, eine inverse oder keine Beziehung zwischen Tabakexposition und allergischen Erkrankungen zeigen“.*

Beispielweise konnten Malouche et al im Jahr 2013 in ihrer Studie Tabakrauchexposition nicht als Risikofaktor für die Sensibilisierung gegenüber Aeroallergenen nachweisen (Malouche et al. 2013). In einer finnischen Studie konnte prä- und postnatale Tabakrauchexposition als Risikofaktor für Asthma im jungen Erwachsenenalter ausgemacht werden (Goksör et al. 2007). Vor allem für Wheezing scheint kindliche Tabakrauchexposition ein Risikofaktor zu sein (Schvartsman et al. 2013), insbesondere postnatales mütterliches Rauchen (Tanaka et al. 2008). Kinder vom atopischen Phänotyp scheinen durch Tabakrauchexposition ein Asthma zu entwickeln (Cantani und Micera 2005). Eine Beeinflussung von Atemwegserkrankungen durch Tabakrauchexposition scheint also außer Frage. Das Ausmaß steht jedoch sicherlich mit weiteren Umweltfaktoren, aber auch mit genetischen Faktoren, in Zusammenhang. Die Frage nach der Beeinflussung der Atopieentstehung durch Tabakrauch ist weiterhin ungeklärt, jedoch deuten die Ergebnisse dieser Arbeit daraufhin, dass mütterliches Rauchen ein Risikofaktor für die kindliche Sensibilisierung gegenüber bestimmten inhalativen Allergenen ist.

Raucht ein Familienmitglied, sind dem Zigarettenrauch meist auch andere Familienmitglieder ausgesetzt. Die Mutter verbringt in den ersten Lebensjahren des Kindes häufig am meisten Zeit mit ihm, daher ist mütterliches Rauchen mit einer hohen Zigarettenrauchexposition des Kindes assoziiert. Cook und Strachan resümieren 1999 in einem Review, dass es keinen ausreichenden Nachweis für eine positive Assoziation zwischen Allergieentstehung und elterlichem Rauchen gibt (Cook und Strachan 1999). Es konnte 2009 jedoch gezeigt werden, dass bei fünfjährigen Kindern ein nachgewiesener allergoprotektiver Effekt für Atemwegssymptome durch Stillen länger als sechs Monate nicht mehr nachvollziehbar war, wenn die Mutter rauchte (Guedes, H T V und Souza, L S F 2009). Weiterhin wurde gezeigt, dass beim Rauchen von Eltern atopische Kinder signifikant häufiger ein allergisches Asthma entwickelten (Cantani und Micera 2005).

Die Frage nach **Rauchen der Mutter** beantworteten n=65 aller Nichtbauernmütter positiv und n=22 aller Bauernmütter. Damit bestanden signifikante Unterschiede im Rauchverhalten. Mütter der Kohorte der Bauernkindern rauchten signifikant weniger ( $p < 0,01$ ). Als Begründung ließe sich eventuell die vermehrte körperliche Arbeit auf dem Bauernhof anführen, wofür ein vermehrtes Lungenvolumen benötigt wird, weshalb Rauchen einschränkend auf die Arbeitskraft wirkt (Sandvik et al. 1995; Anthonisen et al. 2002; Scanlon et al. 2000). Die traditionelle Lebensweise auf den in der PASTURE-Studie eingeschlossenen Bauernhöfen spricht ebenfalls für eine geringere Prävalenz von rauchenden Müttern.

Hatte die Mutter im ersten Lebensjahr des Kindes geraucht, gab es einen signifikanten Zusammenhang mit Sensibilisierung gegenüber saisonalen Allergenen in der RAST-Klasse 1 ( $p = 0,025$ ;  $RR = 1,549$ ;  $95\% \text{ KI} = 0,073 - 2,238$ ). In der RAST-Klasse 3 zeigte sich hier keine Signifikanz, jedoch eine Tendenz hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs. Diese Tendenz zeigte sich auch bei der Sensibilisierung gegenüber inhalativen Allergenen in der RAST-Klasse 1.

Passivrauchen hat für die Atemwege von Kindern gravierende Auswirkungen. Es kommt zu einer Schädigung der epithelialen Integrität mit Veränderung der Zellbindungen. Hierdurch kann es zum vereinfachten Eintreten von Allergenen in die bronchiale Mucosa kommen (Cantani und Micera 2005). Eine Studie aus dem Jahr 1985 zeigte, dass Ratten, die Tabakrauch ausgesetzt waren und anschließend einem Protokoll der allergischen Atemwegsinfektion unterzogen wurden, dann erhöhte IgE

Serumwerte zeigten, wenn die Sensibilisierung mit Ovalbumin nicht über die subkutane Route sondern über die Atemwege erfolgte. Dieses Ergebnis spricht für die Hypothese, dass Tabakrauchexposition über die Vorschädigung des Lungenepithels das Immunsystem empfindlicher gegenüber inhalativen Allergenen macht. Dies könnte ein Erklärungsansatz für den in dieser Arbeit gefundenen signifikanten Zusammenhang zwischen Sensibilisierung gegenüber saisonalen, inhalativ aufgenommenen Allergenen und dem Rauchen der Mutter sein

Wie schon beschrieben beruht die Hygienehypothese auf der Beobachtung, dass Atemwegsinfektionen bei Kindern in einer geringeren Prävalenz an Rhinokonjunktivitis und Asthma resultieren (Strachan 1989). Vermehrte Atemwegsinfektionen wurden bei Kindern beobachtet, welche mit vielen anderen Kindern in Kontakt kommen, so durch eine große Zahl von Geschwisterkindern oder beim Besuch einer Kindertagesstätte. Erste Studien bestätigten die von Strachan gemachte Annahme, dass Kinder, welche Kontakt mit älteren Geschwistern hatten oder eine Kindertagesstätte besuchten, im nach hinein eine geringere Prävalenz an Asthma und Giemen aufwiesen (Ball et al. 2000). In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass der frühe Besuch einer Kindertagesstätte auch auf Atopie einen protektiven Effekt hatte, wenn die Familie aus nicht mehr als drei Personen bestand (Kramer et al. 1999). In einer schwedischen Studie aus dem Jahr 2006 wurden keine Zusammenhänge von allergischen Erkrankungen und Kindertagesstättenaufhalt gefunden (Hagerhed-Engman et al. 2006). Einer Studie aus dem Jahr 2014 von Cheng et al. ergab ein erhöhtes Risiko für Asthma bei Besuch einer Kindertagesstätte, es sei denn das Kind hielt sich hier über 37,5 h pro Woche auf. In diesem Fall ergab sich ein protektiver Effekt (Cheng et al. 2014). Letztendlich gibt es noch keine eindeutigen Hinweise, ob die Betreuung des Kindes in einer Kindertagesstätte einen Effekt auf die Atopie ausübt (Nystad 2000).

Bei den Fragen nach der **Betreuung der Kinder** gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Bauern- und Nichtbauernkohorte, was die Anzahl der mitbetreuten Kinder oder das Alter des Kindes bei Beginn der gemeinsamen Betreuung betraf. Die Variable „schon vor dem einschließl. 3. Lebensmonat mit anderen Kindern betreut“ zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit der Sensibilisierung gegenüber ganzjährigen Allergenen der RAST-Klasse 3 auf ( $p=0,046$ ). Allerdings

deutet das breite KI darauf hin, dass dieses Ergebnis auf Grund der geringen Fallzahl von Kindern ohne Allergie, welche schon vor dem 4. LM mit anderen Kindern zusammen betreut wurden ( $n=2$ ), nicht belastbar ist.

106 Eltern hatten diese Frage beantwortet, davon gaben 98 Elternpaare an, dass ihre Kinder nicht an einer Allergie litten, während nur acht Kinder Allergiker waren. Betrachtet man die Gesamtprävalenz der Sensibilisierung gegenüber ganzjährigen Allergenen (27,8%), zeigt sich hier, dass vermehrt Eltern, deren Kinder nicht gegen ganzjährige Allergene sensibilisiert waren, ihre Kindern schon früh in Betreuung gegeben haben.

Bei der Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittelallergenen der RAST-Klasse 1 zeigte sich eine geringere Sensibilisierungsrate gegen Nahrungsmittelallergene, wenn die Kinder häufiger als drei Tage in der Woche mit anderen Kindern betreut wurden. Die Frage, aus der diese Exposition abgeleitet worden war, hatten ursprünglich 14% aller Eltern beantwortet. Dies führt zu einer relativ geringen Gesamtpopulation an der diese Exposition auf ihr Outcome getestet werden konnte ( $N=104$ ), was sich auch am RR von 0,553 mit KI von 0,302-1,1103 zeigt, ein Ergebnis, welches nicht auf einen Schutzeffekt schließen lässt. Eventuell hätte sich der Schutzeffekt im Sinne der Hygienehypothese deutlicher bei einer größeren Gesamtpopulation gezeigt. Dass nur ein geringer Prozentsatz aller Studienteilnehmer diese Frage beantwortet hat, kann möglicherweise an der verschachtelten Fragestellung liegen. Es konnte angegeben werden, wieviel Stunden und Tage die Kinder unter der Woche mit anderen Kindern betreut wurden. Es ist dabei anzunehmen, dass nur Eltern, deren Kinder überhaupt gemeinsam mit anderen Kindern betreut wurden, diese Frage beantwortet haben, da Eltern deren Kinder nicht mit anderen Kindern betreut wurden, sich nicht angesprochen fühlten. Daher fehlt bei dieser Frage möglicherweise die Gruppe der nicht mit anderen Kindern betreuten Kinder, was zu einem Fehler in der Auswertung führen könnte. Es könnten dadurch signifikante Zusammenhänge zwischen Kinderbetreuung und Allergieentstehung unterschätzt werden. Jedoch ist an dieser Stelle darauf hinzuweisen, dass bei der Frage, ob die Kinder überhaupt gemeinsam mit anderen Kindern betreut wurden, keine Zusammenhänge mit einer Sensibilisierung gegenüber Allergenen gezeigt werden konnten, obwohl alle Studienteilnehmer die Frage beantwortet hatten. Die zu Beginn der Arbeit formulierte Forschungsfrage lässt sich für diese Variable daher nicht eindeutig beantworten.

In der PASTURE-Kohorte konnten im Alter von viereinhalb Jahren höhere Sensibilisierungsraten innerhalb der RAST-Klasse  $\geq 1$  gezeigt werden, wurden die Kinder in einer Ganztags- anstelle einer Halbtageseinrichtung betreut (Hintze 2013). Kubina (2014) beschreibt in ihrer Arbeit, dass innerhalb der PASTURE-Kohorte, die Kinder im Alter 4,5 Jahren weniger Sensibilisierungen aufweisen, wenn in der Familie mehr als 2 Erwachsene leben.

In einer Geburtskohortenstudie von Caudri et al. stellen die Autoren fest, dass Kinder, welche regelmäßig in einer Tagesstätte betreut wurden, im Alter von 0-4 Jahren mehr respiratorische Symptome und Wheezing aufwiesen, im Alter von 4-8 Jahres jedoch weniger. Im Alter von acht Jahren ließ sich durch den Besuch einer Kindertagesstätte kein Schutz vor Atopie, Allergie oder bronchialer Hyperreagibilität nachweisen (Caudri et al. 2009). Dies steht insofern mit den Ergebnissen aus der PASTURE Kohorte im Einklang, als dass es zeigt, dass Altersgruppenvergleiche in Klein- und Schulkindern ein uneinheitliches Bild liefern. Des Weiteren konnten, wie in dieser Arbeit auch, keine Zusammenhänge zwischen Sensibilisierung im Schulkinderalter und früherer Betreuung in einer Kindertagesstätte gezeigt werden. Wie oben bereits dargelegt, wurden bisher noch keine eindeutigen Hinweise gefunden, inwiefern und ob die Betreuung mit mehreren Kindern zusammen und die daraus resultierenden vermehrten Infektionen, einen atopie-präventiven Effekt auslöst und ob dies nicht sogar ein Risikofaktor ist. Auch hier ist anzumerken, dass ein Studienvergleich aufgrund der methodischen Heterogenität schwierig ist und abschließende Aussagen nicht möglich sind (Caudri et al. 2009; Oddy 2009).

## STÄRKEN UND SCHWÄCHEN

Die PASTURE- Studie ist eine Geburtskohortenstudie. Kohorten- wie auch Querschnittstudien haben den Nachteil, dass die Ausgangsstichproben häufig selektiv sind. Auch im Verlauf der Studie kann es zu einem **Selektionsbias** kommen.

- Die Teilnahme an der Studie erfolgte auf freiwilliger Basis, nach Aufrufen über Medien und durch Ansprechen in Geburtsvorbereitungskursen und Krankenhäusern. Eltern, welche selbst in der Kindheit unter allergischer Sensibilisierung gelitten hatten, oder welche bereits Kinder mit allergischen Erkrankungen hatten, könnten sich, auf Grund gesteigerten Interesses, eher zu einer Teilnahme an der Studie bereit erklärt haben.
- Eltern, deren Kinder im Verlauf der Studie Anzeichen einer allergischen Sensibilisierung aufwiesen, könnten sich eher zu einer Bestimmung der Blut-IgE-Werte bereiterklärt haben, als Eltern, deren Kinder keine klinischen Symptome aufwiesen. Zudem könnten Eltern, bei deren Kindern bereits bei vorherigen Blutentnahmen erhöhte IgE-Werte gemessen wurden, sich eher zu einer erneuten Blutentnahme mit IgE-Bestimmung bereiterklärt haben, als Eltern, deren Kinder zunächst keine erhöhten Blut-IgE-Werte gezeigt hatten.

Beides könnte zu einer Überschätzung der Prävalenz von Atopie führen.

Im Gegensatz dazu kann es durch die sogenannten „drop-outs“ zum **Attrition-Bias** kommen. Es besteht die Möglichkeit, dass Eltern, deren Kinder keine erhöhten IgE-Werte aufwiesen, aus der Studie ausgeschieden sind. Genauso könnten Familien, deren Kinder klinische Symptome, wie beispielsweise allergische Rhinitis aufwiesen, aus der ländlichen Gegend in die Stadt gezogen sein. Dies würde wiederum eine Verzerrung der Prävalenz bedeuten.

Die Erhebung der Exposition erfolgte über einen Fragebogen. Hier kann es auf Grund der retrospektiven Erhebung zum sogenannten **Recall-Bias** kommen. Die Antworten werden also auf Grund falscher Erinnerung ungenau. Da die Fragen in dem verwendeten Fragebogen sich jedoch lediglich auf das vergangene Jahr bezogen und eher Regelmäßigkeiten anstatt konkrete Ereignisse abfragten, ist dieser Bias eher vernachlässigbar.

Trotz der großen Studienpopulation bei Baseline kam es bei einzelnen Expositionsvariablen zu **sehr geringen Antwortzahlen**. Die Fragen wurden **sehr**

**detailliert** gestellt und waren **stark auf das bäuerliche Leben bezogen**. Auf Grund der Spezifität der Fragen des Fragebogens reduzierte sich die Anzahl der im Einzelnen beantworteten Fragen, trotz großer Studienpopulation, zu Teilen erheblich.

Bei geringen Antwortzahlen nimmt die **Aussagekraft** des angewandten  $\chi^2$  – Homogenitätstest ab. Es wurde daher bei zu geringen Antwortzahlen auf den Exakten Test nach Fisher zurückgegriffen, welcher bei geringen Fallzahlen genauer ist als der  $\chi^2$  – Homogenitätstest. Jedoch ist auch hier, bei sehr kleiner Fallzahl, die Test-Aussage gering. So können eventuell tatsächlich vorhandene Unterschiede nicht aufgedeckt werden oder fälschlicherweise Unterschiede als signifikant aufgezeigt werden.

Zudem kann es dazu gekommen sein, dass die Referenzgruppe der Nichtbauern diese stark auf das bäuerliche Leben abzielenden Fragen nicht beantworteten, da sie sich **nicht angesprochen fühlten**. Eine Beantwortung bezüglich der Expositionen wäre jedoch nötig gewesen, um ein tatsächliches Bild der Studienpopulation zu zeigen. Dies könnte u.a. auch erklären warum der Nachweis des Bauernhofeffekts nicht umfassen möglich war.

Die Bestimmung des Outcome erfolgte über die Messung des spezifischen IgE. Dies wurde über einen Immunoblot mit Auswertung des erstellten Teststreifens über eine CCD-Kamera bestimmt. Dieses Verfahren ist **semiquantitativ**. Über den gemessenen Grauwert auf dem entstandenen Teststreifen wird auf die Menge an spezifischen IgE geschlossen. Hierbei kann nicht ausgeschlossen werden, dass über eventuelle Kreuzreaktionen entstandenes IgE mitgemessen wird, wodurch das spezifische IgE für das jeweilige Allergen überschätzt würde.

Die Messung des Outcomes findet in dieser Arbeit ausschließlich durch die Erhebung der gemessenen IgE-Werte statt. **Klinische Symptome finden keine Berücksichtigung**. Wie Langen et al. in ihrer Veröffentlichung von 2012 darlegen bestehen jedoch enge Zusammenhänge zwischen atopischer Sensibilisierung und klinischen Symptomen. So zeigten sie, dass die Prävalenz für allergische Rhinitis durch Vorliegen einer einzigen Sensibilisierung signifikant erhöht werden kann, aber je nach vorliegender Sensibilisierung, in unterschiedlichen Ausmaßen. Dabei stellten die Autoren fest, dass Sensibilisierungen mit IgE spiegeln im kleinsten Bereich (0,36 bis 0,69 kU/l), die klinisch bisher als „grenzwertig positiv“ eingestuft worden seien, für

jedes einzelne der 20 getesteten Allergene mit einer signifikant erhöhten Heuschnupfenprävalenz (12-Monats-Prävalenz) korrelierten (Langen 2012).

Die statistische Auswertungsstrategie beschränkte sich auf den Einsatz ausschließlich **bivariater Testverfahren**. Es wurde kein multivariates Verfahren angewandt, welches mögliche **Confounder** aufzeigen würde. Mögliche Confounder könnten eine genetische Vorbelastung durch den Vater sein oder auch die Einnahme von Medikamenten durch die Kinder. Eine multistatistische Beeinflussung der Faktoren kann nicht ausgeschlossen, aber in einem bivariaten Verfahren nicht getestet werden. Da die Genese allergischer Erkrankung extrem komplex und bisher noch in weiten Teilen nicht verstanden ist, kann es auch zu Confoundereffekten kommen, die die Assoziationsstärke beeinflussen können.

Beachtet werden sollte jedoch, dass bei Längsschnittstudien, wie der durchgeführten, der wesentliche Vorteil darin besteht, dass Exposition und Outcome weitgehend **in einer zeitlich kausalen Abfolge** gesehen werden können.

Insbesondere für die Feststellung von Unterschieden zwischen Bauern- und Nichtbauernkindern ist es von Wert, dass die Familien aus dem gleichen Lebensraum kommen. Die Nichtbauernkinder kommen aus dem gleichen Lebensraum wie die Bauernkinder, lediglich der Wohnort unterscheidet die Studienpopulationen. Dies stellt sicher, dass in erster Linie der Bauernhofeffekt getestet wird. Weitere Faktoren, wie beispielsweise Luftverschmutzung oder geographische Besonderheiten, treten in beiden Studienpopulationen dadurch **gleichverteilt** auf.

Eine weitere Stärke der PASTURE-Studie ist die Messung von Exposition und Outcome über **standardisierte Studienprotokolle**. Diese stellen sicher, dass von Fragebogenerhebung über Blutentnahme sowie Transport und Lagerung der Probe bis zur Messung des spezifischen IgE über die gesamte Dauer der Studie keine Änderungen in den Abläufen stattfanden.

## NEUE FRAGESTELLUNGEN UND AUSBLICK

Die vorliegende Arbeit kann als erster Überblick im Rahmen der weiteren Analysen in der PASTURE-Studie gewertet werden. Multivariate Verfahren müssen folgen, um ein detailliertes Bild der vielfältigen Facetten des Bauernhofeffekts auf die Atopieentwicklung bei Kindern aufzuzeigen. Auf Grund der sich verändernden Szenarien im traditionellen Bauernhofmilieu, wird es aber zunehmend schwieriger werden, solche prototypischen Bedingungen in Europa abzubilden. Die derzeit in der Auswertungsphase befindliche Karelienstudie, die grenznahe ländliche Milieus in Finnland und in Russland in Bezug auf die Allergieentstehung untersucht, bietet eine solche Möglichkeit. Diese Studie belegt eindrucksvoll die Hygienehypothese und unterstützt die protektive Funktion des ursprünglichen Bauernmilieus auch auf der Ebene der Sensibilisierung (Haahtela et al. 2015).

Die hier vorliegende Arbeit bestätigt in einer Längsschnittstudie, dass Lebensstilfaktoren, wie Rauchen der Mutter, sowie deren genetische Belastung, als Risikofaktor für atopische Sensibilisierung gelten können. Ebenso stellen die gezeigten Ergebnisse in Frage, ob Stillen weiterhin als protektiv in Bezug auf atopische Sensibilisierung zu betrachten ist. Um diese Ergebnisse weiterhin zu verifizieren sollten nachfolgende epidemiologische Studien im Längsschnittdesign durchgeführt werden, die sich auf epigenetische Mechanismen fokussieren. Dies gilt auch für die bäuerlichen Expositionen. Hierdurch kann es zu einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden molekular-genetischen Prinzipien zu kommen, wie sie bereits im PASTURE vorgelegt wurden (Michel et al. 2013).

Eine weitere interessante Fragestellung, welche sich aus dieser Arbeit ergibt, ist die des genetischen Risikos. Es fiel eine genetische Belastung der Mutter vor allem durch Sensibilisierung gegenüber saisonalen Allergenen auf. Es könnte untersucht werden, ob sich in weiteren Studien bestätigen lässt, dass die Sensibilisierung gegenüber dieser Allergengruppe verstärkt genetisch determiniert ist oder ob in dieser Arbeit der Effekt der Sensibilisierung gegenüber anderen Allergengruppen lediglich nicht nachweisbar war, jedoch genauso deutlich wie bei den saisonalen Allergenen besteht. Eventuell könnten sich hier neue Aspekte ergeben, welche zum weiteren Verständnis der Determinierung des Immunsystems beitragen.

