

Aus dem Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der LMU München

Direktor: Prof. Dr. med. Dennis Nowak

Arbeitsgruppe: „Arbeits- und Umweltepidemiologie & Net Teaching“

Leiterin: Prof. Dr. rer. biol. hum. Katja Radon, MSc, Diplom-Ingenieurin

„CAT“

Chronische Autoimmunerkrankungen und Kontakt zu Tieren

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Beatrice Katharina Müller

aus

Sonneberg

im Jahr

2009

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatterin: Prof. Dr. rer. biol. hum. Katja Radon, MSc,
Diplom-Ingenieurin

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Christian Rust

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Oktober 2009

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Einführung.....	5
1.2	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen - CED	6
1.2.1	Epidemiologie.....	6
1.2.2	Pathophysiologie	7
1.2.3	Klinik.....	7
1.3	Komplikationen und extraintestinale Manifestionen.....	8
1.4	Genetik	9
1.5	Mögliche umweltbedingte Risikofaktoren	10
1.6	Therapie.....	14
1.7	Gleiche Risikofaktoren für CED und allergische Erkrankungen?	15
2	Zielsetzung.....	20
3	Methoden und Material	21
3.1	Untersuchungskollektiv.....	21
3.2	Untersuchungsablauf.....	23
3.3	Informationsblatt.....	24
3.4	Fragebogen	24
3.5	Statistische Auswertung.....	25
3.5.1	Deskriptive Darstellung und Gruppenvergleiche	25

3.6	Untersuchungen am Menschen	26
4	Ergebnisse	27
4.1	Vergleich der CED - Patienten mit ihren Geschwistern	27
4.1.1	Morbus Crohn.....	27
4.1.2	Colitis ulcerosa	30
4.1.3	Vergleich Morbus Crohn und Kontrollen aus der Diabetesstudie.....	33
5	Diskussion.....	37
5.1	Diskussion der Methoden	38
5.1.1	Studienform	38
5.1.2	Fragebogen	38
5.1.3	Response.....	40
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	40
5.2.1	Vergleich der Morbus Crohn Patienten mit ihren Geschwistern.....	40
5.2.2	Vergleich der Colitis ulcerosa Patienten mit ihren Geschwistern	41
5.2.3	Vergleich der Morbus Crohn Patienten mit den Kontrollen aus der Diabetes-Studie.....	42
5.3	Ausblick	45
6	Zusammenfassung	46
7	Literaturverzeichnis.....	47
8	Anhang.....	62
9	Danksagung	82

1 Einleitung

1.1 Einführung

In den Industrieländern hat die Häufigkeit von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und nicht klassifizierbare Colitis – im weiteren CED) in den vergangenen Jahren parallel mit dem Anstieg allergischer Erkrankungen stark zugenommen (1-9).

Gegenstand aktueller Untersuchungen ist daher neben therapeutischen Optionen die Suche nach den Ursachen dieser Erkrankungen. Es gibt Hinweise dafür, dass ähnliche genetische und umweltbedingte Faktoren sowohl mit CED als auch mit allergischen Erkrankungen assoziiert sein könnten.

Beispiele hierfür sind die Assoziationen zwischen Mutationen im NOD-2 Gen auf Chromosom 16 und Morbus Crohn (10-20) bzw. allergischen Erkrankungen (21) sowie die ausgeprägte geographische Variation beider Krankheitsgruppen.

Infektiöse Krankheitserreger und deren Zellbestandteile stellen nach derzeitigem Kenntnisstand einen bedeutenden Schutzfaktor für allergische Erkrankungen dar.

In diesem Zusammenhang fand unter der Schlagzeile „Dreck ist gesund“ ein Ergebnis der Allergieforschung Eingang in die Boulevardpresse (Stern, Bildzeitung, tz). Die Schlagzeile bezog sich auf internationale Studienergebnisse, nach denen frühkindlicher Kontakt zu Nutztieren und die mit ihm verbundene mikrobielle Belastung vor allergischen Erkrankungen schützen.

Sowohl die Prävalenz allergischer Erkrankungen als auch von CED ist in der Stadt höher als auf dem Land. Gleichzeitig gibt es Hinweise darauf, dass Landwirte nicht nur seltener an Allergien, sondern auch seltener an CED erkranken. Der Zusammenhang zwischen frühkindlichem Stalltierkontakt und dem Auftreten von CED wurde bislang nicht untersucht.

Daher wurde im Rahmen dieser Dissertation von der Autorin dieser Arbeit eine Fall-Kontroll-Studie an zunächst 146 Kindern mit CED und deren leiblichen Geschwistern durchgeführt. Die Eltern dieser Kinder wurden mittels schriftlich-postalischem Fragebogen befragt. Als zweite Kontrollgruppe dienten Patienten, die im Rahmen eines weiteren Teils der Untersuchung zum Zusammenhang zwischen

frühkindlichem Stalltierkontakt und Diabetes mellitus 1 aus dem Patientenkollektiv der chirurgischen Abteilungen verschiedener südbayerischer Kliniken rekrutiert wurden. Die Arbeit diente der Anpassung des Fragebogeninstruments und der Überprüfung verschiedener Kontrollgruppen und sollte die Basis für weiterführende Studien an einem größeren Kollektiv schaffen.