Zwar konnte die Arbeitshypothese nicht in toto bestätigt werden, jedoch ergaben sich partielle Hinweise auf eine Determinierung des Immunsystems durch den Bauernhofeffekt. Die Beforschung der mikrobiellen Flora des Menschen und ihre Beeinflussung des Immunsystems, die derzeit weiter voranschreitet, wurde unter anderem durch die Hygienehypothese angestoßen und durch den beschriebenen Bauernhofeffekt weiter verstärkt. Dennoch steht die Ableitung und Translation präventiver und therapeutischer Ansätze weiterhin aus und sollte im Fokus der zukünftigen Forschung stehen.

## 5 Zusammenfassung

### Hintergrund:

Allergien und Atopie sind ein gesundheitsepidemiologisches Problem, da die Prävalenz dieser Erkrankungen innerhalb der letzten hundert Jahre sprunghaft angestiegen ist (Allergische Epidemie).

**Ziel dieser Arbeit** sollte es sein, anhand einer epidemiologischen Längsschnittstudie zu untersuchen, welche Umweltfaktoren einen präventiven Effekt auf die Entwicklung einer Atopie haben und was mögliche Risiko- und Schutzfaktoren für eine Atopieentwicklung sind. Hierbei sollte insbesondere die Hygienehypothese, sowie der in Querschnittstudien beobachtete Bauernhofeffekt im Längsschnittdesign getestet werden. Die Hygienehypothese besagt, dass Kinder in der postmodernen Gesellschaft weniger mikrobiellen Expositionen ausgesetzt sind, woraus eine vermehrte Anfälligkeit für Atopie und Allergie resultiert. Der Bauernhofeffekt sagt aus, dass auf traditionell geführten Bauernhöfen lebenden Menschen hohen und vielfältigen mikrobiellen Expositionen ausgesetzt sind, die sie über Stallstaubexposition aufnehmen und die durch den Konsum nicht prozessierter Kuhmilch ergänzt werden. Diese Expositionen führen dazu, dass Bauernfamilien weniger häufig an Allergie und Sensibilisierung gegenüber Allergenen leiden als Nichtbauernfamilien.

### Material und Methoden:

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten wurden im Rahmen der PASTURE Studie gewonnen, einer europäischen, EU-geförderten Studie, welche in den Ländern Deutschland, Finnland, Frankreich, Österreich und der Schweiz durchgeführt wurde. Die Geburtskohorte bestand aus Bauernfamilien von traditionellen Bauernhöfen. Die Referenzgruppe bestand aus Nichtbauernfamilien aus der gleichen Region. Die Exposition wurde über Fragebogenabfrage erhoben. Das Outcome wurde durch Messung des spezifischen IgEs im Blut als Maß für eine Sensibilisierung gegenüber bestimmten Allergenen bestimmt. Messwerte über 0,35 IU/ml wurden als positives Messergebnis gewertet.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Prävalenz der Sensibilisierung sowohl gegen jegliche Allergene, als auch gegen die einzelnen Allergengruppen in der Gesamtpopulation und in den beiden Kohorten im 6. LJ der Kinder ausgewertet, jeweils

für spezifisches IgE > 0,35 IU/ml und für spezifisches IgE >3,5 IU/ml. Weiterhin wurde die Exposition der Kinder im ersten LJ und ihre Atopiestatus im 6.LJ untersucht und nach möglichen Zusammenhängen gesucht. Es wurden dabei Expositionsvariablen aus dem Fragebogen nach Expositionen ausgewählt, welche in vorherigen Studien bereits als mögliche protektive oder Risikofaktoren identifiziert worden waren.

### **Ergebnisse:**

Es zeigte sich, dass die Kinder der Bauernkohorte im 6. LJ weniger spezifisches IgE im Blut aufwiesen als die Referenzgruppe. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Bei den im Einzelnen untersuchten Expositionen konnte kein Schutzeffekt durch bauernhoftypische Expositionen gezeigt werden, ebenso nicht beim Stillen der Kinder länger als vier Monate. Die Betreuung der Kinder gemeinsam mit anderen Kindern zeigte einen schwachen Schutzeffekt für die Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittelallergenen bei ein cut-off Wert von spezifisches IgE > 0,35 IU/ml und ganzjährigen Allergenen bei ein cut-off Wert von spezifisches IgE > 3,5 IU/ml.

Der Aufenthalt der Mutter in einer Scheune erhöhte das Risiko einer Sensibilisierung gegenüber ganzjährigen Allergenen bei einem cut-off Wert von spezifisches IgE > 0,35 IU/ml. Rauchen der Mutter führte zu einer vermehrten Sensibilisierung gegenüber saisonalen Allergenen bei ein cut-off Wert von spezifisches IgE > 0,35 IU/ml. Allergische Symptome der Mutter erhöhten ebenfalls das Risiko einer Sensibilisierung gegenüber saisonalen Allergenen. Ein protektiver Effekt durch Stillen kann in dieser Arbeit jedoch nicht bestätigt werden.

### **Schlussfolgerung:**

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Bauernhofeffekt auf die Atopie nicht belegt werden konnte. Dies liegt möglicherweise am Studiendesign, insbesondere am Aufbau des Fragebogens. Ursachen könnten aber auch in dem sich veränderndem Umfeld der traditionellen Bauernhöfe liegen, welche unter dem Druck der fortschreitenden Modernisierung der Landwirtschaft von ihrem ursprünglichen Charakter abweichen.

## 6 Summary

### **Background:**

The rising prevalence of allergic diseases and atopic in the past 100 years made them one of the big global health problems in the current century.

Through an epidemiologic study with longitudinal design this work aimed to examine which environmental factors do have a preventive effect on atopic. Also possible risk, as well as preventive factors were aimed to be investigated. Accomplishing this, the hygiene hypothesis as well as the farm effect, so far only observed in cross sectional design, should be tested in longitudinal design. The hygiene hypothesis indicates a lower microbial exposure for children in the postmodern society, followed by a higher susceptibility to atopic and allergy. The farm effect indicates a multifarious microbial exposure to people living on rural farms, through stabledust or non-processed farm milk, which leads to a lower prevalence of atopic among this people.

### **Material and methods:**

Data used in this work were raised within the PASTURE study, a European, EU funded study including centers from Austria, Germany, Finland, France and Switzerland. The followed birth cohort persisted from families, living on rural farms. Families from the same area, but not living on a farm, were formed as comparison group. Environmental exposure was raised by questionnaire and atopic was raised by measuring specific IgE against specific allergens in the blood of farm and nonfarm children. Specific IgE above 0,35 ml/IU were counted as atopic positive result.

Prevalence of sensitization at the age of six, against any allergen as well as against groups of allergens, was evaluated within the overall population, as well as within the both cohorts. Sensitization against allergens was raised within two cut-offs: specific IgE  $\geq 0,35$  IU/ml and specific IgE  $\geq 3,5$  IU/ml. Additionally environmental exposition of the children and atopic status at age of six was raised and checked, if any association could be found. Here expositions were examined, which in former studies had been identified as possible risk- or preventive factors.

### **Results**

It could be shown that children living on a farm at the age of six years hold less IgE in their blood-samples than children not living on a farm. But those disparities were not

significant. Examining the individual farm exposures there was no farm effect found. Also nursing longer than four months showed no effect on atopy. Were the children attended with other children, there was a weak protective effect found for sensitization against food allergens for a  $\geq 0,35$  IU/ml specific IgE cut-off.

Maternal presence at a barn increased the risk of sensitization against perennial allergens at a  $\geq 0,35$  IU/ml specific IgE cut-off. Maternal smoking increased the risk of sensitization against seasonal allergens also at a  $\geq 0,35$  IU/ml specific IgE cut-off. An increased risk of sensitization against seasonal allergens could also be found if the mother had allergic symptoms. A protective effect through nursing could not be confirmed.

**Conclusion:**

In summary a farm effect on atopy could not been proven. The design of the study, especially the composition of the questionnaire could be an explanation. Another explanation could be changes at the rural farms, extinguished by the pressure of modernized agriculture.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

12MP *12 Monatsprävalenz*

ALEX-Studie *Allergien- und Endotoxin Studie*

aOR, *adjusted odds ratio*

ATS *American Thorax Society*

BGS98 *Bundesgesundheitsurvey 1998*

BH *Bauernhof*

BRD *Bundesrepublik Deutschland, Bundesrepublik Deutschland*

CCD-Kamera *Charge-Coupled-Device-Kamera*

CCL *Certified Cell line*

CCR *Chemokin Corezeptor*

CD4+ *Cluster of Differentiation 4 positiv*

d/w *Tage pro Woche, Tage/Woche*

DDR *Deutsche Demokratische Republik*

DEGS1 *Deutsche Erwachsene Gesundheitsstudie*

DNA *Desoxyribonucleinsäure, Desoxyribonuclein Acid*

DZ *Dendritische Zellen*

EU *Europäische Union*

Fc-Rezeptor *fragment crystallisable-Rezeptor*

GABRIEL(A) *multidiziplinäre Studie zur Identifizierung der gegenitischen und umweltbedingten Ursachen zur Entstehung von Asthma (Advanced)*

h *Stunde*

H-Milch *Haltbarmilch*

IgE *Immunoglobulin E*

IgG *Immunoglobulin G*

IL *Interleukin*

ISAAC *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*

IU *International Units*

KI *Konfidenzintervall*

KiGGs Studie *Kinder- und Jugendgesundheitsurvey*

LJ *Lebensjahr*

LM *Lebensmonat*

    Lebensmonat *Siehe*

LZP *Lebenszeitprävalenz*

MHC-Rezeptor *major histocompatibility complex*

min *Minuten*

OR *Odds Ratio*

PARSIFAL-Studie *Prevention of Allergy-Risk factors for Sensitization in Children  
    Related to Farming and Anthroposopic Lifestyle*

PASTURE *Protection against Allergy Study in Rural Enviroments*

PRR *Pattern Regcognition Receptor*

PSA *Polysaccherid A*

RAST *Radio Absorbent Test*

RR *Relatives Risiko*

SSW *Schwangerschafts Woche*

TH1 *T-Helferzellen von Typ 1*

TH2-Zellen *T-Helferzellen von Typ 2*

TLR *Toll-like-receptor*

Treg-Zellen *regulatorische T-Zellen*

TSLP *Thymic stromal lymphopoetin*

UHT Milch *SieUltra-Hoch-Temperatur Milch*

z.B *Zum Beispiel*

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Balance der T-Zell Subtypen nach der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (2014)	7
Abbildung 2: Einteilung von vier Gengruppen nach Ihrer Funktion, mit Wechselwirkungen und identifizierten beteiligten Genen in der Pathogenese allergischer Erkrankungen. Modifiziert nach Holloway et al. (2010)	12
Abbildung 3: Maternale Expositionen mit fötalen Gen-Umweltinteraktionen. Modifiziert nach dem Global Atlas of Allergy der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (2014)	14
Abbildung 4: Barnes 2011 – Pathophysiologie der allergischen Sensibilisierung	15
Abbildung 5: Studienplan der PASTURE-Studie nach (Mutius und Schmid 2006)	28
Abbildung 6: Anzahl der an der PASTURE-Studie teilnehmenden Familien aus den beteiligten Ländern. N= 1133.	32
Abbildung 7: Studienprotokoll der PASTURE Studienpopulation dieser Arbeit	33
Abbildung 8: Dichotomisierung der nicht dichotomen Fragen.	42
Abbildung 9: Zusammensetzung der getesteten Allergengruppen aus den Allergenuntergruppen und einzelnen Allergenen (*jeweils zum cut-off $\geq$ Rast-Klasse 1 und $\geq$ RAST-Klasse 3).	46
Abbildung 10: Prävalenz in Prozent von spez. IgE $\geq$ 0,35 IU/ml in der Gesamtstichprobe N=745 (100%)	50
Abbildung 11: Prävalenz in Prozent von spez. IgE $\geq$ 3,5 IU/ml in der Gesamtstichprobe N=745 (100%)	51
Abbildung 12: Prävalenz n in Prozent spez. IgE $\geq$ 0,35 IU/ml bei Bauern und Nichtbauern im Vergleich.	52
Abbildung 13: Prävalenz n in Prozent spez. IgE $\geq$ 3,5 IU/ml bei Bauern und Nichtbauern im Vergleich.	52

## 9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nach von Mutius und Schmid (2006): Zusammensetzung der PASTURE-Studiengruppe und zugewiesene Aufgaben .....	29
Tabelle 2: Auflistung der aus dem Fragebogen ausgewählten Fragen und die jeweils dichotomisierte Fragestellung. ....	35
Tabelle 3: Einteilung der IgE-Messwerte in RAST-Klassen .....	40
Tabelle 4: Aufteilung der einzelnen Allergene in Allergengruppen .....	43
Tabelle 5: Differenz Fragebogen ausgefüllt/Blutentnahme bei Nicht-Bauern und Bauern, sowie der Gesamtpopulation .....	48
Tabelle 6: Prävalenz einzelner Allergene RAST-Klasse 1 und 3, N=745 (100%) .....	49
Tabelle 7: Spezifisches IgE bei Bauern und Nichtbauern $p < 0,005$ signifikant .....	53
Tabelle 8: Vergleich der Studienpopulationen bezogen auf Exposition mit Signifikanzniveau $p$ .....	55
Tabelle 9: Signifikante Zusammenhänge bezüglich Expositionen im 1.LJ und anyIgE-Verteilung $\geq 3,5$ IU/ml in der Gesamtpopulation N=745 .....	56
Tabelle 10: Signifikante Zusammenhänge bezüglich Expositionen im 1.LJ und seasonalsIgE-Verteilung $\geq 0,35$ IU/ml in der Gesamtpopulation N=745 .....	58
Tabelle 11: Signifikante Zusammenhänge bezüglich Expositionen im 1.LJ und seasonalsIgE-Verteilung $\geq 3,5$ IU/ml in der Gesamtpopulation N=745 .....	58
Tabelle 12: Signifikante Zusammenhänge bezüglich Expositionen im 1.LJ und inhalantsIgE-Verteilung $\geq 0,35$ IU/ml in der Gesamtpopulation N=745 .....	59
Tabelle 13: Signifikante Zusammenhänge bezüglich Expositionen im 1.LJ und inhalantsIgE-Verteilung $\geq 3,5$ IU/ml in der Gesamtpopulation N=745 .....	59
Tabelle 14: Signifikante Zusammenhänge bezüglich Expositionen im 1.LJ und perannielsIgE-Verteilung $\geq 0,35$ IU/ml in der Gesamtpopulation N=745 .....	60
Tabelle 15: Signifikante Zusammenhänge bezüglich Expositionen im 1.LJ und foodslgE-Verteilung $\geq 0,35$ IU/ml in der Gesamtpopulation N=745 .....	61
Tabelle 16: Signifikante Zusammenhänge bezüglich Expositionen im 1.LJ und foodslgE-Verteilung $\geq 3,5$ IU/ml in der Gesamtpopulation N=745 .....	62

## 10 Literaturverzeichnis

- Alfven, T.; Braun-Fahrlander, C.; Brunekreef, B.; Mutius, E. von; Riedler, J.; Scheynius, A. et al. (2006): Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle--the PARSIFAL study. In: *Allergy* 61 (4), S. 414–421. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00939.x.
- Anthonisen, Nicholas R.; Connett, John E.; Murray, Robert P. (2002): Smoking and Lung Function of Lung Health Study Participants after 11 Years. In: *Am J Respir Crit Care Med* 166 (5), S. 675–679. DOI: 10.1164/rccm.2112096.
- Asher, M. Innes; Montefort, Stephen; Björkstén, Bengt; Lai, Christopher K. W.; Strachan, David P.; Weiland, Stephan K.; Williams, Hywel (2006): Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. In: *Lancet* 368 (9537), S. 733–743. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0.
- Ball, T. M.; Castro-Rodriguez, J. A.; Griffith, K. A.; Holberg, C. J.; Martinez, F. D.; Wright, A. L. (2000): Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. In: *N Engl J Med* 343 (8), S. 538–543. DOI: 10.1056/NEJM200008243430803.
- Bantz, Selene K.; Zhu, Zhou; Zheng, Tao (2014): The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. In: *J Clin Cell Immunol* 5 (2). DOI: 10.4172/2155-9899.1000202.
- Barnes, Peter J. (2011): Pathophysiology of allergic inflammation. In: *Immunol. Rev.* 242 (1), S. 31–50. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01020.x.
- Bégin, Philippe; Nadeau, Kari C. (2014): Epigenetic regulation of asthma and allergic disease. In: *Allergy Asthma Clin Immunol* 10 (1), S. 27. DOI: 10.1186/1710-1492-10-27.
- Bernard, H.; Ah-Leung, S.; Drumare, M-F; Feraudet-Tarisse, C.; Verhasselt, V.; Wal, J-M et al. (2014): Peanut allergens are rapidly transferred in human breast milk and can prevent sensitization in mice. In: *Allergy* 69 (7), S. 888–897. DOI: 10.1111/all.12411.
- Bion, Victoria; Lockett, Gabrielle A.; Soto-Ramirez, Nelis; Zhang, Hongmei; Venter, Carina; Karmaus, Wilfried et al. (2015): Evaluating the efficacy of breastfeeding

guidelines on long-term outcomes for allergic disease. In: *Allergy*. DOI: 10.1111/all.12833.

Bjerg, A.; Hedman, L.; Perzanowski, M.; Wennergren, G.; Lundbäck, B.; Rönmark, E. (2015): Decreased importance of environmental risk factors for childhood asthma from 1996 to 2006. In: *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 45 (1), S. 146–153. DOI: 10.1111/cea.12439.

Bloomfield, S. F.; Stanwell-Smith, R.; Crevel, R. W. R.; Pickup, J. (2006): Too clean, or not too clean: the Hygiene Hypothesis and home hygiene. In: *Clin Exp Allergy* 36 (4), S. 402–425. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2006.02463.x.

Braun-Fahrlander, C.; Mutius, E. von (2011): Can farm milk consumption prevent allergic diseases? In: *Clin Exp Allergy* 41 (1), S. 29–35. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03665.x.

Braun-Fahrlander, Charlotte (2013): Mikrobielles Umfeld und allergische Erkrankungen im Kindesalter. In: *Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique* 70 (12), S. 714–719. DOI: 10.1024/0040-5930/a000469.

Brick, Tabea; Schober, Yvonne; Bocking, Christian; Pekkanen, Juha; Genuneit, Jon; Loss, Georg et al. (2016): omega-3 fatty acids contribute to the asthma-protective effect of unprocessed cow's milk. In: *The Journal of allergy and clinical immunology*. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.042.

Brunekreef, Bert; Mutius, Erika von; Wong, Gary K.; Odhiambo, Joseph A.; Clayton, Tadd O. (2012): Early life exposure to farm animals and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: an ISAAC Phase Three Study. In: *Int J Epidemiol* 41 (3), S. 753–761. DOI: 10.1093/ije/dyr216.

Campbell, B. E.; Lodge, C. J.; Lowe, A. J.; Burgess, J. A.; Matheson, M. C.; Dharmage, S. C. (2015a): Exposure to 'farming' and objective markers of atopy: a systematic review and meta-analysis. In: *Clin Exp Allergy* 45 (4), S. 744–757. DOI: 10.1111/cea.12429.

Campbell, D. E.; Boyle, R. J.; Thornton, C. A.; Prescott, S. L. (2015b): Mechanisms of allergic disease - environmental and genetic determinants for the development of allergy. In: *Clin Exp Allergy* 45 (5), S. 844–858. DOI: 10.1111/cea.12531.

Cantani, A.; Micera, M. (2005): Epidemiology of passive smoke: a prospective study in 589 children. In: *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 9 (1), S. 23–30.

Caudri, Daan; Wijga, Alet; Scholtens, Salome; Kerkhof, Marjan; Gerritsen, Jorrit; Ruskamp, Jopje M. et al. (2009): Early daycare is associated with an increase in airway symptoms in early childhood but is no protection against asthma or atopy at 8 years. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 180 (6), S. 491–498. DOI: 10.1164/rccm.200903-0327OC.

Cheng, G.; Smith, A. M.; Levin, L.; Epstein, T.; Ryan, P. H.; LeMasters, G. K. et al. (2014): Duration of day care attendance during infancy predicts asthma at the age of seven: the Cincinnati Childhood Allergy and Air Pollution Study. In: *Clin Exp Allergy* 44 (10), S. 1274–1281. DOI: 10.1111/cea.12397.

Cook, D. G.; Strachan, D. P. (1999): Health effects of passive smoking-10: Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. In: *Thorax* 54 (4), S. 357–366.

Cookson, William (2004): The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. In: *Nat Rev Immunol* 4 (12), S. 978–988. DOI: 10.1038/nri1500.

Depner, Martin; Ege, Markus J.; Genuneit, Jon; Pekkanen, Juha; Roponen, Marjut; Hirvonen, Maija-Riitta et al. (2013): Atopic sensitization in the first year of life. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 131 (3), S. 781-788.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.11.048.

Ege, Markus J.; Mayer, Melanie; Normand, Anne-Cecile; Genuneit, Jon; Cookson, William O. C. M.; Braun-Fahrlander, Charlotte et al. (2011a): Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. In: *N Engl J Med* 364 (8), S. 701–709. DOI: 10.1056/NEJMoa1007302.

Ege, Markus J.; Strachan, David P.; Cookson, William O. C. M.; Moffatt, Miriam F.; Gut, Ivo; Lathrop, Mark et al. (2011b): Gene-environment interaction for childhood asthma and exposure to farming in Central Europe. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 127 (1), S. 138-44, 144.e1-4. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.09.041.

Ege, Markus Johannes; Frei, Remo; Bieli, Christian; Schram-Bijkerk, Dieneke; Waser, Marco; Benz, Marcus R. et al. (2007): Not all farming environments protect against the

development of asthma and wheeze in children. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 119 (5), S. 1140–1147. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.01.037.

Ege, Markus Johannes; Herzum, Ileana; Buchele, Gisela; Krauss-Etschmann, Susanne; Lauener, Roger P.; Roponen, Marjut et al. (2008): Prenatal exposure to a farm environment modifies atopic sensitization at birth. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 122 (2), S. 407-12, 412.e1-4. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.06.011.

European Academy of Allergy and Clinical Immunology: Global Atlas of Allergy.

Friedman, Noah J.; Zeiger, Robert S. (2005): The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 115 (6), S. 1238–1248. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.01.069.

Fuchs, Oliver; Genuneit, Jon; Latzin, Philipp; Buchele, Gisela; Horak, Elisabeth; Loss, Georg et al. (2012): Farming environments and childhood atopy, wheeze, lung function, and exhaled nitric oxide. In: *J Allergy Clin Immunol* 130 (2), S. 382-8.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.049.

Gassner-Bachmann, M.; Wuthrich, B. (2000): Farmers' children suffer less from hay fever and asthma. In: *Dtsch Med Wochenschr* 125 (31-32), S. 924–931. DOI: 10.1055/s-2000-6778.

Genuneit, Jon (2012): Exposure to farming environments in childhood and asthma and wheeze in rural populations: a systematic review with meta-analysis. In: *Pediatr Allergy Immunol* 23 (6), S. 509–518. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2012.01312.x.

Genuneit, Jon; Buchele, Gisela; Waser, Marco; Kovacs, Katalin; Debinska, Anna; Boznanski, Andrzej et al. (2011): The GABRIEL Advanced Surveys: study design, participation and evaluation of bias. In: *Paediatr Perinat Epidemiol* 25 (5), S. 436–447. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2011.01223.x.

Goksör, Emma; Amark, Mainor; Alm, Bernt; Gustafsson, Per M.; Wennergren, Göran (2007): The impact of pre- and post-natal smoke exposure on future asthma and bronchial hyper-responsiveness. In: *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 96 (7), S. 1030–1035. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2007.00296.x.

Guedes, H T V; Souza, L S F (2009): Exposure to maternal smoking in the first year of life interferes in breast-feeding protective effect against the onset of respiratory allergy

from birth to 5 yr. In: *Pediatr Allergy Immunol* 20 (1), S. 30–34. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2007.00710.x.

Gunten, S. von; Marsland, B. J.; Garnier, C. von; Simon, D. (2012): Update in clinical allergy and immunology. In: *Allergy* 67 (12), S. 1491–1500. DOI: 10.1111/all.12067.

Haahtela, T.; Laatikainen, T.; Alenius, H.; Auvinen, P.; Fyhrquist, N.; Hanski, I. et al. (2015): Hunt for the origin of allergy - comparing the Finnish and Russian Karelia. In: *Clin Exp Allergy* 45 (5), S. 891–901. DOI: 10.1111/cea.12527.

Haftenberger, M.; Laußmann, D.; Ellert, U.; Kalcklösch, M.; Langen, U.; Schlaud, M. et al. (2013): Prävalenz von Sensibilisierungen gegen Inhalations- und Nahrungsmittelallergene. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (5-6), S. 687–697. DOI: 10.1007/s00103-012-1658-1.

Hagerhed-Engman, L.; Bornehag, C-G; Sundell, J.; Aberg, N. (2006): Day-care attendance and increased risk for respiratory and allergic symptoms in preschool age. In: *Allergy* 61 (4), S. 447–453. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01031.x.

Hantos (2015): EU farms and farmers in 2013: an update. DG Agriculture and Rural Development Economic Analysis of EU Agriculture. Online verfügbar unter [http://ec.europa.eu/agriculture/rural-area-economics/briefs/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/agriculture/rural-area-economics/briefs/index_en.htm), zuletzt geprüft am 29.03.2016.

Heederik, Dick; Sigsgaard, Torben (2005): Respiratory allergy in agricultural workers: recent developments. In: *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 5 (2), S. 129–134.

Heinrich, J.; Richter, K.; Magnussen, H.; Wichmann, H. E. (1998): Is the prevalence of atopic diseases in East and West Germany already converging? In: *Eur J Epidemiol* 14 (3), S. 239–245.

Heppt, Werner (Hg.) (1998): Allergologie. Mit 67 Tabellen. Berlin [u.a.]: Springer.

Hill, David A.; Siracusa, Mark C.; Abt, Michael C.; Kim, Brian S.; Kobuley, Dmytro; Kubo, Masato et al. (2012): Commensal bacteria-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation. In: *Nat Med* 18 (4), S. 538–546. DOI: 10.1038/nm.2657.

Hintze (2013): Der postnatale Einfluss des Bauernhofmilieus auf die Entstehung IgE-abhängiger atopischer Erkrankungen bei Der postnatale Einfluss des Bauernhofmilieus auf die Entstehung IgE-abhängiger atopischer Erkrankungen bei Kindern im Alter von 4 ½ Jahren in einer europäischen Geburtskohortenstudie. Inaugural-Dissertation.

Holgate, Stephen T. (2004): The epidemic of asthma and allergy. In: *J R Soc Med* 97 (3), S. 103–110.

Holgate, Stephen T.; Arshad, Hasan S.; Roberts, Graham C.; Howarth, Peter H.; Thurner, Philipp; Davies, Donna E. (2010): A new look at the pathogenesis of asthma. In: *Clin. Sci.* 118 (7), S. 439–450. DOI: 10.1042/CS20090474.

Holloway, John W.; Yang, Ian A.; Holgate, Stephen T. (2010a): Genetics of allergic disease. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 125 (2 Suppl 2), S. S81-94. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.071.

Holloway, John W.; Yang, Ian A.; Holgate, Stephen T. (2010b): Genetics of allergic disease. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 125 (2 Suppl 2), S. S81-94. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.071.

Huber, Benedikt (2006): 100 Jahre Allergie: Clemens von Pirquet – sein Allergiebegriff und das ihm zugrunde liegende Krankheitsverständnis. In: *Wien Klin Wochenschr* 118 (23-24), S. 718–727. DOI: 10.1007/s00508-006-0712-0.

Huurre, A.; Laitinen, K.; Rautava, S.; Korkeamaki, M.; Isolauri, E. (2008): Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study. In: *Clin Exp Allergy* 38 (8), S. 1342–1348. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03008.x.

Illi, Sabina; Depner, Martin; Genuneit, Jon; Horak, Elisabeth; Loss, Georg; Strunz-Lehner, Christine et al. (2012): Protection from childhood asthma and allergy in Alpine farm environments—the GABRIEL Advanced Studies. In: *J Allergy Clin Immunol* 129 (6), S. 1470-7.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.03.013.

Iyengar, Shuba R.; Walker, W. A. (2012): Immune factors in breast milk and the development of atopic disease. In: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55 (6), S. 641–647. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182617a9d.

Jelding-Dannemand, Ea; Malby Schoos, Ann-Marie; Bisgaard, Hans (2015): Breast-feeding does not protect against allergic sensitization in early childhood and allergy-

associated disease at age 7 years. In: *J Allergy Clin Immunol*. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.02.023.

Johansson, S. G.; Hourihane, J. O.; Bousquet, J.; Bruijnzeel-Koomen, C.; Dreborg, S.; Haahtela, T. et al. (2001): A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. In: *Allergy* 56 (9), S. 813–824.

Johansson, S. G. O.; Bieber, Thomas; Dahl, Ronald; Friedmann, Peter S.; Lanier, Bobby Q.; Lockey, Richard F. et al. (2004): Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 113 (5), S. 832–836. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.12.591.

Kaiser, Jocelyn (2015): IMMUNOLOGY. How farm life prevents asthma. In: *Science (New York, N.Y.)* 349 (6252), S. 1034. DOI: 10.1126/science.349.6252.1034.

Kramer, U.; Heinrich, J.; Wjst, M.; Wichmann, H. E. (1999): Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. In: *Lancet* 353 (9151), S. 450–454. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)06329-6.

Kramer, U.; Oppermann, H.; Ranft, U.; Schafer, T.; Ring, J.; Behrendt, H. (2010): Differences in allergy trends between East and West Germany and possible explanations. In: *Clin Exp Allergy* 40 (2), S. 289–298. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03435.x.

Kramer, U.; Schmitz, R.; Ring, J.; Behrendt, H. (2015): What can reunification of East and West Germany tell us about the cause of the allergy epidemic? In: *Clin Exp Allergy* 45 (1), S. 94–107. DOI: 10.1111/cea.12458.

Kubina (2014): Untersuchungen zu pränatalen Einflussfaktoren der Allergieentwicklung im bäuerlichen Umfeld im Hinblick auf die spezifische Immunglobulin E-Expression nach 4,5 Jahren. Inaugural Dissertation.

Kull, Inger; Melen, Erik; Alm, Johan; Hallberg, Jenny; Svartengren, Magnus; van Hage, Marianne et al. (2010): Breast-feeding in relation to asthma, lung function, and sensitization in young schoolchildren. In: *J Allergy Clin Immunol* 125 (5), S. 1013–1019. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.01.051.

Langen, U. (2012): Classification of specific IgE antibodies in children with hay fever and other atopic diseases in Germany. Results of the German Health Interview and

Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). In:

*Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55 (3), S. 318–328.

DOI: 10.1007/s00103-011-1440-9.

Lau, Susanne (2013): What is new in the prevention of atopy and asthma? In: *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 13 (2), S. 181–186. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32835eb7b1.

Lauener, Roger P.; Birchler, Thomas; Adamski, Jill; Braun-Fahrlander, Charlotte; Bufer, Albrecht; Herz, Udo et al. (2002): Expression of CD14 and Toll-like receptor 2 in farmers' and non-farmers' children. In: *Lancet* 360 (9331), S. 465–466. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09641-1.

Leitlinie\_Allergieprävention2009.

Luis, Anna; Depner, Martin; Gaugler, Beatrice; Saas, Philippe; Casaca, Vera Isabel; Raedler, Diana et al. (2014): Increased regulatory T-cell numbers are associated with farm milk exposure and lower atopic sensitization and asthma in childhood. In: *J Allergy Clin Immunol* 133 (2), S. 551–559. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.06.034.

Luis, Anna; Schaub, Bianca (2012): Lesson from the farm environment. In: *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 12 (2), S. 158–163. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32835109a8.

Loss, Georg; Apprich, Silvia; Waser, Marco; Kneifel, Wolfgang; Genuneit, Jon; Buchele, Gisela et al. (2011): The protective effect of farm milk consumption on childhood asthma and atopy: the GABRIELA study. In: *J Allergy Clin Immunol* 128 (4), S. 766-773.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.07.048.

Mallol, J.; Crane, J.; Mutius, E. von; Odhiambo, J.; Keil, U.; Stewart, A. (2012): The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. In: *Allergol Immunopathol (Madr)*. DOI: 10.1016/j.aller.2012.03.001.

Malouche, Sonia; Boussetta, Khadija; Ben Hassine, Lamia; Malouche, Kais; Siala, Maha; Nessib, Fairouz et al. (2013): Skin sensitization to aeroallergens in the child: cross-sectional study of 200 cases. In: *La Tunisie medicale* 91 (11), S. 627–632.

Martino, David; Prescott, Susan (2011): Epigenetics and Prenatal Influences on Asthma and Allergic Airways Disease. In: *Chest* 139 (3), S. 640–647. DOI: 10.1378/chest.10-1800.

- McFadden, J. P.; Thyssen, J. P.; Basketter, D. A.; Puangpet, P.; Kimber, I. (2015): T helper cell 2 immune skewing in pregnancy/early life: chemical exposure and the development of atopic disease and allergy. In: *The British journal of dermatology* 172 (3), S. 584–591. DOI: 10.1111/bjd.13497.
- Michel, S.; Busato, F.; Genuneit, J.; Pekkanen, J.; Dalphin, J-C; Riedler, J. et al. (2013): Farm exposure and time trends in early childhood may influence DNA methylation in genes related to asthma and allergy. In: *Allergy* 68 (3), S. 355–364. DOI: 10.1111/all.12097.
- Mutius, E.; Schmid, S. (2006): The PASTURE project: EU support for the improvement of knowledge about risk factors and preventive factors for atopy in Europe. In: *Allergy* 61 (4), S. 407–413. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01009.x.
- Mutius, E. von (2010): 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: farm lifestyles and the hygiene hypothesis. In: *Clinical and experimental immunology* 160 (1), S. 130–135. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2010.04138.x.
- Mutius, Erika von (2009): Gene-environment interactions in asthma. In: *J. Allergy Clin. Immunol.* 123 (1), S. 3-11; quiz 12-3. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.10.046.
- Mutius, Erika von (2012): Maternal farm exposure/ingestion of unpasteurized cow's milk and allergic disease. In: *Curr. Opin. Gastroenterol.* 28 (6), S. 570–576. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32835955d3.
- Mutius, Erika von; Vercelli, Donata (2010): Farm living: effects on childhood asthma and allergy. In: *Nat. Rev. Immunol.* 10 (12), S. 861–868. DOI: 10.1038/nri2871.
- Nagel, G.; Buchele, G.; Weinmayr, G.; Bjorksten, B.; Chen, Y-Z; Wang, H. et al. (2009): Effect of breastfeeding on asthma, lung function and bronchial hyperreactivity in ISAAC Phase II. In: *European Respiratory Journal* 33 (5), S. 993–1002. DOI: 10.1183/09031936.00075708.
- Ng, M. L.; Warlow, R. S.; Chrisanthan, N.; Ellis, C.; Walls, R. (2000): Preliminary criteria for the definition of allergic rhinitis: a systematic evaluation of clinical parameters in a disease cohort (I). In: *Clin. Exp. Allergy* 30 (9), S. 1314–1331.
- Nystad, W. (2000): Daycare attendance, asthma and atopy. In: *Ann Med* 32 (6), S. 390–396.

- Oddy, W. H. (2009): The long-term effects of breastfeeding on asthma and atopic disease. In: *Advances in experimental medicine and biology* 639, S. 237–251. DOI: 10.1007/978-1-4020-8749-3\_17.
- Parkin, Jacqueline; Cohen, Bryony (2001): An overview of the immune system. In: *The Lancet* 357 (9270), S. 1777–1789. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04904-7.
- Patil, Veeresh K.; Kurukulaaratchy, Ramesh J.; Venter, Carina; Grundy, Jane; Roberts, Graham; Dean, Tara; Arshad, S. Hasan (2015): Changing prevalence of wheeze, rhinitis and allergic sensitisation in late childhood: findings from 2 Isle of Wight birth cohorts' 12-years apart. In: *Clin Exp Allergy*. DOI: 10.1111/cea.12534.
- Pfefferle, Petra Ina; Buchele, Gisela; Blumer, Nicole; Roponen, Marjut; Ege, Markus Johannes; Krauss-Etschmann, Susanne et al. (2010): Cord blood cytokines are modulated by maternal farming activities and consumption of farm dairy products during pregnancy: the PASTURE Study. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 125 (1), S. 108-15.e1-3. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.09.019.
- Renz, Harald (2009): Praktische Labordiagnostik. Lehrbuch zur Laboratoriumsmedizin, Klinischen Chemie und Hämatologie. Berlin: De Gruyter.
- Riedler, J.; Braun-Fahrlander, C.; Eder, W.; Schreuer, M.; Waser, M.; Maisch, S. et al. (2001a): Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. In: *Lancet* 358 (9288), S. 1129–1133. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06252-3.
- Riedler, Josef; Braun-Fahrlander, Charlotte; Eder, Waltraud; Schreuer, Mynda; Waser, Marco; Maisch, Soyoun et al. (2001b): Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. In: *The Lancet* 358 (9288), S. 1129–1133. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06252-3.
- Round, June L.; Lee, S. Melanie; Li, Jennifer; Tran, Gloria; Jabri, Bana; Chatila, Talal A.; Mazmanian, Sarkis K. (2011): The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. In: *Science* 332 (6032), S. 974–977. DOI: 10.1126/science.1206095.
- Roussel, S.; Sudre, B.; Reboux, G.; Waser, M.; Buchele, G.; Vacheyrou, M. et al. (2011): Exposure to moulds and actinomycetes in Alpine farms: a nested environmental

study of the PASTURE cohort. In: *Environ Res* 111 (6), S. 744–750. DOI: 10.1016/j.envres.2011.05.002.

Saarinen, U. M.; Kajosaari, M. (1995): Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. In: *Lancet* 346 (8982), S. 1065–1069.

Sandvik, L.; Erikssen, G.; Thaulow, E. (1995): Long term effects of smoking on physical fitness and lung function: a longitudinal study of 1393 middle aged Norwegian men for seven years. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 311 (7007), S. 715–718.

Scanlon, Paul D.; Connett, John E.; Waller, Lance A.; Altose, Murray D.; Bailey, William C.; Sonia Buist, A.; e Lung Health Study Research Group, DONALD P.TASHKIN for th (2000): Smoking Cessation and Lung Function in Mild-to-Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *Am J Respir Crit Care Med* 161 (2), S. 381–390. DOI: 10.1164/ajrcm.161.2.9901044.

Schlaud, M.; Atzpodien, K.; Thierfelder, W. (2007): Allergic diseases. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). In: *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50 (5-6), S. 701–710. DOI: 10.1007/s00103-007-0231-9.

Schmitz, Roma; Atzpodien, Karen; Schlaud, Martin (2012): Prevalence and risk factors of atopic diseases in German children and adolescents. In: *Pediatr Allergy Immunol* 23 (8), S. 716–723. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2012.01342.x.

Schuijs, Martijn J.; Willart, Monique A.; Vergote, Karl; Gras, Delphine; Deswarte, Kim; Ege, Markus J. et al. (2015): Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. In: *Science (New York, N.Y.)* 349 (6252), S. 1106–1110. DOI: 10.1126/science.aac6623.

Schvartsman, Claudio; Farhat, Sylvia Costa Lima; Schvartsman, Samuel; Saldiva, Paulo Hilario Nascimento (2013): Parental smoking patterns and their association with wheezing in children. In: *Clinics (Sao Paulo)* 68 (7), S. 934–939. DOI: 10.6061/clinics/2013(07)08.

Silvers, Karen M.; Frampton, Chris M.; Wickens, Kristin; Pattemore, Philip K.; Ingham, Tristram; Fishwick, David et al. (2012): Breastfeeding protects against current asthma

up to 6 years of age. In: *J Pediatr* 160 (6), S. 991-6.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.11.055.

Simpson, A.; Soderstrom, L.; Ahlstedt, S.; Murray, C. S.; Woodcock, A.; Custovic, A. (2005): IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 116 (4), S. 744–749. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.06.032.

Simpson, Angela; Lazic, Nevena; Belgrave, Danielle C. M.; Johnson, Phil; Bishop, Christopher; Mills, Clare; Custovic, Adnan (2015): Patterns of IgE responses to multiple allergen components and clinical symptoms at age 11 years. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 136 (5), S. 1224–1231. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.03.027.

Skadhauge, L. R.; Christensen, K.; Kyvik, K. O.; Sigsgaard, T. (1999): Genetic and environmental influence on asthma: a population-based study of 11,688 Danish twin pairs. In: *The European respiratory journal* 13 (1), S. 8–14.

Smit, Lidwien A. M.; Heederik, Dick; Doekes, Gert; Lammers, Jan-Willem J.; Wouters, Inge M. (2010): Occupational endotoxin exposure reduces the risk of atopic sensitization but increases the risk of bronchial hyperresponsiveness. In: *International archives of allergy and immunology* 152 (2), S. 151–158. DOI: 10.1159/000265536.

Sozanska, B.; Pearce, N.; Dudek, K.; Cullinan, P. (2013): Consumption of unpasteurized milk and its effects on atopy and asthma in children and adult inhabitants in rural Poland. In: *Allergy* 68 (5), S. 644–650. DOI: 10.1111/all.12147.

Strachan, D. P. (1989): Hay fever, hygiene, and household size. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 299 (6710), S. 1259–1260.

Tanaka, Keiko; Miyake, Yoshihiro; Sasaki, Satoshi; Ohya, Yukihiko; Hirota, Yoshio (2008): Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of allergic diseases in Japanese infants: the Osaka Maternal and Child Health Study. In: *J Asthma* 45 (9), S. 833–838. DOI: 10.1080/02770900802339742.

Trepka, M. J.; Heinrich, J.; Wichmann, H. E. (1996): The epidemiology of atopic diseases in Germany: an east-west comparison. In: *Rev Environ Health* 11 (3), S. 119–131.

Wahn, Ulrich (2000): Spezialbericht Allergien. Ergebnis eines Forschungsvorhabens = Special report on allergies. Stuttgart: Metzler-Poeschel (Gesundheitsberichterstattung des Bundes).

Wahn, Ulrich; Mutius, Erika von; Lau, Susanne; Nickel, Renate (2007): The development of atopic phenotypes: genetic and environmental determinants. In: *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 59, S. 1-11; discussion 11-15. DOI: 10.1159/000098508.

WAO-White-Book-on-Allergy.

Waser, M.; Mutius, E. von; Riedler, J.; Nowak, D.; Maisch, S.; Carr, D. et al. (2005): Exposure to pets, and the association with hay fever, asthma, and atopic sensitization in rural children. In: *Allergy* 60 (2), S. 177–184. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00645.x.

Westphal, Otto; Lüderitz, Otto; Staub, Anne Marie (1961): V. Bacterial Endotoxins. In: *J. Med. Chem.* 4 (3), S. 497–504. DOI: 10.1021/jm50019a008.

Wlasiuk, Gabriela; Vercelli, Donata (2012): The farm effect, or: when, what and how a farming environment protects from asthma and allergic disease. In: *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 12 (5), S. 461–466. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328357a3bc.

Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee (1998). In: *Lancet* 351 (9111), S. 1225–1232.

# 11 Anhang

## 11.1 Ergänzung: Material und Methoden

### 11.1.1 Fragebogen Lukas

Ausgewählte Fragen sind gelb markiert.



ID:



Fragebogen zum 1. Lebensjahr

Ihres Kindes

Ulm, September 2003

In diesem Fragebogen stellen wir Ihnen wieder viele Fragen zur Gesundheit Ihres Kindes und zu seinen Lebensumständen. Daher sollte dieser Fragebogen nach Möglichkeit von dem Elternteil ausgefüllt werden, der überwiegend für die Betreuung des Kindes zuständig ist. In den meisten Familien wird dies die Mutter sein.

Wir möchten Sie bitten, alle Fragen zu beantworten. Bitte beachten Sie dabei, dass sich die meisten Fragen auf die Zeit seit dem letzten Interview beim Hausbesuch beziehen, also ungefähr auf die letzten 10 Monate.