1.2 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen - CED

CED (chronisch entzündliche Darmerkrankungen) ist ein Sammelbegriff für die Krankheiten Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und nicht klassifizierbare chronische Colitis. Diese Krankheiten sind durch schubartig verlaufende, zerstörerische Entzündungsreaktionen der Darmschleimhaut gekennzeichnet.

1.2.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der CED liegt in Deutschland für Colitis ulcerosa bei 4 Fällen pro 100.000 Einwohnern und Jahr und für Morbus Crohn bei 3 Fällen pro 100.000 Einwohnern und Jahr. Im Kindes- und Jugendalter gibt es jedoch mehr Neuerkrankungen von Morbus Crohn als von Colitis ulcerosa. Auch die Prävalenz des Morbus Crohn ist mit 250 – 500 Fällen pro 100.000 Einwohnern deutlich höher, als die der Colitis ulcerosa mit 40 – 80 Fällen pro 100.000 Einwohnern. Die Prävalenz von Morbus Crohn ist in den letzten 20 Jahren um den Faktor 3 – 4 gestiegen (22).

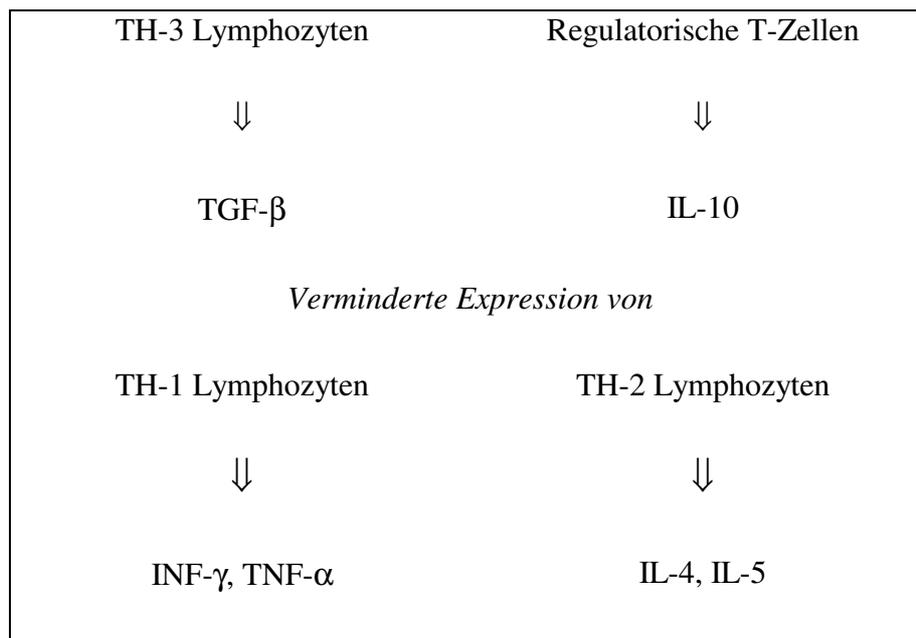
Nach neuesten Erkenntnissen leiden 12.000 Kinder und Erwachsene allein in Deutschland an CED. Die damit verbundenen direkten und indirekten Kosten belaufen sich auf etwa 1.000 Euro pro Monat und Patient (23).

Der Altersgipfel liegt für beide Erkrankungen zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr (6, 24-26). Ein zweiter Altersgipfel wird für das 60. bis 80. Lebensjahr beschrieben (6, 27). Während Männer häufiger von Morbus Crohn betroffen sind, finden sich keine Geschlechtsunterschiede in der Prävalenz und Inzidenz der Colitis ulcerosa (22, 28-30).

1.2.2 Pathophysiologie

Bereits unter normalen physiologischen Bedingungen ist das Immunsystem des Darms (GALT = gut associated lymphoid tissue) einer Vielzahl von Bakterien ausgesetzt. Dies setzt eine große Anzahl immunkompetenter T-Zellen sowie antigenpräsentierender Zellen (dendritische Zellen und Makrophagen) voraus. Das Immunsystem des Darms zeigt beim Gesunden einen niedrigen Aktivierungszustand. TH1- (IFN-gamma, TNF-alpha) und TH2- (IL-4, IL-5) Zytokine werden in gleichem Maße sezerniert, so dass sich im Darm ein sensibles Zytokinegleichgewicht einstellt (Abbildung 1). Eine protektive antiinflammatorische Wirkung wird der hohen Produktion von IL-10 durch regulatorische T-Zellen (Treg1-Zellen) und von TGF- β durch TH3-Zellen zugeschrieben. Dieses Gleichgewicht ist bei Patienten mit CED erheblich gestört (31, 32).