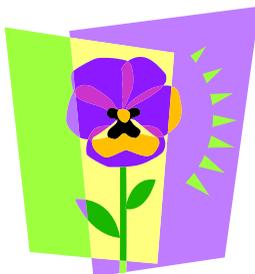
Bitte verwenden Sie beim Ausfüllen des Fragebogens einen Kugelschreiber.

Die meisten Fragen können durch ein Kreuz in dem entsprechenden Kästchen  bei der zutreffenden Antwort beantwortet werden. Bei einigen Fragen finden Sie hinter dem Kästchen einer Antwort einen Pfeil (zum Beispiel: ⇒ weiter mit Frage 8) mit dem Hinweis, mit welcher Fragennummer es weiter geht. Sie können dann direkt zu dieser Frage springen und die dazwischen liegenden Fragen auslassen.

Bitte bringen Sie den Fragebogen zur Untersuchung Ihres Kindes mit.

*[diesen Satz nicht in der Schweizer Version]*

**Wir danken Ihnen herzlich für Ihre Mitarbeit!**



## Fragen zur Gesundheit Ihres Kindes

### Husten

Wahrscheinlich hatte Ihr Kind bereits irgendwann einmal Husten. Wir würden gern Näheres über die Art des Hustens erfahren.

1. Hatte Ihr Kind seit unserem letzten Hausbesuch Husten, ohne dass es erkältet war (d.h. ohne Schnupfen und ohne Fieber über 38,5°C)?

E01

Ja .....  1

Nein .....  2 ⇒ weiter mit Frage 4

2. Wie häufig hatte Ihr Kind seit unserem letzten Hausbesuch Husten, ohne dass es erkältet war?

E02

Seltener als einmal pro Monat .....  1

Einmal pro Monat.....  2

Mindestens zweimal pro Monat .....  3

3. Hustet Ihr Kind häufig nachts, ohne dass es erkältet ist?

E03

Ja .....  1

Nein .....  2

## Pfeifende/ keuchende Atemgeräusche

Mit pfeifenden Atemgeräuschen meinen wir ein pfeifendes Geräusch, das aus dem Brustkorb kommt. Geräuschvolles Atmen durch die Nase ist nicht gemeint.

### 4. Wie häufig hatte Ihr Kind seit unserem letzten Hausbesuch pfeifende oder keuchende Atemgeräusche? E04

- 10
- Nie .....  **1** ⇒ weiter mit Frage
- Seltener als einmal pro Monat .....  **2**
- Einmal pro Monat.....  **3**
- Mindestens zweimal pro Monat.....  **4**

5. Wie häufig hatte Ihr Kind seit unserem letzten Hausbesuch pfeifende oder keuchende Atemgeräusche, ohne dass es erkältet war?

Nie .....  1

E05

Seltener als einmal pro Monat .....  2

Einmal pro Monat.....  3

Mindestens zweimal pro Monat .....  4

6. Hatte Ihr Kind seit unserem letzten Hausbesuch nachts pfeifende oder keuchende Atemgeräusche, ohne dass es erkältet war?

Ja .....  1

E06

Nein .....  2 ⇒ weiter mit Frage 8

7. Wie häufig ist Ihr Kind seit unserem letzten Hausbesuch nachts wegen pfeifender oder keuchender Atemgeräusche aufgewacht?

Nie .....  1

E07

Seltener als einmal pro Monat .....  2

Einmal pro Monat.....  3

Mindestens zweimal pro Monat .....  4

8. Hatte Ihr Kind jemals durch Aufregung oder körperliche Aktivität pfeifende oder keuchende Atemgeräusche, ohne dass es erkältet war?

E08

Ja .....  1

Nein .....  2

9. Hatte Ihr Kind jemals Atemnot, als die pfeifenden/ keuchenden Atemgeräusche auftraten?

E09

Ja.....  1

Nein .....  2

## Hauterkrankungen

10. Hatte Ihr Kind seit unserem letzten Hausbesuch einen juckenden Hautausschlag mit Kratzen und Reiben der Haut?

E10

Ja .....  1

Nein .....  2 ⇒ weiter mit Frage 24

11. War der Hautausschlag jemals an einer der folgenden Stellen?

	ja	nein
Gesicht .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Hals .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Rumpf .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Ellenbeugen/ Kniekehlen .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Hand-/ Fußgelenke .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
An anderen Stellen der Arme oder Beine .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Sonstige Stellen: <span style="border: 1px solid red; padding: 2px;">E11_07s</span> .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

E11\_01

E11\_02

E11\_03

E11\_04

E11\_05

E11\_06

E11\_07

12. Wie alt war Ihr Kind, als es zum ersten Mal diesen juckenden Hautausschlag hatte? Wenn Ihr Kind jünger als 1 Monat war, geben Sie bitte das Alter in Wochen an.

\_\_\_ Wochen oder E12\_01

\_\_\_ Monate E12\_02

13. Wenn Sie die Zeiten, in denen Ihr Kind diesen Hautausschlag hatte, zusammen zählen: Wie lange haben Sie seit unserem letzten Hausbesuch diesen Hautausschlag insgesamt beobachtet?

Für insgesamt weniger als 6 Wochen.....	<input type="checkbox"/>	1
Für insgesamt 6 Wochen bis 2 Monate .....	<input type="checkbox"/>	2
Für insgesamt 3 bis 5 Monate .....	<input type="checkbox"/>	3
Für insgesamt 6 bis 8 Monate .....	<input type="checkbox"/>	4
Für insgesamt mindestens 9 Monate.....	<input type="checkbox"/>	5

E13

**14. Wie häufig kam es seit unserem letzten Hausbesuch vor, dass sich Ihr Kind kratzt?**

E14

Nie .....  1 ⇒ weiter mit Frage 17

Seltener als einmal pro Monat .....  2

Einmal bis dreimal pro Monat .....  3

Einmal bis sechsmal pro Woche .....  4

Ein- oder mehrmals täglich .....  5

**15. Kam es seit unserem letzten Hausbesuch vor, dass sich Ihr Kind wegen eines starken Juckreizes blutig gekratzt hat?**

E15

Ja.....  1

Nein .....  2 ⇒ weiter mit Frage 17

**16. Wie häufig kam es seit unserem letzten Hausbesuch vor, dass sich Ihr Kind blutig gekratzt hat?**

E16

Seltener als einmal pro Monat .....  1

Einmal pro Monat.....  2

Mindestens zweimal pro Monat .....  3

**17. Ist Ihr Kind seit unserem letzten Hausbesuch wegen Juckreiz nachts aufgewacht?**

E17

Ja.....  **1**

Nein .....  **2** ⇒ weiter mit Frage 19

**18. Wie häufig ist Ihr Kind seit unserem letzten Hausbesuch nachts wegen Juckreiz aufgewacht?**

E18

Seltener als einmal pro Monat .....  **1**

Einmal pro Monat.....  **2**

Mindestens zweimal pro Monat .....  **3**

**19. Haben Sie irgend etwas bemerkt, was den Hautausschlag bei Ihrem Kind auslöst?**

E19

Ja.....  1

Nein .....  2 ⇒ weiter mit Frage 21

**20. Was sind Ihrer Meinung nach die Auslöser der Hautveränderungen Ihres Kindes?**

	ja	nein	
Infekte .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E20_01
Aufregung.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E20_02
Schwitzen.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E20_03
Zahnen.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E20_04
Bestimmte Nahrungsmittel .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E20_05
Anderes: _____	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E20_06s

**21. Ist der Hautausschlag wieder völlig verschwunden oder „kommt und geht“ der Hautausschlag?**

E21

Der Hautausschlag ist vollständig verschwunden.  1

Der Hautausschlag „kommt und geht“ .....  2 ⇒ weiter mit Frage 23

Der Hautausschlag ist noch da .....  3 ⇒ weiter mit Frage 23

**22. Wie alt war Ihr Kind, als dieser Hautausschlag wieder vollständig verschwunden ist?**

E22

\_\_\_\_\_ Monate

**23. Haben Sie die Haut Ihres Kindes jemals mit einer cortisonhaltigen Creme/ Salbe behandelt?**

E23

Ja.....  1

Nein .....  2

**24. Hatte Ihr Kind seit unserem letzten Hausbesuch einen Hautausschlag im Windelbereich?**

E24

Ja.....  1

Nein .....  2

**Ärztliche Diagnosen**

**25. Wurde bei Ihrem Kind seit unserem letzten Hausbesuch von einem Arzt/ einer Ärztin eine der folgenden Erkrankungen diagnostiziert?**

	nie	einmal	mehrmals	
3	Spastische Bronchitis, obstruktive Bronchitis oder asthmatische Bronchitis..... <input type="checkbox"/> 1 ..... <input type="checkbox"/> 2 ..... <input type="checkbox"/>			E25_01
3	Asthma ..... <input type="checkbox"/> 1 ..... <input type="checkbox"/> 2 ..... <input type="checkbox"/>			E25_02
3	Neurodermitis bzw. atopisches Ekzem ..... <input type="checkbox"/> 1 ..... <input type="checkbox"/> 2 ..... <input type="checkbox"/>			E25_03
3	Lungenentzündung ..... <input type="checkbox"/> 1 ..... <input type="checkbox"/> 2 ..... <input type="checkbox"/>			E25_04
3	Pseudokrupp..... <input type="checkbox"/> 1 ..... <input type="checkbox"/> 2 ..... <input type="checkbox"/>			E25_05

**26. Wie alt war Ihr Kind, als eine der genannten Diagnosen erstmal gestellt wurde?**

Spastische Bronchitis, obstruktive Bronchitis  
 oder asthmatische Bronchitis..... \_\_\_\_ Monate

Asthma ..... \_\_\_\_ Monate

Neurodermitis bzw. atopisches Ekzem ..... \_\_\_\_ Monate

Lungenentzündung ..... \_\_\_\_ Monate

Mein Kind hatte bisher keine dieser Erkrankungen. ....  **1**

E26\_01

E26\_02

E26\_03

E26\_04

E26\_05

not ticked = 2

**27. Möglicherweise mussten Sie Ihrem kranken Kind schon einmal Medikamente geben: Haben Sie Ihrem Kind Medikamente aus der Schulmedizin oder aus der Naturheilkunde bzw. Homöopathie gegeben?** E27

- Medikamente ausschließlich aus der Schulmedizin....  **1**
- .....Medikamente  
sowohl aus der Schulmedizin, als auch  
aus der Naturheilkunde bzw. Homöopathie .....  **2**
- Medikamente ausschließlich aus der Naturheilkunde  
bzw. Homöopathie .....  **3**
- Mein Kind hat noch keinerlei Medikamente erhalten .. .....  **4**

**28. Hatte Ihr Kind seit unserem letzten Hausbesuch eine der folgenden Infektionen?**

- |   | ja                                | nein                              |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Mittelohrentzündung .....   | <input type="checkbox"/> <b>1</b> | <input type="checkbox"/> <b>2</b> |
| Harnwegsinfektion .....   | <input type="checkbox"/> <b>1</b> | <input type="checkbox"/> <b>2</b> |
| Durchfall für mindestens 2 Tage .....   | <input type="checkbox"/> <b>1</b> | <input type="checkbox"/> <b>2</b> |
| Andere Infektionen: <span style="border: 1px solid red; padding: 2px;">E28_04s</span> ..... | <input type="checkbox"/> <b>1</b> | <input type="checkbox"/> <b>2</b> |

E28\_01

E28\_02

E28\_03

E28\_04

**29. Hat Ihr Kind seit unserem letzten Hausbesuch Antibiotika in Form von Tabletten, Säften, Spritzen oder Infusionen erhalten?**

- E29
- Ja.....  **1**
- Nein .....  **2** ⇒ weiter mit Frage 31

**30. Hat Ihr Kind seit unserem letzten Hausbesuch Antibiotika wegen einer Bronchitis oder einer Lungenentzündung bekommen?**

E30\_01

Ja.....  1

E30\_02

wie oft? \_\_\_\_\_ mal

Nein .....  2

## Fragen zu Stillen und Ernährung Ihres Kindes

Wir haben Sie im letzten Interview und im Tagebuch bereits ausführlich zur Ernährung Ihres Kindes befragt. Trotzdem hätten wir jetzt noch einige spezielle Fragen an die Mutter zu ihrer Stillzeit und zur Ernährung Ihres Kindes:

### 31. Wurde Ihr Kind **jemals gestillt**?

E31

..... Ja  1

Nein .....  2 ⇒ weiter mit Frage 38

### 32. Wie viele Monate wurde Ihr Kind insgesamt gestillt? Wenn Ihr Kind weniger als 1 Monat gestillt wurde, geben Sie bitte die Stilldauer in Wochen an!

\_\_\_\_\_ Monate

\_\_\_\_\_ Wochen

### 33. Hatte die Mutter **während der Stillzeit** Beschwerden aufgrund einer Allergie?

E33

Ja .....  1

Nein .....  2 ⇒ weiter mit Frage 35

**34. Um welche Allergie bzw. Allergien handelte es sich dabei?**

	ja	nein
Heuschnupfen .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Asthma .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Neurodermitis (atopische Dermatitis, endogenes Ekzem) .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Sonstige: <input type="text" value="E34_04s"/> .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

E34\_01  
E34\_02

E34\_03

E34\_04

**35. Hat die Mutter während der Stillzeit eines oder mehrere der folgenden Medikamente eingenommen?**

ja            nein

Asthmamedikamente  
(Tabletten, Sprays, Inhalationen).....  1 .....  2

Heuschnupfenmedikamente .....  1 .....  2

E35\_01

E35\_02

**36. Hat die Mutter während der Stillzeit irgendwelche Antibiotika eingenommen?**

E36

Ja .....  1

Nein .....  2 ⇒ weiter mit Frage 38

**37. Hat die Mutter in dieser Zeit, während sie Antibiotika einnahm,**

ja            nein

weiter gestillt? .....  1 .....  2

die Milch abgepumpt und verworfen? .....  1 .....  2

E37\_01

E37\_02

**38. Hat Ihr Kind seit unserem letzten Hausbesuch Kuhmilch oder Ziegenmilch (verdünnt oder unverdünnt) getrunken?**

Bitte beachten Sie, dass hier nicht Säuglingsmilchprodukte gemeint sind.

..... ja ..... nein

..... Kuhmilch direkt

vom Bauernhof, ohne Abkochen .....  1 .....  2

E38\_01

..... Kuhmilch direkt

vom Bauernhof, abgekocht.....  1 .....  2

E38\_02

..... Vorzugsmilch

.....  1 .....  2

E38\_03

..... Schweiz:

Vorzugsmilch (z.B. Demeter), Rohmilch

..... Österreich:

keine Antwortkategorie Vorzugsmilch!

..... Pasteurisierte

Frischmilch (Kuhmilch) .....  1 .....  2

E38\_04

H-Milch (Kuhmilch) .....  1 .....  2

E38\_05

..... Schweiz: UHT-Milch, H-Milch

..... Zubereitungen

aus Milchpulver (Kuhmilch).....  1 .....  2

E38\_06

Nicht pasteurisierte Ziegenmilch.....  1 .....  2

E38\_07

**39. Wie alt war Ihr Kind, als es zum ersten Mal Kuhmilch direkt vom Bauernhof getrunken hat?**

not ticked = 2

Mein Kind hat noch keine Kuhmilch direkt vom Bauernhof getrunken .....  1

E39\_01

Kuhmilch direkt vom Bauernhof, ohne Abkochen ...Alter: \_\_\_\_\_ Monate

E39\_02

Kuhmilch direkt vom Bauernhof, abgekocht .....Alter: \_\_\_\_\_ Monate

E39\_03

**40. Hat Ihr Kind jemals Käse gegessen?**

E40

Ja .....  1

Nein .....  2 ⇒ weiter mit Frage 42

**41. Welche Käsesorte hat Ihr Kind überwiegend gegessen? Bitte geben Sie die Sorte und den Markennamen an**

E41\_01

E41\_02

**K1. Welche Art von Käse haben Sie Ihrem Kind gefüttert?**

Ausschließlich Käse aus pasteurisierter Milch

Ausschließlich Rohmilchkäse .....

Sowohl Käse aus pasteurisierter Milch, als auch Rohmilchkäse .....

Käse aus Milch vom eigenen Bauernhof .....

*Diese Frage nur in Frankreich!*

**K2. Welche Käsesorten haben Sie bisher gefüttert?  
(jeweils mit lokalem Markennamen)**

ja

nein

..... Hartkäse..

..... „halbharder  
Käse“  .....

.....

..... Weichkäse

Blauschimmelkäse .....  .....

Frischkäse .....  .....

..... Käse, der auf  
dem eigenen Hof hergestellt wurde .....  .....

*Diese Frage nur in Frankreich!*

**K3. Wie füttern Sie den Rohmilchkäse bzw. den Käse aus Milch vom  
eigenen Bauernhof üblicherweise?**

ja

nein

..... Roh.....

..... Erhitzt/  
geschmolzen (z.B. überbacken) .....  .....

..... Als Bestandteil  
anderer Nahrungsmittel  
(z.B. in einem Auflauf) .....  .....

*Diese Frage nur in Frankreich!*

**K4. Wie häufig füttern Sie durchschnittlich Rohmilchkäse bzw. Käse aus Milch vom eigenen Hof?**

Nie .....

Seltener als einmal pro Woche .....

1- 6 mal pro Woche .....

Mehr als 6 mal pro Woche .....

*Diese Frage nur in Frankreich!*

**42. Verträgt Ihr Kind bestimmte Nahrungsmittel nicht?**

E42

Ja .....  1

Nein .....  2 ⇒ weiter mit Frage 49

**43. Reagiert Ihr Kind auf irgendwelche Nahrungsmittel mit Magen-Darm-Beschwerden? Wir meinen damit Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder weiche Stühle.**

E43

Ja .....  1

Nein .....  2 ⇒ weiter mit Frage 45

**44. Auf welche Nahrungsmittel reagiert Ihr Kind mit derartigen Magen-Darm-Beschwerden?**

- |  | ja                         | nein                       |
|--|----------------------------|----------------------------|
| Milch und Milchprodukte.....                 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| Hühnereier .....                             | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| Fisch.....                                   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| Weizenmehl oder andere Getreideprodukte..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| Nüsse .....                                  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| Soja .....                                   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| Zitrusfrüchte .....                          | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| Anderes Obst oder Gemüse.....                | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| Anderes Nahrungsmittel: _____                | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

E44\_01

E44\_02

E44\_03

E44\_04

E44\_05

E44\_06

E44\_07

E44\_08

E44\_09

E44\_09s

45. Reagiert Ihr Kind auf irgendwelche Nahrungsmittel mit Hautveränderungen? Wir meinen damit eine Nesselsucht oder das Auftreten bzw. die Verschlechterung einer Neurodermitis.

Ja.....  1

E45

Nein .....  2 ⇒ weiter mit Frage 47

**46. Auf welche Nahrungsmittel reagiert Ihr Kind mit derartigen Hautveränderungen?**

- |   | ja                         | nein                       |
|---|----------------------------|----------------------------|
| Milch und Milchprodukte.....  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| Hühnereier .....  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| Fisch.....  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| Weizenmehl oder andere Getreideprodukte.....  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| Nüsse .....   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| Soja .....  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| Zitrusfrüchte .....   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| Anderes Obst oder Gemüse.....   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| Anderes Nahrungsmittel: _____ <span style="border: 1px solid red; padding: 2px;">E46_09s</span> ..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

E46\_01

E46\_02

E46\_03

E46\_04

E46\_05

E46\_06

E46\_07

E46\_08

E46\_09

**47. Wurde bei Ihrem Kind von einem Arzt/ einer Ärztin eine Nahrungsmittelallergie diagnostiziert?**

E47

Ja.....  1

Nein .....  2 ⇒ weiter mit Frage 49

**48. Wurde diese Nahrungsmittelallergie durch einen Allergietest bestätigt?**

- |  | ja                         | nein                       |
|--|----------------------------|----------------------------|
| Durch einen Hauttest, einen Bluttest oder einen oralen Provokationstest..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| Durch einen anderen Test, z.B. Bioresonanz.....                              | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

E48\_01

E48\_02

**49. Gibt es bestimmte Nahrungsmittel, die Sie in der Ernährung Ihres Kindes bisher bewusst vermieden haben?**

E49

Ja.....  1

Nein .....  2 ⇒ weiter mit Frage 52

**50. Welche Nahrungsmittel waren dies?**

	ja	nein	
Milch und Milchprodukte .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E50_0
Getreideprodukte .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E50_02
Eier .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E50_03
Fisch .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E50_04
Nüsse .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E50_05
Soja .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E50_06
Zitrusfrüchte .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E50_07
Sonstiges Obst oder Gemüse .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E50_08
Fleisch .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E50_09
Andere .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E50_10

Wenn ja: Welche? \_\_\_\_\_ E50\_10s

**51. Warum haben Sie diese Nahrungsmittel in der Ernährung Ihres Kindes vermieden?**

	ja	nein	
Wegen Allergien bzw. Atemwegsbeschwerden des Kindes .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E51_01
Zur Vorbeugung von Allergien .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E51_02
Weil von einem Arzt/ einer Ärztin so empfohlen .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E51_03
Aus einem anderen Grund: _____ <span style="border: 1px solid red; padding: 2px;">E51_04s</span> .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E51_04

## Fragen zur landwirtschaftlichen Umgebung

Die Fragen, die wir Ihnen nun stellen, beziehen sich auf Ihren Kontakt zur Landwirtschaft bzw. Ihre landwirtschaftliche Tätigkeit. Bitte denken Sie daran, dass es ausschließlich um die Zeit seit unserem letzten Hausbesuch, d.h. ungefähr um die letzten 10 Monate geht.

**52. Hat Ihr Kind seit unserem letzten Hausbesuch auf einem Bauernhof gelebt oder haben Sie oder Ihre Familie in dieser Zeit einen Hof bewirtschaftet?**

Ja .....  1

E52

Nein .....  2 ⇒ weiter mit Frage 77

**53. Wie viel hat die Mutter des Kindes seit unserem letzten Hausbesuch auf diesem Hof gearbeitet?**

Ganztags .....  1

E53

Halbtags .....  2

Weniger als halbtags .....  3

Überhaupt nicht .....  4

**54. Wie viel hat der Vater des Kindes seit unserem letzten Hausbesuch auf diesem Hof gearbeitet?**

E54

Ganztags .....  1

Halbtags .....  2

Weniger als halbtags .....  3

Überhaupt nicht .....  4

55. Hat sich seit unserem letzten Hausbesuch vor etwa 10 Monaten die Art der Bewirtschaftung Ihres Hofes geändert?

(Beispiel: Sie hatten vorher Milchvieh, jetzt eine Rinderzucht)

E55\_01 { Ja .....  1  
 Nein .....  2 ⇒ weiter mit

Frage 57

E55\_02 Die Bewirtschaftung des Hofes wurde  
 komplett aufgegeben .....  1 ⇒ weiter mit Frage

59

56. Was ist jetzt Ihre Hauptbewirtschaftungsform?

ja            nein

Milchviehhaltung .....  1 .....  2

E56\_01

Schweinezucht oder -mast .....  1 .....  2

E56\_02

Geflügelhaltung .....  1 .....  2

E56\_03

Sonstige Tierhaltung (z.B. Rinder, Pferde, **Hirsche**,  
**Wildschweine**) .....  1 .....  2

E56\_04

Ackerbau (Getreide etc.) .....  1 .....  2

E56\_05

Sonderkulturen (z.B. Gemüse, Obst, Beeren, **Tabak**)

.....  1 .....  2

E56\_06

Waldwirtschaft .....  1 .....  2

E56\_07

Sonstiges:  .....  1 .....  2

E56\_08

in Frankreich zusätzlich: Hirsche, Wildschweine sowie Tabak (s.o.)

**57. Gab es seit unserem letzten Hausbesuch größere  
Veränderungen im Viehbestand?**

E57

Ja.....  **1**

Nein .....  **2** ⇒ weiter mit Frage 59

**58. Welche Nutztiere werden zur Zeit gehalten, und in welcher Zahl?**

(Mehrere Antworten sind möglich)

**Bitte beachten Sie, dass Hunde und Katzen hier nicht als Nutztiere gemeint sind! Fragen speziell zu Hunden und Katzen folgen weiter hinten im Fragebogen.**

	ja	Anzahl	nein
Milchkühe .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="text" value="E58_01"/>	<input type="checkbox"/> 2 <input type="text" value="E58_01a"/>
Sonstige Rinder/ Kälber/ Jungvieh .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="text" value="E58_02"/>	<input type="checkbox"/> 2 <input type="text" value="E58_02a"/>
Schweine.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="text" value="E58_03"/>	<input type="checkbox"/> 2 <input type="text" value="E58_03a"/>
Geflügel (Hühner, Puten, Gänse etc.).....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="text" value="E58_04"/>	<input type="checkbox"/> 2 <input type="text" value="E58_04a"/>
Pferde (auch Ponys, Esel).....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="text" value="E58_05"/>	<input type="checkbox"/> 2 <input type="text" value="E58_05a"/>
Schafe/ Ziegen .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="text" value="E58_06"/>	<input type="checkbox"/> 2 <input type="text" value="E58_06a"/>
Hasen/ Kaninchen .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="text" value="E58_07"/>	<input type="checkbox"/> 2 <input type="text" value="E58_07a"/>
Andere Nutztiere: .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="text" value="E58_08"/>	<input type="checkbox"/> 2 <input type="text" value="E58_08a"/>
Wenn ja, welche anderen		<input type="text" value="58_Nutztiere?"/>	

**59. Falls Sie Gemüse oder Getreide anbauen: Welche Anbauform betreiben Sie?**

**Wenn Sie die Bewirtschaftung Ihres Hofes seit unserem letzten Hausbesuch aufgegeben haben: Welche Anbauform haben Sie davor betrieben?**

Kein Gemüse- oder Getreideanbau .....  1

„Normaler“, konventioneller Anbau .....  2

**Schweiz: IP (Integrierte Produktion), konventioneller Anbau**

Kontrolliert biologischer bzw. ökologischer Anbau .....  3

Bio-dynamischer Anbau (Demeter).....  4

**60. Haben oder hatten Sie seit unserem letzten Hausbesuch Milchvieh- oder andere Rinderhaltung?**

E60

Ja.....  1

Nein .....  2 ⇒ weiter mit Frage 63

**61. Welches Futter erhielten Ihre Kühe/ Rinder seit unserem letzten Hausbesuch vor etwa 10 Monaten? (Mehrere Antworten sind möglich)**

- |   | ja                         | nein                       |        |
|---|----------------------------|----------------------------|--------|
| Heu .....   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | E61_01 |
| Silage (Grassilage, Maissilage o.a.) .....                          | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | E61_02 |
| Stroh .....   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | E61_03 |
| Futtermehl .....  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | E61_04 |
| Grascops/ Graspellets oder anderes Futter in pelletierter Form..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | E61_05 |
| Krafftutter/ Milchleistungsfutter etc.....                          | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | E61_06 |
| Anderes Futter .....  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | E61_07 |

Wenn ja, welches?

\_\_\_\_\_ E61\_08 \_\_\_\_\_

**62. Welche Art von Silage erhielten Ihre Kühe/ Rinder seit unserem letzten Hausbesuch?**

not ticked = 2

Trifft nicht zu, da die Tiere keine Silage erhielten.....  1

E62\_01

- |                        | ja                         | nein                       |        |
|------------------------|----------------------------|----------------------------|--------|
| Grassilage .....       | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | E62_02 |
| Maissilage.....        | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | E62_03 |
| Rübenblattsilage ..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | E62_04 |
| Anderer Silage .....   | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | E62_05 |

Wenn ja, welche?

\_\_\_\_\_ E62\_05s \_\_\_\_\_

**63. Wies Ihr Heu seit unserem letzten Hausbesuch sichtbaren Schimmel oder graue Beläge auf?**

Wir verwenden auf unserem Hof keinerlei Heu .....  1 E63\_01

Ja.....  1 E63\_02

Nein.....  2

**64. Welche Art von Einstreu haben Sie seit unserem letzten Hausbesuch vor etwa 10 Monaten verwendet?**

	ja	nein	
Rindenmulch.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E64_01
Sägmehl/ Hobelspäne .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E64_02
Langes Stroh .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E64_03
Gehäckseltes Stroh .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E64_04
Saures Gras aus Feuchtwiesen.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E64_05
Andere Art von Einstreu.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E64_06

Wenn ja, welches?

**65. Um welche Art von Stroh handelt es sich bei der Einstreu?**

Wir verwenden kein Stroh als Einstreu .....  1 E65\_01

	ja	nein	
Gerste.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E65_02
Hafer.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E65_03
Weizen.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E65_04
Anderes Stroh.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E65_05

Wenn ja, welches?

E65\_05s

**66. Hat die Mutter des Kindes seit unserem letzten Hausbesuch die Berufstätigkeit als Landwirtin aufgegeben?**

E66

Ja .....  1

Nein .....  2 ⇒ weiter mit Frage 68

**67. Warum hat die Mutter die Tätigkeit aufgegeben?**

ja                  nein

Wegen Allergien/ Atemwegsbeschwerden  
des Kindes .....  1 .....  2

E67\_01

Wegen eigener Allergien/ Atemwegsbeschwerden ....  1 .....  2

E67\_02

Zur Vorbeugung von Allergien .....  1 .....  2

E67\_03

Aus familiären Gründen (z.B. Zeitmangel) .....  1 .....  2

E67\_04

Weil der landwirtschaftliche Betrieb aus gesundheitlichen  
Gründen komplett aufgegeben wurde .....  1 .....  2

E67\_05

Weil der landwirtschaftliche Betrieb aus wirtschaftlichen oder  
anderen Gründen komplett aufgegeben wurde .....  1 .....  2

E67\_06

**68. Hat sich die Art der Aufgaben auf dem Hof, die die Mutter üblicherweise ausübt, seit unserem letzten Hausbesuch in irgendeiner Form verändert?**

E68

Ja .....  1

Nein .....  2 ⇒ weiter mit Frage 70

**69. Bei welcher der folgenden Tätigkeiten war die Mutter seit unserem letzten Hausbesuch regelmäßig beteiligt oder bei deren Durchführung anwesend?**

	ja	nein	
Melken.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E69_01
Entmisten .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E69_02
Einstreuen .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E69_03
Waschen der Melkutensilien .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E69_04
Reinigen der Tiere.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E69_05
Umgang mit Heu .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E69_06
Umgang mit Silage .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E69_07
Umgang mit Kompost.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E69_08
Reinigung von Ställen oder Scheunen .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E69_09
Dreschen/ Getreidemahlen .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E69_10
Eier im Geflügelstall einsammeln .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E69_11
Reinigung des Geflügelstalles .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E69_12
Sonstiges: _____ <span style="border: 1px solid red; padding: 2px;">E69_13s</span> .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E69_13

**70. Wie häufig hat sich die Mutter des Kindes im Durchschnitt in einem Stall aufgehhalten?**

**Im 3.- 4. Lebensmonat des Kindes**

Gar nicht  1 E70a\_01 not ticked = 2

Durchschnittlich E70a\_02 Tage pro Woche

An diesen Tagen durchschnittlich E70a\_03 Stunden pro Tag

**Im 5.- 6. Lebensmonat des Kindes**

Gar nicht  1 E70b\_0 not ticked = 2

Durchschnittlich E70b\_0 Tage pro Woche

An diesen Tagen durchschnittlich E70b\_0 Stunden pro Tag

**Im 7.- 12. Lebensmonat des Kindes**

Gar nicht  1 E70c\_01 not ticked = 2

Durchschnittlich \_\_\_\_\_ Tage pro Woche E70c\_02

An diesen Tagen durchschnittlich \_\_\_\_\_ Stunden pro Tag E70c\_03

**71. Wie häufig hat sich die Mutter des Kindes im Durchschnitt in einer Scheune aufgehalten?**

**Im 3.- 4. Lebensmonat des Kindes**

Gar nicht  1 E71a\_01 not ticked = 2

Durchschnittlich \_\_\_\_\_ Tage pro Woche E71a\_02 E71a\_03

An diesen Tagen durchschnittlich \_\_\_\_\_ Stunden pro Tag

**Im 5.- 6. Lebensmonat des Kindes**

Gar nicht  1 E71b\_0 not ticked = 2

Durchschnittlich \_\_\_\_\_ Tage pro Woche E71b\_0

An diesen Tagen durchschnittlich \_\_\_\_\_ Stunden pro Tag E71b\_0

**Im 7.- 12. Lebensmonat des Kindes**

not ticked = 2

Gar nicht  1 E71c\_01

Durchschnittlich \_\_\_\_\_ Tage pro Woche E71c\_02

An diesen Tagen durchschnittlich \_\_\_\_\_ Stunden pro Tag E71c\_03

## Fragen zum Stallaufenthalt Ihres Kindes

Wir haben Sie bereits im Tagebuch zu Stallaufhalten Ihres Kindes befragt. Da dies aber für uns ein wichtiges Thema ist, möchten wir Ihnen hier nochmals einige Fragen zu Stallbesuchen Ihres Kindes stellen.

72. **Wie häufig wurde Ihr Kind seit unserem letzten Hausbesuch mit in den Stall genommen? Wir meinen damit Ställe von Großvieh wie Kühe, Schweine, Pferde, Schafe, Ziegen.**

not ticked = 2

Gar nicht.....  1 ⇒ weiter mit Frage 74

E72\_01

Durchschnittlich \_\_\_\_\_ Tage pro Woche

E72\_02

An diesen Tagen durchschnittlich \_\_\_\_\_ Stunden pro Tag

E72\_03

73. **War Ihr Kind seit unserem letzten Hausbesuch regelmäßig während der Fütterung der Tiere oder in der ersten Stunde nach der Fütterung im Stall anwesend? Mit regelmäßig meinen wir mindestens einmal pro Woche.**

E73

Ja.....  1

Nein .....  2

74. **Haben Sie Ihr Kind zur letzten Heuernte mitgenommen?**

Ja.....  1

E74

Nein .....  2

75. **Hält sich Ihr Kind regelmäßig auf einem anderen Bauernhof auf (z.B. bei Großeltern, Tanten, Freunden)? Mit regelmäßig meinen wir mindestens einmal pro Woche.**

E75

Ja.....  1

Nein .....  2 ⇒ weiter mit Frage 79

**76. Wie häufig wird Ihr Kind dort mit in den Stall genommen?**

not ticked = 2

Gar nicht .....  1 E76\_01

Durchschnittlich ca. \_\_\_\_\_ Stunden pro Monat E76\_02

**Bitte machen Sie mit Frage 79 weiter!**

Die Fragen 77 und 78 richten sich an Familien, die nicht auf einem Bauernhof

leben und keinen Hof bewirtschaften.

**77. Hält sich Ihr Kind regelmäßig auf einem Bauernhof auf (z.B. bei Großeltern, Tanten, Freunden)? Mit regelmäßig meinen wir mindestens einmal pro Woche.**

Ja .....  1 E77

Nein .....  2 ⇒ weiter mit Frage 79

**78. Wie häufig wird Ihr Kind dort mit in den Stall genommen?**

not ticked = 2

Gar nicht .....  1 E78\_01

Durchschnittlich ca. \_\_\_\_\_ Stunden pro Monat E78\_02

**79. Hat Ihr Kind regelmäßig Kontakt zu Heu, beispielsweise wenn es auf das Heu gesetzt oder gelegt wird? Regelmäßig bedeutet mindestens einmal pro Woche.**

ja .....  1 E79

nein .....  2

## Fragen zu den Lebensumständen Ihres Kindes

Die nächsten Fragen betreffen die derzeitigen Lebensumstände Ihrer Familie. Uns interessiert, ob sich seit unserem letzten Hausbesuch etwas an den Bedingungen verändert hat, unter denen Ihr Kind aufwächst.

**80. Sind Sie seit unserem letzten Hausbesuch, als Ihr Kind ca. zwei Monate alt war, umgezogen?**

ja .....  1

nein .....  2

E80

**81. Wie viele Personen einschließlich aller Kinder wohnen derzeit ständig in Ihrem Haushalt? (Bitte vergessen Sie dabei nicht, auch sich selbst mitzuzählen!)**

Anzahl

Kinder im Alter von 0- 12 Jahren ..... \_\_\_\_\_

Jugendliche im Alter von 13- 17 Jahren..... \_\_\_\_\_

Erwachsene (18 Jahre und älter)..... \_\_\_\_\_

E81\_01

E81\_02

E81\_03

**82. Wo hielt sich Ihr Kind seit unserem letzten Hausbesuch tagsüber üblicherweise auf?**

not ticked = 2

Zuhause .....  1

Bei den Großeltern .....  1

Bei einer Tagesmutter oder einem Tagesvater.....  1

In einer Kinderkrippe.....  1

Woanders: \_\_\_\_\_  1

E82\_05s

E82\_01

E82\_02

E82\_03

E82\_04

E82\_05

83. Wer kümmert sich werktags während der meisten Zeit des Tages um das Kind?

not ticked = 2

Die Mutter .....  1

E83\_01

Der Vater .....  1

E83\_02

Großeltern .....  1

E83\_03

Tagesmutter/ -vater oder Kinderpfleger/in in der Krippe .....  1

E83\_04

Andere: \_\_\_\_\_  1

E83\_05s

E83\_05

84. Wird Ihr Kind regelmäßig zusammen mit anderen Kindern betreut (z.B. durch eine Tagesmutter, in einer Kinderkrippe oder bei den Großeltern)? Die eigenen Geschwister sind dabei nicht gemeint.

ja .....  1

E84\_01

wenn ja, mit wie vielen anderen Kindern? \_\_\_\_\_

E84\_02

nein .....  2 ⇒ weiter mit Frage 87

85. Seit wann wird Ihr Kind zusammen mit anderen Kindern betreut?

Seit dem Alter von \_\_\_ Monaten

E85

86. Wie häufig pro Woche und wie viele Stunden am Tag wird Ihr Kind üblicherweise zusammen mit anderen Kindern betreut?

\_\_\_ Tage pro Woche

E86\_01

\_\_\_ Stunden pro Tag

E86\_02

**87. Besuchen Geschwister Ihres Kindes den Kindergarten?**

not ticked = 2

- Mein Kind hat keine Geschwister.....  1 E87\_01
- ja.....  1 E87\_02
- nein.....  2

**88. Hat Ihr Kind ein eigenes Zimmer?**

ja.....  1

nein, es schläft im Elternschlafzimmer.....  2

nein, es teilt sich ein Zimmer mit seinen Geschwistern .....  3

Wie viele? \_\_\_\_ Geschwister

E88\_01

**89. Seit wann schläft Ihr Kind in diesem Zimmer?**

not ticked = 2

Seit der Geburt .....  1

Seit dem Alter von \_\_\_\_ Monaten

**90. Wo hat das Kind seit unserem letzten Hausbesuch während der Nächte überwiegend geschlafen?**

not ticked = 2

Im eigenen Bett.....  1

Im elterlichen Bett .....  1

Sonstiges:  .....  1

**91. Befindet sich auf der Matratze Ihres Kindes zur Zeit ein milbendichtcher Überzug?**

Wir meinen damit die beschichteten milbendichten Bezüge, die die Matratze vollständig umgeben und die Sie nur im Sanitätshaus bzw. in der Apotheke erwerben können. [Erläuterung nur in Deutschland]

ja.....  1

nein .....  2 ⇒ weiter mit Frage 93

**92. Seit wann verwenden Sie diesen milbendichten Überzug im Bett Ihres Kindes?**

Seit der Geburt.....  1

E92\_01

not ticked = 2

Seit dem Alter von \_\_\_\_ Monaten

E92\_02

**93. Seit wann schläft Ihr Kind auf einem Kopfkissen?**

not ticked = 2

Mein Kind hat kein Kopfkissen..  1 ⇒ weiter mit Frage 95

E93\_01

Seit der Geburt .....  1

E93\_02

Seit dem Alter von \_\_\_\_ Monaten

E93\_03

**94. Aus welchem Material besteht die Füllung des Kopfkissens bei Ihrem Kind?**

ja nein

Sommer Winter

Sommer+Winter = 3

Schaumstoff.....  1 .....  2 .....  4 E94\_01

Kunstfaser/ Synthetikfaser.....  1 .....  2 .....  4 E94\_02

Daunen/ Federn.....  1 .....  2 .....  4 E94\_03

Sonstiges: E94\_04s .....  1 .....  2 .....  4 E94\_04

**95. Welche Art von Bettdecke hat Ihr Kind?**

ja nein

Sommer Winter

Sommer+Wi

Synthetische Bettdecke .....  1 .....  2 .....  4 E95\_01

Feder- bzw. Daunendecke.....  1 .....  2 .....  4 E95\_02

Decke aus Naturfasern .....  1 .....  2 .....  4 E95\_03

Sonstiges: E95\_04s .....  1 .....  2 .....  4 E95\_04

**96. Gibt es in Ihrer Wohnung Feuchtigkeitsflecken bzw. Schimmelbefall an Wänden oder Decken? - Feuchtigkeitsflecken in Bad oder Küche sind dabei nicht gemeint, sondern nur in Räumen wie Wohnzimmer, Schlafzimmer oder Kinderzimmer.**

	ja	nein
Feuchtigkeitsflecken, aber <u>ohne</u> Schimmelbefall .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Feuchtigkeitsflecken, <u>mit</u> Schimmelbefall .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

E96\_01

E96\_02

## Fragen zu Haustieren

Mit Haustieren meinen wir auch Hunde und Katzen, die sich nicht im Haus aufhalten.

**97. Welche Haustiere haben Sie zur Zeit?**

	ja	Anzahl	nein
Hunde .....	<input type="checkbox"/> 1	E97_01	<input type="checkbox"/> 2 E97_01a
Katzen .....	<input type="checkbox"/> 1	E97_02	<input type="checkbox"/> 2 E97_02a
Vögel .....	<input type="checkbox"/> 1	E97_03	<input type="checkbox"/> 2 E97_03a
Sonstige: .....	<input type="checkbox"/> 1	E97_04	<input type="checkbox"/> 2 E97_04a
Wenn ja, welche? _____		E97_05	
_____		E97_06	

**98. Haben Sie seit unserem letzten Hausbesuch vor ca. 10 Monaten Haustiere weggegeben?**

not ticked = 2

Nein .....	<input type="checkbox"/> 1	E98_01
Nein, aber ein Tier ist gestorben .....	<input type="checkbox"/> 1	E98_02
Ja, wegen Allergien bzw. Atemwegsbeschwerden des Kindes .....	<input type="checkbox"/> 1	E98_03
Ja, wegen Allergien bzw. Atemwegsbeschwerden eines anderen Familienmitglieds .....	<input type="checkbox"/> 1	E98_04
Ja, zur Vorbeugung von Allergien .....	<input type="checkbox"/> 1	E98_05
Ja, aus anderen Gründen .....	<input type="checkbox"/> 1	E98_06

Bitte beachten Sie, dass sich auch die folgenden Fragen 99 bis 104 auf die Zeit seit unserem letzten Hausbesuch, d.h. ungefähr auf die letzten 10 Monate, beziehen.

**99. Hält sich Ihre Katze innerhalb der Wohnräume auf?**

E99

Wir haben keine Katze.....  1 ⇒ weiter mit Frage 102

Nie im Haus .....  2 ⇒ weiter mit Frage 102

Gelegentlich im Haus.....  3

Häufig im Haus .....  4

Meistens im Haus .....  5

**100. Hält sich Ihre Katze in dem Zimmer auf, in dem Ihr Kind schläft?**

E100

Nie.....  1 ⇒ weiter mit Frage 102

Gelegentlich .....  2

Häufig.....  3

Meistens.....  4

**101. Hält sich Ihre Katze im Bett Ihres Kindes auf?**

E101

Nie.....  1

Gelegentlich .....  2

Häufig.....  3

meistens.....  4

**T1. Hatte Ihr Kind außerhalb Ihrer eigenen Wohnung während seines ersten Lebensjahres Kontakt mit Katzen, z.B. bei Verwandten oder Freunden oder ggf. auch bei der Tagesmutter?**

ja.....

nein.....

*nur in Finnland!*

**102. Hält sich Ihr Hund innerhalb des Hauses auf?**

E102

Wir haben keinen Hund .....  **1** ⇒ weiter mit Frage 105

Nie im Haus .....  **2** ⇒ weiter mit Frage 105

Gelegentlich im Haus.....  **3**

Häufig im Haus .....  **4**

meistens im Haus .....  **5**

**103. Hält sich Ihr Hund in dem Zimmer auf, in dem Ihr Kind schläft?**

Nie.....  1 ⇒ weiter mit Frage 105

Gelegentlich .....  2

E103

Häufig.....  3

meistens.....  4

**104. Hält sich Ihr Hund im Bett Ihres Kindes auf?**

E104

Nie.....  1

Gelegentlich .....  2

Häufig.....  3

meistens.....  4

**T2. Hatte Ihr Kind außerhalb Ihrer Wohnung während seines ersten Lebensjahres Kontakt zu Hunden, z.B. bei Verwandten oder Freunden oder ggf. auch bei der Tagesmutter?**

ja.....

nein.....

*nur in Finnland!*

## Fragen zum Rauchen und zur Allergenvermeidung

**105. Hat die Mutter des Kindes seit unserem letzten Hausbesuch Zigaretten geraucht?**

E105

ja .....  1

nein .....  2 ⇒ weiter mit Frage 107

**106. Wie viele Zigaretten hat die Mutter seit unserem letzten Hausbesuch durchschnittlich am Tag geraucht?**

E106

\_\_ \_\_ Zigaretten pro Tag

**107. Wie viele Zigaretten werden durchschnittlich am Tag in Ihrer Wohnung geraucht? Bitte zählen Sie Zigaretten, die auf dem Balkon oder der Terrasse geraucht wurden, nicht mit!**

Zigaretten	Anzahl	der
Wie viele davon von... der Mutter	___ pro Tag	<input type="text" value="E107_0"/>
dem Vater/ Partner	___ pro Tag	<input type="text" value="E107_0"/>
anderen Personen	___ pro Tag	<input type="text" value="E107_0"/>
insgesamt	___ pro Tag	<input type="text" value="E107_0"/>

In unserer Wohnung wurde nicht geraucht .....  1 not ticked = 2

**108. Hält Ihr Kind sich sonst (d.h. außerhalb Ihrer eigenen Wohnung, z.B. bei Freunden, bei einer Tagesmutter oder in öffentlichen Gebäuden) regelmäßig in geschlossenen Räumen auf, in denen es Zigarettenrauch ausgesetzt ist?**

E108

ja .....  **1**

nein .....  **2** ⇒ weiter mit Frage 110

**109. Wie viele Stunden pro Woche hält Ihr Kind sich durchschnittlich in derartigen Räumen auf?**

E109

Durchschnittlich \_\_\_ Stunden pro Woche

**110. Haben Sie irgendwelche Maßnahmen zur Allergenvermeidung ergriffen?**

not ticked = 2

Ja, wegen Atemwegsbeschwerden/ Allergien des an der Studie teilnehmenden Kindes .....  1

E110\_0

Ja, wegen Atemwegsbeschwerden/ Allergien eines Familienmitglieds .....  1

E110\_0

Ja, zur Vorbeugung von Allergien .....  1

E110\_0

Nein .....  1 ⇒ weiter mit Frage

E110\_0

112

**111. Welche der folgenden Maßnahmen haben Sie ergriffen?**

	Ja	nein	
Teppichboden abgeschafft bzw. nicht angeschafft .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E111_0
Staubsauger mit Feinstaubfilter bzw. Mikrofilter angeschafft .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E111_0
Für das Kind Kopfkissen und/ oder Decke mit Schaumstoff oder Synthetikfüllung angeschafft.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E111_0
Eine Allergikermatratze für das Kind angeschafft .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E111_0
Zusätzliche Reinigungsarbeiten bzw. häufigeres als normales Waschen oder Kochen der Bettwäsche .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E111_0
Tierkontakt bzw. Stallaufenthalt vermieden .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E111_0
Mit dem Rauchen in der Wohnung aufgehört bzw. das Rauchen eingeschränkt .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E111_0
Sonstiges, und zwar: <span style="border: 1px solid red; padding: 2px;">E111_08s</span> .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	E111_0

**112. Wer hat diesen Fragebogen ausgefüllt?**

not ticked = 2

Die Mutter .....  1

E112\_0

Der Vater .....  1

E112\_0

Andere Person .....  1

E112\_0

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_ E112\_03s

**113. Wann haben Sie den Fragebogen ausgefüllt?**

E113\_0

E113\_0

E113\_0

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Tag / Monat / Jahr

Zum Schluss haben wir noch **drei Fragen an die Mutter**, die ihre Haut betreffen:

**114. Wurde jemals bei Ihnen selbst durch einen Arzt die Diagnose einer Neurodermitis gestellt, auch atopische Dermatitis oder endogenes Ekzem genannt?**

E114

ja .....  1

nein .....  2 → Ende des Fragebogens

**115. Wie alt waren Sie, als Sie zum ersten Mal Neurodermitis hatten?**

E115

\_\_\_ Jahre

**116. Wie alt waren Sie, als Sie zum letzten Mal Neurodermitis hatten?**

\_\_\_ Jahre

E116\_0

not ticked = 2

E116\_0

Ich habe die Neurodermitis immer noch ....  1

**Wir danken Ihnen herzlich für das Ausfüllen des Fragebogens!**

Haben Sie noch Anmerkungen zu diesem Fragebogen?

EKOM\_01

---

EKOM\_02

---

EKOM\_03

---

EKOM\_04

---

FB1J\_Gesamt\_110903.doc

### 11.1.2 Probenverarbeitung

#### Probengewinnung und Lagerung

Die Blutproben wurden nach einem Standardverfahren entnommen und in einem Zeitraum von maximal 27h nach Abnahme mit 4000g zentrifugiert. Das so gewonnene Serum wurde in Eppendorf-Tubes pipettiert und mit der jeweiligen Identifikationsnummer versehen. Aliquote wurden auf Eis in Styroporkisten in das Zentrallabor des Instituts für Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik der Philipps-Universität Marburg transportiert. Hier erfolgte die Lagerung bei -80°C. Die restlichen Proben wurden in den Zentrallaboren der jeweiligen Zentren gelagert.

#### Probenanalyse mittels Immunoblot

15 min vor Analysebeginn wurden die Proben bei 21°C Zimmertemperatur aufgetaut. Die Bestimmung des spezifischen IgE im Serum erfolgte mittels Immunoblot. Hierfür wurde das AllergyScreen™-Kit des Herstellers MEDIWISS Analytic GmbH (Moers, Deutschland) verwendet. Zur automatischen Bearbeitung diente der Westernblot-

Prozessor „Profiblot 2 in 1“ von TECAN (Männedorf, Schweiz), mit welchem die Bearbeitung von 24 Teststreifen auf einmal möglich war.

Zu dem AllergyScreen™-Kit gehören:

1. 1x12 Teststreifen in Plastikreaktionströgen mit Nitrozellulosemembranen, die mit Allergenmaterial auf 20 Testfeldern bedeckt sind
2. 1x Waschpufferkonzentrat (TRIS/NaCl, beinhaltet 0.099% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), ergibt 1x 500ml Waschpufferlösung, pH=7,5 (20 ml)
3. 1x Detektorantikörper, bestehend aus Biotin-Konjugat, polyklonale-antihuman-IgE-Antikörper (fertig zum Gebrauch, 4 ml)
4. 1x Streptavidin-Konjugat, bestehend aus Streptavidin konjugiert mit alkalischer Phosphatase, beinhaltet 0,02% Methylisothiazolinone und 0,02% Bromonitrodexan (fertig zum Gebrauch, 4 ml)
5. 1x Farbstoffsubstrat, Bromochloroindolyl Phosphat/Nitro-Blau- Tetrazolium (BCIP/NBT, fertig zum Gebrauch, 4 ml)

Das Nachweisverfahren erfolgte als Immunoblot, bei dem die zu testenden Allergene auf einem Teststreifen auf einer Nitrozellulosemembran aufgebracht sind. Eine Positivkontrolle (biotinyliertes Rinderserumalbumin) befand sich am oberen Ende des Teststreifens, eine Negativkontrolle (nicht mit Antigen beschichteter Bereich) am unteren Ende.

Nach einer ersten Inkubation der Reaktionsmembranen mit Waschpufferlösung wurde im ersten Schritt Patientenserum in den Reaktionstrog des Teststreifens pipettiert, und beides für 20 min inkubiert. Waren IgE-Antikörper für eines der getesteten Allergene im Patientenserum vorhanden, kam es zu einer Antigen(Allergen)-Antikörperreaktion, welches das IgE über die zu testenden Allergene an die Nitrozellulosemembran band. Im zweiten Schritt erfolgte eine dreimalige Waschung mit Waschpufferlösung, um nicht gebundenes Material zu entfernen. Zur Detektion der gebundenen Antikörper wurde im dritten Schritt ein an Biotin gebundener polyklonaler antihuman-IgE-Antikörper aufgebracht, welcher an die im ersten Schritt gebundenen IgE-Antikörper band. Es erfolgt eine weitere Inkubation für 45 min. Der vierte Schritt bestand wiederum aus drei Waschgängen mit Waschpufferlösung zur Entfernung nicht gebundener antihuman-IgE-Antikörper. Im fünften Schritt wurde ein Streptavidin-Konjugat zugegeben, welches an das im dritten Schritt aufgebrauchte Biotin band. So erfolgte indirekt auch die Markierung der gebundenen IgE-Antikörper durch das Streptavidin-Konjugat. Nach 20

min Einwirkzeit wurde im nächsten Schritt ein erneuter dreifacher Waschgang durchgeführt, hiernach wurde im siebten Schritt ein Farbstoffsubstrat hinzugegeben. Dies löste eine enzymatische Farbreaktion auf dem Teststreifen aus, in deren Folge sich Präzipitate bildeten. Die Farbreaktion wurde nach 20 min durch eine Spülung mit Wasser gestoppt.

Die Auswertung des Teststreifens erfolgte durch eine Charge-Coupled-Device-Kamera (CCD-Kamera) im Information-Manager des Prozessors. Durch die CCD-Kamera wurde ein Foto der Teststreifen erstellt und die Grauwerte des Fotos als optische Dichte gemessen. Da die entstandene Färbung des Teststreifens direkt proportional zu dem Gehalt spez. IgE-Antikörper der Serumprobe ist, kann anhand der gemessenen Dichte auf die Menge an vorhandenem IgE-Antikörper geschlossen werden. Der proportionale Zusammenhang wurde über eine Systemstandardkurve, welche auf Gräser Pollen kalibriert war, berechnet. Die Berechnung erfolgte über die Software „Rapid Reader“.

## 11.2 Ergänzung Ergebnisse: Ergebnistabellen

Im Folgenden sind die Ergebnistabellen aufgeführt, welche aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht im Hauptteil aufgeführt wurden.

### 11.2.1 Unterschiede zwischen den Studienpopulation

Tabelle: Expositionen im 1. LJ und Unterschiede zwischen den beiden Studienpopulationen Bauern/Nichtbauern mit Signifikanzniveau p.

Expositionen im 1. LJ	N Nicht Bauern		N Bauern		Gesamt		p
	ja	nein	Ja	nein	N	%	
<b>Jemals gestillt (E31)</b>	366	31	326	22	745	100	0,431
<b>Gestillt bis mindestens 4 Monate</b>	12	25	9	16	62	8,30	0,771
<b>Mutter jemals</b>	56	310	31	295	692	92,89	<b>0,022</b>

Expositionen im 1. LJ	N Nicht Bauern		N Bauern		Gesamt		p
	ja	nein	Ja	nein	N	%	
<b>allergische Beschwerden</b>							
<b>Mutter Heuschnupfe</b>	32	26	14	16	88	11,81	0,449
<b>Mutter Asthma</b>	3	55	4	26	88	11,81	0,176*
<b>Mutter Neurodermitis</b>	15	42	11	19	87	11,68	0,316
<b>Antibiotikaeinnahme während des Stillens</b>	39	327	36	290	692	92,89	0,870
<b>Während AB weitergestillt</b>	36	3	31	5	75	10,07	0,385 nach fisher 0,311
<b>Kuhmilch vom BH getrunken Ohne Abkochen</b>	19	378	98	250	745	100,00	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Kuhmilch vom BH getrunken mit Abkochen</b>	29	368	158	190	745	100,00	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Vorzugsmilch getrunken</b>	1	257	5	209	472	63,36	0,07*
<b>Pasteurisierte Frischmilch getrunken</b>	134	262	50	298	744	99,87	<b>&lt; 0,001</b>
<b>UHT Milch/H-Milch getrunken</b>	104	293	35	313	745	100,00	<b>&lt;0,001</b>
<b>Zubereitung aus Milchpulver getrunken</b>	19	378	11	336	744	99,87	0,264
<b>Nichtpasteurisierte Zigemilch getrunken</b>	5	392	8	340	745	100,00	0,280
<b>Niemals Kuhmilch direkt vom BH</b>	350	47	147	200	744	99,87	<b>&lt; 0,001</b>

Expositionen im 1. LJ	N Nicht Bauern		N Bauern		Gesamt		p
	ja	nein	Ja	nein	N	%	
getrunken							
Mutter war im Stall (im 3.-4. LM Kind)	4	4	268	72	348	46,71	0,72*
Mutter war im Stall (im 5.-6. LM Kind)	5	3	291	48	347	46,58	0,98*
Mutter war im Stall (im 7.-12. LM Kind)	6	2	305	35	348	46,71	0,205*
Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 3.-4. LM Kind)	1	3	155	105	264	35,44	0,191*
Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 5.-6. LM Kind)	1	4	166	116	287	38,52	0,1*
Mutter war im Stall weniger als 6 d/w (ja) oder mehr (nein) (im 7.-12. LM Kind)	1	5	189	108	303	40,67	<b>0,029*</b>
Mutter war jemals in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind)	4	4	181	159	348	46,71	0,567*
Mutter war in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind)	5	3	215	125	348	46,71	0,616*
Mutter war in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind)	6	2	232	108	348	46,71	0,51*
Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune	0	4	99	76	179	24,03	0,38*

Expositionen im 1. LJ	N Nicht Bauern		N Bauern		Gesamt		p
	ja	nein	Ja	nein	N	%	
(im 3.-4. LM Kind)							
Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind)	0	5	112	94	211	28,32	0,22*
Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind)	0	6	125	99	230	30,87	0,008
Das Kind war mindestens 3 d/w im Stall	3	5	165	109	282	37,85	0,177*
Kind war mindestens 1 d/w im Stall	7	390	260	88	745	100,00	<0,001
Kind war während oder bis zu 1h nach Fütterung im Stall	5	3	189	100	297	39,87	0,566*
Kind war mit bei Heuernte	4	4	129	211	348	46,71	0,566*
Kind hat regelmäßig Kontakt zu Heu	21	375	91	256	743	99,73	<0,001
Kind wird regelmäßig mit anderen Kinder betreut	67	328	43	304	742	99,60	0,08
Kiind wird mit mindestens 3 aderen zusammen betreut	42	22	24	17	105	14,09	0,463
Kind wird seit dem max 3. LM mit anderen Kindern betreut	25	41	19	21	106	14,23	0,330
Kind wird mehr als 3 d/w mit andere Kindern betreut	18	45	15	26	104	13,96	0,391
Mutter hat seit	65	332	22	326	745	100,00	<0,001

Expositionen im 1. LJ	N Nicht Bauern		N Bauern		Gesamt		p
	ja	nein	Ja	nein	N	%	
letztem Besuch geraucht							

### 11.2.2 Expositionen im 1. LJ und anyIgE-Verteilung

Tabelle: Expositionen im 1. LJ und anyIgE-Verteilung RAST-Klasse 1 in der Gesamtpopulation N=745 mit Signifikanzniveau p

Exposition im 1. LJ		AnyIgE RAST 1				p
		ja	nein	N	%	
Jemals gestillt (E31)	ja	376	316	745	100	0,313
	nein	25	28			
Vier Monate oder länger gestillt	ja	13	8	62	8,3	0,798
	nein	24	17			
Mutter jemals allergische Beschwerden	ja	45	42	692	92,9	0,601
	nein	331	274			
Mutter Heuschnupfen	ja	22	24	88	11,8	0,382
	nein	24	18			
Mutter Asthma	ja	2	5	88	11,8	0,181*
	nein	44	37			
Mutter Neurodermitis	ja	14	12	87	11,7	0,796
	nein	31	30			
Antibiotikaeinnahme während des Stillens	ja	35	40	692	92,9	0,158
	nein	341	276			
Während AB weitergestillt	ja	29	38	75	10,1	0,092*
	nein	6	2			
Kuhmilch vom BH	ja	61	56	745	100	0,690

Exposition im 1. LJ		AnylgE RAST 1		p		
		ja	nein	N	%	
getrunken Ohne Abkochen	nein	340	288			
Kuhmilch vom BH getrunken mit Abkochen	ja	96	91	745	100	0,430
	nein	305	253			
Vorzugsmilch getrunken	ja	4	2	472	63,4	0,212*
	nein	196	270			
Pasteurisierte Frischmilch getrunken	ja	91	93	744	99,9	0,164
	nein	310	250			
UHT Milch/H-Milch getrunken	ja	68	71	745	100	0,198
	nein	333	273			
Zubereitung aus Milchpulver getrunken	ja	15	15	744	99,9	0,662
	nein	328	386			
Nichtpasteurisierte Ziegenmilch getrunken	ja	9	4	745	100	0,261
	nein	392	340			
Niemals Kuhmilch direkt vom BH getrunken	ja	269	228	744	99,9	0,860
	nein	132	115			
Mutter war im Stall (im 3.-4. LM Kind)	ja	147	125	348	46,7	0,532
	nein	38	38			
Mutter war im Stall (im 5.-6. LM Kind)	ja	160	136	347	46,6	0,506
	nein	25	26			
Mutter war im Stall (im 7.-12. LM Kind)	ja	161	150	348	46,7	0,131
	nein	24	13			
Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder	ja	92	64	265	35,6	0,05
	nein	51	58			

Exposition im 1. LJ		AnylgE RAST 1				p
		ja	nein	N	%	
<b>weniger (nein) (im 3.-4. LM Kind)</b>						
<b>Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 5.-6. LM Kind)</b>	ja	97	70	287	38,5	0,102
	nein	58	62			
<b>Mutter war im Stall weniger als 6 d/w (ja) oder mehr (nein) (im 7.-12. LM Kind)</b>	ja	104	59	303	40,7	0,242
	nein	54	86			
<b>Mutter war jemals in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind)</b>	Ja	53	46	348	46,7	0,422
	nein	38	42			
<b>Mutter war in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind)</b>	ja	59	53	348	46,7	0,753
	nein	50	49			
<b>Mutter war in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind)</b>	ja	66	59	348	46,7	0,949
	nein	55	50			
<b>Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind)</b>	ja	97	88	179	24	0,772
	nein	88	75			
<b>Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind)</b>	ja	117	103	211	28,3	0,992
	nein	68	60			
<b>Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 7.-12. LM)</b>	ja	128	110	230	30,9	0,733
	nein	57	53			

Exposition im 1. LJ		AnylgE RAST 1			p	
		ja	nein	N		
<b>Kind)</b>						
<b>Das Kind war mindestens 3 d/w im Stall</b>	ja	88	80	282	37,9	0,967
	nein	60	54			
<b>Kind war mindestens 1 d/w im Stall</b>	ja	154	141	745	100	0.965
	nein	30	22			
<b>Kind war während oder bis zu 1h nach Fütterung im Stall</b>	ja	103	91	297	39,9	0,788
	nein	53	50			
<b>Kind war mit bei Heuernte</b>	ja	69	64	348	46,7	0,706
	nein	116	99			
<b>Kind hat regelmäßig Kontakt zu Heu</b>	ja	60	52	743	99,7	0,951
	nein	340	291			
<b>Kind wird regelmäßig mit anderen Kinder betreut</b>	ja	61	49	742	99,6	0,724
	nein	339	293			
<b>Kind wird mit mindestens 3 anderen zusammen betreut</b>	ja	36	30	105	14,1	0,484
	nein	24	15			
<b>Kind wird seit dem es jünger als einschl. 3 LM mit anderen Kindern betreut</b>	ja	27	17	106	14,2	0.187
	nein	30	32			
<b>Kind wird mehr als 3 d/w mit andere Kindern betreut</b>	ja	13	20	104	14	0,724
	nein	42	29			

Exposition im 1. LJ		AnyIgE RAST 1			p	
		ja	nein	N	%	
Kind schläft mit Eltern im Bett	ja	57	46	743	99,7	0,741
	nein	343	297			
Mutter hat seit letztem Besuch geraucht	ja	49	38	745	100	0,619
	nein	352	306			

Tabelle: Expositionen im 1. LJ und anyIgE-Verteilung RAST-Klasse 3 in der Gesamtpopulation N=745 mit Signifikanzniveau p

Expositionen im 1. LJ		AnyIgE RAST 3			p	
		ja	nein	N	%	
Jemals gestillt (E31)	ja	128	564	745	100	0,684
	nein	11	42			
Vier Monate oder länger gestillt	ja	7	14	62	8,3	0,085*
	nein	6	35			
Mutter jemals allergische Beschwerden	ja	20	67	692	92,9	0,249
	nein	108	497			
Mutter Heuschnupfen	ja	10	36	88	11,8	0,460
	nein	12	30			
Mutter Asthma	ja	1	6	88	11,8	0,438*
	nein	21	60			
Mutter Neurodermitis	ja	7	19	87	11,7	0,819
	nein	15	46			
Antibiotikaeinnahme während des Stillens	ja	12	63	692	92,9	0,555
	nein	116	501			
Während AB weitergestillt	ja	10	57	75	10,1	0,377*
	nein	2	6			

Expositionen im 1. LJ	AnyIgE RAST 3			p		
		ja	nein	N	%	
Kuhmilch vom BH getrunken Ohne Abkochen	ja	20	97	745	100	0,636
	nein	119	509			
Kuhmilch vom BH getrunken mit Abkochen	ja	30	157	745	100	0,289
	nein	109	449			
Vorzugsmilch getrunken	ja	1	5	472	63,4	0,657*
	nein	93	373			
Pasteurisierte Frischmilch getrunken	ja	35	149	744	99,9	0,892
	nein	104	456			
UHT Milch/H- Milch getrunken	ja	29	110	745	100	0,459
	nein	110	496			
Zubereitung aus Milchpulver getrunken	ja	5	25	744	99,9	0,772
	nein	134	580			
Nichtpasteurisiert e Ziegenmilch getrunken	ja	3	10	745	100	0,449*
	nein	136	596			
Niemals Kuhmilch direkt vom BH getrunken	ja	97	400	744	99,9	0,408
	nein	42	205			
Mutter war im Stall (im 3.-4. LM Kind)	ja	50	222	348	46,7	<b>0,013</b>
	nein	5	71			
Mutter war im Stall (im 5.-6. LM Kind)	ja	51	245	347	46,6	0,09
	nein	4	47			
Mutter war im Stall (im 7.-12. LM Kind)	ja	50	261	348	46,7	0,686
	nein	5	32			
Mutter war im	ja	30	126	265	35,6	0,710

Expositionen im 1. LJ		AnyIgE RAST 3		p		
		ja	nein	N	%	
Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 3.-4. LM Kind)	nein	19	90			
	ja	33	134			
Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 5.-6. LM Kind)	ja	33	134	287	38,5	0,153
	nein	16	104			
Mutter war im Stall weniger als 6 d/w (ja) oder mehr (nein) (im 7.-12. LM Kind)	ja	33	157	303	40,7	0,463
	nein	16	97			
Mutter war jemals in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind)	Ja	29	156	348	46,7	0,944
	nein	26	137			
Mutter war in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind)	ja	38	182	348	46,7	0,325
	nein	17	111			
Mutter war in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind)	ja	40	198	348	46,7	0,451
	nein	15	95			
Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind)	ja	17	82	179	24	0,385
	nein	10	70			
Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind)	ja	20	92	211	28,3	0,598
	nein	15	84			
Mutter war	ja	23	102	230	30,9	0,403

Expositionen im 1. LJ		AnyIgE RAST 3		p		
		ja	nein	N	%	
mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind)	nein	15	90			
Das Kind war mindestens 3 d/w im Stall	ja	30	138	282	37,9	0,515
	nein	17	97			
Kind war mindestens 1 d/w im Stall	ja	46	221	745	0	0,454
	nein	93	385			
Kind war während oder bis zu 1h nach Fütterung im Stall	ja	37	157	297	39,9	0,101
	nein	12	91			
Kind war mit bei Heuernte	ja	22	111	348	46,7	0,767
	nein	33	182			
Kind hat regelmäßig Kontakt zu Heu	ja	18	94	743	99,7	0,438
	nein	121	510			
Kind wird regelmäßig mit anderen Kinder betreut	ja	22	88	742	99,6	0,682
	nein	116	516			
Kind wird mit mindestens 3 anderen zusammen betreut	ja	13	53	105	14,1	0,920
	nein	8	31			
Kind wird seit dem es jünger als einschl. 3 LM mit anderen Kindern betreut	ja	12	32	106	14,2	0,062
	nein	8	54			

Expositionen im 1. LJ	AnylgE RAST 3			p		
		ja	nein	N	%	
Kind wird mindestens 3 d/w mit andere Kindern betreut	ja	5	28	104	14	0,307
	nein	17	54			
Mutter hat seit letztem Besuch geraucht	ja	20	67	745	100	0,270
	nein	119	539			

### 11.2.3 Expositionen im 1.LJ und seasonalsIgE-Verteilung

Tabelle: Expositionen im 1.LJ und seasonalsIgE-Verteilung RAST-Klasse 1 in der Gesamtpopulation N=745 mit Signifikanzniveau p

Exposition im 1. LJ	seasonalsIgE RAST 1			p		
		ja	nein	N	%	
Jemals gestillt (E31)	ja	137	555	745	100	0,870
	nein	10	43			
Vier Monate oder länger gestillt	ja	6	15	62	8,3	0,309*
	nein	8	33			
Mutter jemals allergische Beschwerden	ja	25	62	692	92,9	<b>0,025</b>
	nein	112	493			
Mutter Heuschnupfen	ja	13	33	88	11,8	0,606
	nein	14	28			
Mutter Asthma	ja	1	6	88	11,8	0,305*
	nein	26	55			
Mutter Neurodermitis	ja	9	17	87	11,7	0,637
	nein	18	43			
Antibiotikaeinnah	ja	14	61	692	92,9	0,795

Exposition im 1. LJ		seasonalsIgE RAST 1			p	
		ja	nein	N		
me während des Stillens	nein	123	494			
	ja	10	57	75	10,1	<b>0,036*</b>
Während AB weitergestellt	ja	4	4			
	nein	23	94	745	100	0,983
Kuhmilch vom BH getrunken Ohne Abkochen	ja	31	156			
	nein	116	442	745	100	0,210
Kuhmilch vom BH getrunken mit Abkochen	ja	1	5	472	63,4	0,626*
	nein	99	367			
Vorzugsmilch getrunken	ja	30	154	744	99,9	0,175
	nein	117	443			
Pasteurisierte Frischmilch getrunken	ja	28	111	745	100	0,892
	nein	119	487			
UHT Milch/H-Milch getrunken	ja	3		744	99,9	0,171
	nein	144	57027			
Zubereitung aus Milchpulver getrunken	ja	3	10	745	100	0,489*
	nein	144	588			
Nichtpasteurisierte Ziegenmilch getrunken	ja	103	394	744	99,9	0,348
	nein	44	203			
Niemals Kuhmilch direkt vom BH getrunken (ja) Jemals (nein)	ja	54	218	348	46,7	0,060
	nein	8	68			
Mutter war im Stall (im 3.-4. LM Kind)	ja	56	240	347	46,6	0,218
	nein	6	45			

Exposition im 1. LJ		seasonalslgE RAST 1			p	
		ja	nein	N		%
Mutter war im Stall (im 7.-12. LM Kind)	ja	57	254	348	46,7	0,469
	nein	5	32			
Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 3.-4. LM Kind)	ja	31	125	265	35,6	0,950
	nein	22	87			
Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 5.-6. LM Kind)	ja	35	132	287	38,5	0,273
	nein	19	101			
Mutter war im Stall weniger als 6 d/w (ja) oder mehr (nein) (im 7.-12. LM Kind)	ja	35	155	303	40,7	0,972
	nein	21	92			
Mutter war jemals in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind)	Ja	31	154	348	46,7	0,582
	nein	31	132			
Mutter war in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind)	ja	38	182	348	46,7	0,728
	nein	24	104			
Mutter war in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind)	ja	46	192	348	46,7	0,278
	nein	16	94			
Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind)	ja	14	85	179	24	0,405
	nein	15	65			
Mutter war	ja	18	94	211	28,3	0,830

Exposition im 1. LJ		seasonalslgE RAST 1			p	
		ja	nein	N		
mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind)	nein	17	82			
	ja	23	102			
Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind)	ja	23	102	230	30,9	0,759
	nein	21	84			
Das Kind war mindestens 3 d/w im Stall	ja	36	132	282	37,9	0,077
	nein	15	99			
Kind war mindestens 1 d/w im Stall	ja	51	216	745	100	0,747
	nein	96	382			
Kind war während oder bis zu 1h nach Fütterung im Stall	ja	36	158	297	39,9	0,818
	nein	18	85			
Kind war mit bei Heuernte	ja	18	115	348	46,7	0,101
	nein	44	171			
Kind hat regelmäßig Kontakt zu Heu	ja	20	92	743	99,7	0,578
	nein	127	504			
Kind wird regelmäßig mit anderen Kinder betreut	ja	26	84	742	99,6	0,258
	nein	120	512			
Kind wird mit mindestens 3 anderen zusammen betreut	ja	15	51	105	14,1	0,735
	nein	10	29			
Kind wird seit dem	ja	14	30	106	14,2	0,057

Exposition im 1. LJ		seasonalsIgE RAST 1				p
		ja	nein	N	%	
es jünger als einschl. 3 LM mit anderen Kindern betreut	nein	10	52	104	14	0,646
	ja	7	26			
Kind wird mehr als 3 d/w mit andere Kindern betreut	nein	18	53	745	100	<b>0,025</b>
	ja	25	62			
Mutter hat seit letztem Besuch geraucht	nein	122	536	745	100	<b>0,025</b>
	ja	25	62			

Tabelle: Expositionen im 1. LJ und seasonalsIgE-Verteilung RAST-Klasse 3 in der Gesamtpopulation N=745 mit Signifikanzniveau p

Exposition im 1. LJ		seasonalsIgE RAST 3				p
		ja	nein	N	%	
Jemals gestillt (E31)	ja	79	613	745	100	0,983
	nein	6	47			
Vier Monate oder länger gestillt	ja	4	17	62	8,3	0,356*
	nein	5	36			
Mutter jemals allergische Beschwerden	ja	16	71	692	92,9	<b>0,029</b>
	nein	63	542			
Mutter Heuschnupfen	ja	8	38	88	11,8	0,456
	nein	10	32			
Mutter Asthma	ja	1	6	88	11,8	0,561*
	nein	17	64			
Mutter Neurodermitis	ja	6	20	87	11,7	0,720
	nein	12	49			

Exposition im 1. LJ	seasonalslgE RAST 3				p	
		ja	nein	N		%
Antibiotikaeinnahme während des Stillens	ja	8	67	692	92,9	0,829
	nein	71	546			
Während AB weitergestillt	ja	6	61	75	10,1	0,201*
	nein	2	6			
Kuhmilch vom BH getrunken Ohne Abkochen	ja	12	105	745	100	0,669
	nein	73	555			
Kuhmilch vom BH getrunken mit Abkochen	ja	17	170	745	100	0,249
	nein	68	490			
Vorzugsmilch getrunken	ja	1	5	472	63,4	0,553*
	nein	58	408			
Pasteurisierte Frischmilch getrunken	ja	19	165	744	99,9	0,589
	nein	66	494			
UHT Milch/H-Milch getrunken	ja	16	123	745	100	0,967
	nein	69	537			
Zubereitung aus Milchpulver getrunken	ja	2	28	744	99,9	0,313*
	nein	83	631			
Nichtpasteurisierte Ziegenmilch getrunken	ja	1	12	745	100	0,552*
	nein	84	648			
Niemals Kuhmilch direkt vom BH getrunken (ja) Jemals (nein)	ja	61	436	744	99,9	0,302
	nein	24	223			
Mutter war im Stall (im 3.-4. LM Kind)	ja	29	243	348	46,7	0,073
	nein	3	73			
Mutter war im Stall (im 5.-6. LM Kind)	ja	29	267	347	46,6	0,275*
	nein	3	48			

Exposition im 1. LJ		seasonalslgE RAST 3			p	
		ja	nein	N		%
Mutter war im Stall (im 7.-12. LM Kind)	ja	30	35	348	46,7	0,311*
	nein	2	281			
Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 3.-4. LM Kind)	ja	17	139	265	35,6	0,834
	nein	11	98			
Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 5.-6. LM Kind)	ja	20	147	287	38,5	0,135
	nein	8	112			
Mutter war im Stall weniger als 6 d/w (ja) oder mehr (nein) (im 7.-12. LM Kind)	ja	20	170	303	40,7	0,464
	nein	9	104			
Mutter war jemals in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind)	Ja	17	168	348	46,7	0,997
	nein	15	148			
Mutter war in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind)	ja	20	200	348	46,7	0,536
	nein	12	116			
Mutter war in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind)	ja	25	213	348	46,7	0,214
	nein	7	103			
Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind)	ja	8	91	179	24	0,655
	nein	8	72			
Mutter war mindestens 4 d/w	ja	12	100	211	28,3	0,227

Exposition im 1. LJ		seasonalslgE RAST 3			p	
		ja	nein	N		
in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind)	nein	6	93			
Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind)	ja	14	111	230	30,9	0,679
	nein	10	95			
Das Kind war mindestens 3 d/w im Stall	ja	21	147	282	37,9	<b>0,021</b>
	nein	5	109			
Kind war mindestens 1 d/w im Stall	ja	24	243	745	100	0,120
	nein	61	417			
Kind war während oder bis zu 1h nach Fütterung im Stall	ja	19	175	297	39,9	0,563
	nein	8	95			
Kind war mit bei Heuernte	ja	10	133	348	46,7	0,395
	nein	22	215			
Kind hat regelmäßig Kontakt zu Heu	ja	12	100	743	99,7	0,793
	nein	73	558			
Kind wird regelmäßig mit anderen Kinder betreut	ja	16	94	742	99,6	0,270
	nein	69	563			
Kind wird mit mindestens 3 anderen zusammen betreut	ja	9	57	105	14,1	0,552
	nein	7	32			
Kind wird seit dem es jünger als	ja	7	37	106	14,2	0,489

Exposition im 1. LJ		seasonalsIgE RAST 3				p
		ja	nein	N	%	
einschl. 3 LM mit anderen Kindern betreut	nein	7	55			
	ja	5	28			
Kind wird mehr als 3 d/w mit andere Kindern betreut	ja	5	28	104	14	0,964
	nein	11	60			
Mutter hat seit letztem Besuch geraucht	ja	15	72	745	100	0,069
	nein	70	588			

#### 11.2.4 Expositionen im 1.LJ und perannielsIgE-Verteilung

Tabelle: Expositionen im 1. LJ und perannielsIgE-Verteilung RAST-Klasse 1 in der Gesamtpopulation N=745 mit Signifikanzniveau p

Exposition im 1. LJ		perannielsIgE RAST 1				p
		ja	nein	N	%	
Jemals gestillt (E31)	ja	191	501	745	100	0,685
	nein	16	37			
Vier Monate oder länger gestillt	ja	11	30	62		0,201
	nein	9	12			
Mutter jemals allergische Beschwerden während des Stillens	ja	25	62	692	92,9	0,800
	nein	166	439			
Mutter Heuschnupfen	ja	14	32	88	11,8	0,848
	nein	12	30			
Mutter Asthma	ja	2	5	88	11,8	0,953*
	nein	24	57			

Exposition im 1. LJ		perannielslgE RAST 1			p	
		ja	nein	N		%
Mutter Neurodermitis	ja	8	18	87	11,7	0,906*
	nein	18	43			
Antibiotikaeinnahme während des Stillens	ja	19	56	692	92,9	0,642
	nein	172	445			
Während AB weitergestillt	ja	15	52	75	10,1	0,190*
	nein	4	4			
Kuhmilch vom BH getrunken Ohne Abkochen	ja	31	86	745	100	0,734
	nein	176	452			
Kuhmilch vom BH getrunken mit Abkochen	ja	51	136	745	100	0,857
	nein	156	402			
Vorzugsmilch getrunken	ja	2	4	472	63,4	1*
	nein	136	330			
Pasteurisierte Frischmilch getrunken	ja	53	131	744	99,9	0,732
	nein	154	406			
UHT Milch/H-Milch getrunken	ja	40	99	745	100	0,772
	nein	439	167			
Zubereitung aus Milchpulver getrunken	ja	10	20	744	99,9	0,492
	nein	197	517			
Nichtpasteurisierte Ziegenmilch getrunken	ja	5	8	745	100	0,386
	nein	202	530			
Niemals Kuhmilch direkt vom BH getrunken (ja) Jemals (nein)	ja	139	358	744	99,9	0,900
	nein	68	179			
Mutter war im Stall (im 3.-4. LM Kind)	ja	18	58	348	46,7	0,357
	nein	79	193			

Exposition im 1. LJ		perannielslgE RAST 1			p	
		ja	nein	N		
Mutter war im Stall (im 5.-6. LM Kind)	ja	86	210	347	46,6	0,271
	nein	11	40			
Mutter war im Stall (im 7.-12. LM Kind)	ja	85	226	348	46,7	0,513
	nein	12	25			
Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 3.-4. LM Kind)	ja	49	107	265	35,6	0,240
	nein	27	82			
Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 5.-6. LM Kind)	ja	32	88	287	38,5	0,475
	nein	51	116			
Mutter war im Stall weniger als 6 d/w (ja) oder mehr (nein) (im 7.-12. LM Kind)	ja	27	86	303	40,7	0,292
	nein	56	134			
Mutter war jemals in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind)	Ja	60	125	348	46,7	<b>0,043</b>
	nein	37	126			
Mutter war in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind)	ja	70	150	348	46,7	<b>0,031</b>
	nein	27	101			
Mutter war in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind)	ja	74	164	348	46,7	<b>0,049</b>
	nein	23	87			
Mutter war mindestens 4 d/w	ja	33	66	179	24	0,400

Exposition im 1. LJ		perannielslgE RAST 1			p	
		ja	nein	N		
in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind)	nein	22	58			
Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind)	ja	37	75	211	28,3	0,456
	nein	28	71			
Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind)	ja	44	81	230	30,9	0,087
	nein	26	79			
Das Kind war mindestens 3 d/w im Stall	ja	44	124	282	37,9	0,888
	nein	29	85			
Kind war mindestens 1 d/w im Stall	ja	70	197	745	46,6	0,475
	nein	137	341			
Kind war während oder bis zu 1h nach Fütterung im Stall	ja	56	138	297	39,9	0,013
	nein	21	82			
Kind war mit bei Heuernte	ja	35	98	348	46,7	0,610
	nein	62	153			
Kind hat regelmäßig Kontakt zu Heu	ja	30	82	743	99,7	0,783
	nein	177	454			
Kind wird regelmäßig mit anderen Kinder betreut	ja	31	79	742	99,6	0,915
	nein	175	457			
Kind wird mit mindestens 3 anderen zusammen	ja	17	49	105	14,1	0,406
	nein	13	26			

Exposition im 1. LJ		perannielsIgE RAST 1			p	
		ja	nein	N	%	
<b>betreut</b>						
Kind wird seit dem es jünger als einschl. 3 LM mit anderen Kindern betreut	ja	15	29	106	14,2	0,131
	nein	13	49			
Kind wird mehr als 3 d/w mit andere Kindern betreut	ja	7	26	104	14	0,451
	nein	20	51			
Mutter hat seit letztem Besuch geraucht	ja	28	59	745	100	0,330
	nein	179	479			

Tabelle: Expositionen im 1. LJ und perannielsIgE-Verteilung RAST-Klasse 3 in der Gesamtpopulation N=745 mit Signifikanzniveau p

Exposition im 1. LJ		perannielsIgE RAST 3			p	
		ja	nein	N	%	
Jemals gestillt (E31)	ja	59	633	745	100	0,82
	nein	5	48			
Vier Monate oder länger gestillt	ja	2	19	62	8,3	0,481
	nein	2	39			
Mutter jemals allergische Beschwerden während des Stillens	ja	12	75	692	92,9	0,06
	nein	47	558			
Mutter Heuschnupfen	ja	7	39	88	11,8	0,902
	nein	6	36			
Mutter Asthma	ja	1	6	88	11,8	0.970*

Exposition im 1. LJ		perannielsIgE RAST 3			p	
		ja	nein	N	%	
	nein	12	69			
Mutter Neurodermitis	ja	4	22	87	11,7	0,940
	nein	9	52			
Antibiotikaeinnahme während des Stillens	ja	6	69	692	92,9	0,863
	nein	53	564			
Während AB weitergestillt	ja	6	61	75	10,1	0,378*
	nein	0	8			
Kuhmilch vom BH getrunken Ohne Abkochen	ja	12	105	745	100	0,484
	nein	52	576			
Kuhmilch vom BH getrunken mit Abkochen	ja	15	172	745	100	0,748
	nein	49	509			
Vorzugsmilch getrunken	ja	0	6	472	63,4	0,424*
	nein	45	421			
Pasteurisierte Frischmilch getrunken	ja	16	168	744	99,9	0,958
	nein	48	512			
UHT Milch/H-Milch getrunken	ja	11	128	745	100	0,752
	nein	53	553			
Zubereitung aus Milchpulver getrunken	ja	2	28	745	99,9	1*
	nein	62	652			
Nichtpasteurisierte Ziegenmilch getrunken	ja	3	10	745	100	0,093*
	nein	61	67			
Niemals Kuhmilch direkt vom BH getrunken (ja) Jemals (nein)	ja	43	454	744	99,9	0,945
	nein	21	226			

Exposition im 1. LJ		perannielslgE RAST 3			p	
		ja	nein	N		
Mutter war im Stall (im 3.-4. LM Kind)	ja	26	246	348	46,7	0,159*
	nein	3	73			
Mutter war im Stall (im 5.-6. LM Kind)	ja	27	269	347	46,6	0,281*
	nein	2	49			
Mutter war im Stall (im 7.-12. LM Kind)	ja	28	283	348	47,6	0,340*
	nein	1	36			
Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 3.-4. LM Kind)	ja	14	142	265		0,584
	nein	12	97			
Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 5.-6. LM Kind)	ja	15	152	287		0,771
	nein	12	108			
Mutter war im Stall weniger als 6 d/w (ja) oder mehr (nein) (im 7.-12. LM Kind)	ja	17	173	303		0,819
	nein	11	102			
Mutter war jemals in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind)	Ja	13	172	348	35,6	0,438*
	nein	16	147			
Mutter war in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind)	ja	19	201	348	38,5	0,843
	nein	10	118			
Mutter war in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind)	ja	21	217	348	40,7	0,626
	nein	8	102			

Exposition im 1. LJ		perannielslgE RAST 3				p
		ja	nein	N	%	
Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind)	ja	7	92	179	24	0,827
	nein	5	75			
Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind)	ja	8	104	211	28,3	0,443
	nein	10	89			
Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind)	ja	12	113	230	30,9	0,595
	nein	8	97			
Das Kind war mindestens 3 d/w im Stall	ja	12	102	282	37,9	0,532
	nein	14	154			
Kind war mindestens 1 d/w im Stall	ja	40	438	745	100	0,77
	nein	24	243			
Kind war während oder bis zu 1h nach Fütterung im Stall	ja	20	174	297	39,9	0,316
	nein	7	96			
Kind war mit bei Heuernte	ja	9	124	348	46,7	0,406
	nein	20	195			
Kind hat regelmäßig Kontakt zu Heu	ja	8	104	743	99,7	0,547
	nein	56	575			
Kind wird regelmäßig mit anderen Kinder betreut	ja	8	102	742	99,6	0,620
	nein	55	577			

Exposition im 1. LJ		perannielsIgE RAST 3			p	
		ja	nein	N		
Kind wird mit mindestens 3 anderen zusammen betreut	ja	5	61	105	14,1	1*
	nein	3	36			
Kind wird seit dem es jünger als einschl. 3 LM mit anderen Kindern betreut	ja	6	38	106	14,2	0,46*
	nein	2	60			
Kind wird mehr als 3 d/w mit andere Kindern betreut	ja	7	32	104	14	0,22
	nein	1	64			
Mutter hat seit letztem Besuch geraucht	ja	8	79	745	100	0,830
	nein	56	602			

### 11.2.5 Expositionen im 1.LJ und inhalantsIgE-Verteilug

Tabelle: Expositionen im 1.LJ und inhalantsIgE-Verteilung RAST-Klasse 1 in der Gesamtpopulation N=745 mit Signifikanzniveau p

Exposition im 1. LJ		inhalantsIgE RAST 1			p	
		ja	nein	N		
Jemals gestillt (E31)	ja	260	432	745	100	0,569
	nein	22	31			
Vier Monate oder länger gestillt	ja	10	11	62	8,3	0,315
	nein	25	16			
Mutter jemals allergische Beschwerden	ja	36	51	692	92,9	0,433
	nein	224	381			
Mutter	ja	18	28	88	11,8	0,422

Exposition im 1. LJ		inhalantsIgE RAST 1			p	
		ja	nein	N		
Heuschnupfen	nein	20	22			
	ja	2	5	88	11,8	0,345*
Mutter Asthma	nein	36	45			
	ja	12	14	87	11,7	0,761
Mutter Neurodermitis	nein	26	35			
	ja	26	49	692	92,9	0,582
Antibiotikaeinnahme während des Stillens	nein	234	383			
	ja	20	47	75	10,1	<b>0,018*</b>
Während AB weitergestillt	nein	6	2			
	ja	40	77	745	100	0,373
Kuhmilch vom BH getrunken Ohne Abkochen	nein	242	386			
	ja	122	65	745	100	0,314
Kuhmilch vom BH getrunken mit Abkochen	nein	341	217			
	ja	2	4	472	63,4	0,548*
Vorzugsmilch getrunken	nein	186	280			
	ja	69	115	744	99,9	0,897
Pasteurisierte Frischmilch getrunken	nein	213	347			
	ja	54	85	745	100	0,788
UHT Milch/H-Milch getrunken	nein	228	378			
	ja	12	18	744	99,9	0,809
Zubereitung aus Milchpulver getrunken	nein	270	444			
	ja	6	7	745	100	0,534
Nichtpasteurisierte Ziegenmilch getrunken	nein	276	456			
	ja	194	303	744	99,9	0,367
Niemals Kuhmilch	ja	194	303	744	99,9	0,367

Exposition im 1. LJ		inhalantsIgE RAST 1			p	
		ja	nein	N		
direkt vom BH getrunken	nein	88	159	348	46,7	0,223
	ja	103	169			
Mutter war im Stall (im 3.-4. LM Kind)	nein	23	53	347	46,6	0,267
	ja	111	185			
Mutter war im Stall (im 5.-6. LM Kind)	nein	15	36	348	46,7	0,562
	ja	111	200			
Mutter war im Stall (im 7.-12. LM Kind)	nein	15	22	265	35,6	0,287
	ja	63	93			
Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 3.-4. LM Kind)	nein	37	72	287	38,5	0,241
	ja	67	100			
Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 5.-6. LM Kind)	nein	40	80	303	40,7	0,683
	ja	120	70			
Mutter war im Stall weniger als 6 d/w (ja) oder mehr (nein) (im 7.- 12. LM Kind)	nein	74	39	348	46,7	0,262
	Ja	72	113			
Mutter war niemals in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind)	nein	54	109	348	46,7	0,315
	ja	84	136			
Mutter war in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind)	nein	42	86	348	46,7	0,315
	ja	84	136			

Exposition im 1. LJ		inhalantsIgE RAST 1			N	%	p
		ja	nein				
Mutter war in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind)	ja	93	145	348	46,7	0,101	
	nein	33	77				
Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind)	ja	40	59	179	24	0,360	
	nein	27	53				
Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind)	ja	45	67	211	28,3	0,304	
	nein	33	66				
Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind)	ja	52	73	230	30,9	0,324	
	nein	37	68				
Das Kind war mindestens 3 d/w im Stall	ja	62	106	282	37,9	0,282	
	nein	35	79				
Kind war mindestens 1 d/w im Stall	ja	95	172	745	100	0,339	
	nein	187	291				
Kind war während oder bis zu 1h nach Fütterung im Stall	ja	72	122	297	39,9	0,168	
	nein	30	73				
Kind war mit bei Heuernte	ja	43	90	348	46,7	0,237	
	nein	83	132				
Kind hat regelmäßig Kontakt zu Heu	ja	40	72	743	99,7	0,596	
	nein	242	389				

Exposition im 1. LJ		inhalantsIgE RAST 1			p	
		ja	nein	N		
Kind wird regelmäßig mit anderen Kinder betreut	ja	44	66	742	99,6	0,618
	nein	237	395			
Kind wird mit mindestens 3 anderen zusammen betreut	ja	25	41	105	14,1	0,405
	nein	18	21			
Kind wird seit dem es jünger als einschl. 3 LM mit anderen Kindern betreut	ja	21	23	106	14,2	0,107
	nein	20	42			
Kind wird mehr als 3 d/w mit andere Kindern betreut	ja	12	21	104	14	0,764
	nein	28	43			
Mutter hat seit letztem Besuch geraucht	ja	41	46	745	100	0,058
	nein	241	417			

Tabelle: Expositionen im 1.LJ und inhalantsIgE-Verteilung RAST-Klasse 3 in der Gesamtpopulation N=745 mit Signifikanzniveau p

Exposition im 1. LJ		inhalantsIgE RAST 3			p	
		ja	nein	N		
Jemals gestillt (E31)	ja	111	581	745	100	0,858
	nein	9	44			
Vier Monate oder länger gestillt	ja	6	15	62	8,3	0,108*
	nein	5	36			
Mutter jemals allergische Beschwerden	ja	20	67	692	92,9	0,059
	nein	91	51			

Exposition im 1. LJ		inhalantsIgE RAST 3			N	%	p
		ja	nein				
Mutter Heuschnupfen	ja	10	36	88	11,8	0,460	
	nein	12	30				
Mutter Asthma	ja	1	660	88	11,8	0,438*	
	nein	21					
Mutter Neurodermitis	ja	7	19	87	11,7	0,819	
	nein	15	46				
Antibiotikaeinnahme während des Stillens	ja	11	64	692	92,9	0,731	
	nein	100	517				
Während AB weitergestillt	ja	9	58	75	10,1	0,382	
	nein	2	6				
Kuhmilch vom BH getrunken Ohne Abkochen	ja	18	99	745	100	0,817	
	nein	102	526				
Kuhmilch vom BH getrunken mit Abkochen	ja	25	162	745	100	0,239	
	nein	95	463				
Vorzugsmilch getrunken	ja	1	5	472	63,4	0,710*	
	nein	83	383				
Pasteurisierte Frischmilch getrunken	ja	31	153	744	99,9	0,760	
	nein	89	471				
UHT Milch/H-Milch getrunken	ja	24	115	745	100	0,680	
	nein	96	510				
Zubereitung aus Milchpulver getrunken	ja	4	26	744	99,9	0,453*	
	nein	116	598				
Nichtpasteurisierte Ziegenmilch getrunken	ja	3	10	745	100	0,350*	
	nein	117	615				
Niemals Kuhmilch direkt vom BH	ja	84	413	744	99,9	0,416	

Exposition im 1. LJ		inhalantsIgE RAST 3			p	
		ja	nein	N	%	
getrunken	nein	36	211			
Mutter war im Stall (im 3.-4. LM Kind)	ja	43	229	348	46,7	<b>0,025</b>
	nein	5	71			
Mutter war im Stall (im 5.-6. LM Kind)	ja	44	252	347	46,6	0,128*
	nein	4	47			
Mutter war im Stall (im 7.-12. LM Kind)	ja	45	266	348	46,7	0,215*
	nein	3	34			
Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 3.-4. LM Kind)	ja	25	131	265	35,6	0,925
	nein	17	91			
Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 5.-6. LM Kind)	ja	28	139	287	38,5	0,318
	nein	15	105			
Mutter war im Stall weniger als 6 d/w (ja) oder mehr (nein) (im 7.-12. LM Kind)	ja	29	161	303	40,7	0,635
	nein	15	98			
Mutter war jemals in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind)	Ja	25	160	348	46,7	0,872
	nein	23	140			
Mutter war in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind)	ja	32	188	348	46,7	0,594
	nein	16	112			
Mutter war in	ja	37	201	348	46,7	0,163

Exposition im 1. LJ		inhalantsIgE RAST 3			p	
		ja	nein	N		
einer Scheune (im 7.-12. LM Kind)	nein	11	99			
	ja	14	85			
Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind)	ja	14	85	179	24	0,565
	nein	9	71			
Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind)	ja	17	95	211	28,3	0,520
	nein	12	87			
Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind)	ja	21	104	230	30,9	0,466
	nein	14	91			
Das Kind war mindestens 3 d/w im Stall	ja	27	141	282	37,9	0,375
	nein	14	100			
Kind war mindestens 1 d/w im Stall	ja	39	228	745	100	0,405
	nein	81	397			
Kind war während oder bis zu 1h nach Fütterung im Stall	ja	31	163	297	39,9	0,212
	nein	11	92			
Kind war mit bei Heuernte	ja	18	115	348	46,7	0,912
	nein	30	185			
Kind hat regelmäßig Kontakt zu Heu	ja	17	95	743	99,7	0,762
	nein	103	528			
Kind wird regelmäßig mit	ja	18	92	742	99,6	0,920

Exposition im 1. LJ		inhalantsIgE RAST 3			p	
		ja	nein	N		
anderen Kinder betreut	nein	101	531			
	ja	11	55			
Kind wird mit mindestens 3 anderen zusammen betreut	ja	11	55	105	14,1	0,866
	nein	7	32			
Kind wird seit dem es jünger als einschl. 3 LM mit anderen Kindern betreut	ja	9	35	106	14,2	0,194
	nein	7	55			
Kind wird mehr als 3 d/w mit andere Kindern betreut	ja	5	28	104	14	0,692
	nein	13	58			
Mutter hat seit letztem Besuch geraucht	ja	18	69	745	100	0,216
	nein	102	556			

### 11.2.6 Expositionen im 1.LJ und foodsIgE-Verteilung

Tabelle: Expositionen im 1.LJ und foodsIgE-Verteilung RAST-Klasse 1 in der Gesamtpopulation N=745 mit Signifikanzniveau p

Exposition im 1. LJ		foodsIgE RAST 1			p	
		ja	nein	N		
Jemals gestillt (E31)	ja	275	417	745	100	0,170
	nein	37	16			
Vier Monate oder länger gestillt	ja	8	13	62	8,3	0,907
	nein	15	26			

Exposition im 1. LJ		foodsIgE RAST 1			p	
		ja	nein	N		
Mutter jemals allergische Beschwerden während des Stillens	ja	32	55	692	92,9	0,546
	nein	243	362			
Mutter Heuschnupfen	ja	18	28	88	11,8	0,741
	nein	15	27			
Mutter Asthma	ja	2	5	88	11,8	0,611
	nein	31	50			
Mutter Neurodermitis	ja	7	19	87	11,7	0,213
	nein	25	36			
Antibiotikaeinnahme während des Stillens	ja	25	50	692	92,9	0,230
	nein	250	367			
Während AB weitergestillt	ja	21	46	75	10,1	0,29
	nein	4	4			
Kuhmilch vom BH getrunken Ohne Abkochen	ja	44	73	745	100	0,726
	nein	247	381			
Kuhmilch vom BH getrunken mit Abkochen	ja	68	119	745	100	0,382
	nein	223	335			
Vorzugsmilch getrunken	ja	0	6	472	63,4	<b>0,04*</b>
	nein	203	263			
Pasteurisierte Frischmilch getrunken	ja	62	122	744	99,9	0,083
	nein	229	331			
UHT Milch/H-Milch getrunken	ja	51	88	745	100	0,525
	nein	240	366			
Zubereitung aus Milchpulver getrunken	ja	12	18	744	99,9	0,919
	nein	279	435			

Exposition im 1. LJ	foodsIge RAST 1				p	
		ja	nein	N		%
Nichtpasteurisierte Ziegenmilch getrunken	ja	5	8	745	100	0,603*
	nein	286	446			
Niemals Kuhmilch direkt vom BH getrunken (ja) Jemals (nein)	ja	196	301	744	99,9	0,797
	nein	95	152			
Mutter war im Stall (im 3.-4. LM Kind)	ja	99	173	348	46,7	0,364
	nein	32	44			
Mutter war im Stall (im 5.-6. LM Kind)	ja	112	184	347	46,6	0,937
	nein	19	32			
Mutter war im Stall (im 7.-12. LM Kind)	ja	113	198	348	46,7	0,144
	nein	18	19			
Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 3.-4. LM Kind)	ja	65	91	265	35,6	<b>0,041</b>
	nein	32	77			
Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 5.-6. LM Kind)	ja	70	97	287	38,5	0,105
	nein	39	81			
Mutter war im Stall weniger als 6 d/w (ja) oder mehr (nein) (im 7.-12. LM Kind)	ja	75	115	303	40,7	0,183
	nein	36	77			
Mutter war jemals	Ja	61	124	348	46,7	0,055

Exposition im 1. LJ		foodsIgE RAST 1			p	
		ja	nein	N		
in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind)	nein	70	93	348	46,7	0,269
	ja	78	142			
Mutter war in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind)	nein	53	75	348	46,7	0,705
	ja	88	150			
Mutter war in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind)	nein	43	67	179	24,0	0,729
	ja	31	68			
Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind)	nein	37	62	211	28,3	0,425
	ja	36	76			
Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind)	nein	43	62	230	30,9	0,159
	ja	40	85			
Das Kind war mindestens 3 d/w im Stall	nein	45	69	282	37,9	0,522
	ja	60	108			
Kind war mindestens 1 d/w im Stall	nein	190	288	745	100	0,606
	ja	101	166			
Kind war während oder bis zu 1h nach Fütterung im Stall	nein	41	62	297	39,9%	0,472
	ja	69	125			
Kind war mit bei	ja	51	82	348	46,7%	0,832

Exposition im 1. LJ		foodsIgE RAST 1			p	
		ja	nein	N	%	
Heuernte	nein	80	135			
	ja	43	69			
Kind hat regelmäßig Kontakt zu Heu	ja	43	69	743	99,7%	0,881
	nein	247	384			
Kind wird regelmäßig mit anderen Kinder betreut	ja	49	61	742	99,64	0,203
	nein	241	391			
Kind wird mit mindestens 3 anderen zusammen betreut	ja	29	37	105	14,1	0,635
	nein	19	20			
Kind wird seit dem es jünger als einschl. 3 LM mit anderen Kindern betreut	ja	20	24	106	14,2	0,598
	nein	25	37			
Kind wird mehr als 3 d/w mit andere Kindern betreut	ja	9	24	104	14	<b>0,034</b>
	nein	35	36			
Mutter hat seit letztem Besuch geraucht	ja	36	51	745	100	0,637
	nein	255	403			

Tabelle: Expositionen im 1.LJ und foodsIgE-Verteilung RAST-Klasse 3 in der Gesamtpopulation N=745 mit Signifikanzniveau p

Exposition im 1. LJ		foodsIgE RAST 3			p	
		ja	nein	N	%	
Jemals gestillt	ja	47	645	745	100	0,467

Exposition im 1. LJ		foodsIgE RAST 3			p	
		ja	nein	N		
(E31)	nein	5	48			
	ja	2	19	692	92,9	0,556
Vier Monate oder länger gestillt	ja	2	19			
	nein	3	38			
Mutter jemals allergische Beschwerden während des Stillens	ja	6	81	88	11,8	0,967
	nein	41	564			
Mutter Heuschnupfen	ja	3	43	88	11,8	0,603
	nein	4	38			
Mutter Asthma	ja	0	7	88	11,8	0,418
	nein	7	74			
Mutter Neurodermitis	ja	2	24	87	11,7	0,937
	nein	5	56			
Antibiotikaeinnahme während des Stillens	ja	4	71	692	92,9	0,595
	nein	43	574			
Während AB weitergestillt	ja	4	63	75	10,1	0,478
	nein	0	8			
Kuhmilch vom BH getrunken ohne Abkochen	ja	7	110	745	100	0,645
	nein	45	583			
Kuhmilch vom BH getrunken mit Abkochen	ja	13	174	745	100	0,986
	nein	39	519			
Vorzugsmilch getrunken	ja	0	6	472	63,4	0,536
	nein	28	438			
Pasteurisierte Frischmilch getrunken	ja	9	175	744	99,9	0,198
	nein	43	517			

Exposition im 1. LJ		foodsIgE RAST 3			p	
		ja	nein	N		
UHT Milch/H-Milch getrunken	ja	14	125	745	100	0,113
	nein	38	568			
Zubereitung aus Milchpulver getrunken	ja	3	27	744	99,9	0,35
	nein	47	665			
Nichtpasteurisierte Ziegenmilch getrunken	ja	1	12	745	100	0,613*
	nein	51	681			
Niemals Kuhmilch direkt vom BH getrunken (ja) Jemals (nein)	ja	36	461	744	99,9	0,7
	nein	16	231			
Mutter war im Stall (im 3.-4. LM Kind)	ja	17	255	348	46,7	0,328*
	nein	3	73			
Mutter war im Stall (im 5.-6. LM Kind)	ja	18	278	347	46,6	0,414*
	nein	2	49			
Mutter war im Stall (im 7.-12. LM Kind)	ja	16	295	348	46,7	0,151*
	nein	4	33			
Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 3.-4. LM Kind)	ja	12	144	265	35,6	0,137*
	nein	4	105			
Mutter war im Stall mehr als 6 d/w (ja) oder weniger (nein) (im 5.-6. LM Kind)	ja	13	154	287	38,5	0,054
	nein	3	117			
Mutter war im Stall weniger als 6 d/w (ja) oder mehr (nein) (im 7.-	ja	13	177	303	40,7	<b>0,39*</b>
	nein	2	111			

Exposition im 1. LJ		foodsIgE RAST 3			p	
		ja	nein	N		
<b>12. LM Kind)</b>						
<b>Mutter war jemals in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind)</b>	Ja	8	177	348	46,7	0,224
	nein	12	151			
<b>Mutter war in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind)</b>	ja	15	128	348	46,7	0,189*
	nein	5	123			
<b>Mutter war in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind)</b>	ja	13	225	348	46,7	0,454
	nein	7	103			
<b>Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 3.-4. LM Kind)</b>	ja	5	94	179	24	0,319*
	nein	2	78			
<b>Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 5.-6. LM Kind)</b>	ja	6	106	211	28,3	0,605
	nein	7	92			
<b>Mutter war mindestens 4 d/w in einer Scheune (im 7.-12. LM Kind)</b>	ja	7	118	230	30,9	0,776
	nein	5	100			
<b>Das Kind war mindestens 3 d/w im Stall</b>	ja	9	159	2282	37,9	0,780
	nein	7	107			
<b>Kind war mindestens 1 d/w im Stall</b>	ja	16	261	745	100	0,429
	nein	36	442			
<b>Kind war während oder bis zu 1h nach Fütterung im Stall</b>	ja	14	180	297	39,9	0,101*
	nein	3	100			

Exposition im 1. LJ	foodsIgE RAST 3				p	
		ja	nein	N		%
Kind war mit bei Heuernte	ja	7	126	348	46,7	0,760
	nein	13	202			
Kind hat regelmäßig Kontakt zu Heu	ja	6	106	743	99,7	0,460
	nein	46	585			
Kind wird regelmäßig mit anderen Kinder betreut	ja	11	99	742	99,6	0,160
	nein	40	592			
Kind wird mit mindestens 3 anderen zusammen betreut	ja	5	61	105	14,1	0,289*
	nein	5	34			
Kind wird seit dem es jünger als einschl. 3 LM mit anderen Kindern betreut	ja	7	37	106	14,1	0,057*
	nein	3	59			
Kind wird mehr als 3 d/w mit andere Kindern betreut	ja	1	32	104	14	0,08*
	nein	10	61			
Mutter hat seit letztem Besuch geraucht	ja	8	79	745	100	0,388
	nein	44	614			

## 12 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum    Unterschrift

## 13 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Professor H. Renz für die Überlassung dieses sehr interessanten Themas und der Möglichkeit der Promotion unter seiner Aufsicht.

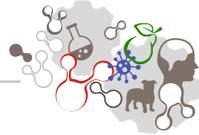
Weiterhin möchte ich mich sehr herzlich bei Frau Prof. Dr. Dr. Pfefferle von der Universität Marburg bedanken, da sie mir jederzeit mit Rat und Tat beiseite gestanden hat. Sie hat es verstanden, mein Interesse und Verständnis für epidemiologische Fragestellungen zu wecken und zu fördern. Sie war auch außerhalb des Rahmens der Promotion immer mit einem guten Ratschlag für mich da. Vielen lieben Dank.

Ein großes Dankeschön geht besonders an meine Eltern Johanne und Dieter Birreck. Vielen Dank für all eure Zeit, Kraft und Nerven und dafür, dass ich mich immer auf euch und eure Unterstützung, in jeglicher Form, verlassen kann. Ebenfalls vielen Dank an meine Großeltern für ihre liebevolle Unterstützung und ihr offenes Ohr. Ich danke meiner Schwester für ihre hilfreichen Korrekturen, die mich schon immer und nicht nur bei dieser Arbeit begleiten. Auch bei meinem Bruder möchte ich mich bedanken – dafür, dass auch er mit hilfreichen Kommentaren nie spart!

Bei dieser Arbeit und in meinem gesamten Studium haben mich meine Freunde immer gestärkt und unterstützt. Vielen Dank euch allen!

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen  
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the  
electronic version of the paper.**



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFBENGRING 15  
D-35396 GIESSEN**

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6619-2



9 17 8 3 8 3 5 19 6 6 1 9 2