Abbildung 1: Zytokinegleichgewicht im gesunden Darm



1.2.3 Klinik

1.2.3.1 Morbus Crohn (auch Enterocolitis regionalis)

Beim Morbus Crohn handelt es sich um eine autoaggressive, chronisch– granulomatöse Entzündung, die im gesamten Magen– Darm– Trakt von der Mundhöhle bis zum After auftreten kann (überwiegende Lokalisation im terminalen Ileum und proximalen Colon). Die Immunantwort beim Morbus Crohn ist Th-1 dominiert (INF- γ , TNF- α)

(16, 27, 33-37).

1.2.3.2 Colitis ulcerosa

Hier manifestieren sich die entzündlichen Erscheinungen ausschließlich im Dick- und Mastdarm. Anders als beim Morbus Crohn breitet sich die Entzündung kontinuierlich vom Mastdarm aus. Dabei ist die Immunantwort bei der Colitis ulcerosa Th-2 dominiert (IL-4, IL-5, IL-13) (27, 36, 37).

1.2.3.3 Nicht klassifizierbare chronische Colitis (auch intermittierende Colitis)

In etwa 15% der Fälle kann zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nicht unterschieden werden. Dann wird das Krankheitsbild als nicht klassifizierbare Colitis bezeichnet.

Oft gelingt eine Zuordnung zu einer der beiden Erkrankungen erst nach jahrelangem Krankheitsverlauf (27).

1.3 Komplikationen und extraintestinale Manifestionen

Nicht nur die CED mit ihren Komplikationen im Darm wie Fisteln, Stenosen, Abszessen usw., sondern auch zahlreiche extraintestinale Beschwerden stellen für die Betroffenen eine lebenslange Belastung dar, die teilweise eine starke Einschränkung der Lebensqualität bedeutet (6, 38, 39). Auch haben die Patienten, besonders bei langjähriger Pancolitis und bei erhöhtem TNF α (42), ein deutlich erhöhtes Risiko, an einem malignem Tumor zu erkranken (5, 40, 41). Auch die Nebenwirkungen der für die Therapie eingesetzten Medikamente, insbesondere wiederholte Gaben von Cortikosteroiden, welche v.a. bei Kindern eine wachstumshemmende und entwicklungsstörende Wirkung zeigen, anderen Immunsuppressiva und von neuen Biologika wie TNF α -Antikörper-Infusionen (43), sind potentielle Risikofaktoren für Morbidität, Mortalität (44) und Einschränkung der Lebensqualität.

Ebenso ergab eine Studie, dass an CED- erkrankte Patienten ein erhöhtes Risiko aufweisen, an Arthritis, Asthma, Bronchitis, Psoriasis und Pericarditis zu erkranken.

Die häufigsten Erkrankungen stellen dabei Arthritis und Asthma dar (27, 45).

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa besteht des Weiteren ein erhöhtes Risiko für

chronisch renale Erkrankungen sowie für Multiple Sklerose (27, 45).

1.4 Genetik

In der Inzidenz und Prävalenz der CED finden sich große ethnische Unterschiede. Weiße Bevölkerungsgruppen erkranken viermal so häufig an Colitis ulcerosa und doppelt so häufig an Morbus Crohn als Farbige (2, 6, 7, 26, 46, 47) .

Auch besteht für jüdische Familien ein erhöhtes Risiko, an CED zu erkranken (2, 6, 7, 26, 47, 48).

In diesem Zusammenhang wurde gezeigt, dass Mutationen im CARD15/NOD2 Gen auf Chromosom 16 mit einer deutlichen Risikoerhöhung für Morbus Crohn einhergehen (13-18, 49). Weiterhin stellt die Region IBD 1 (Inflammatory Bowel Disease) auf Chromosom 16 eine Veranlagung für Morbus Crohn dar. Eine zweite Region, IBD 2 auf Chromosom 12, ist mit Colitis ulcerosa assoziiert (50).

Neuere Studien haben zur Identifizierung von genetischen Variationen im Gen DLG5 auf Chromosom 10 geführt, welche ebenfalls mit einem signifikant gehäuften Auftreten der chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) assoziiert sind (13, 51). Somit kann die familiäre Belastung als Risikofaktor angesehen werden (24, 26, 52).

Ebenso stellen familiäre gastrointestinale Belastungen ein erhöhtes Risiko (53, 54) dar an CED zu erkranken, was wiederum für die genetische Komponente spricht.

Jedoch belegen Zwillingsstudien und Migrantenstudien, dass neben genetischer Prädisposition umweltbedingte Risikofaktoren für das Auftreten der CED ebenfalls eine wichtige Rolle spielen (48, 52). Während die Konkordanz für die Colitis ulcerosa bei eineiigen Zwillingen bei nur 8% liegt, beträgt sie beim Morbus Crohn 67% (27).

1.5 Mögliche umweltbedingte Risikofaktoren

Umweltbedingte Risikofaktoren für CED wurden in verschiedenen epidemiologischen Studien untersucht. Dennoch sind viele dieser Faktoren nach wie vor nicht klar belegt.

Insgesamt ergibt sich ein „Nord-Süd-Gradient“ der Prävalenz vor allen in Europa und den USA (5-7, 47, 55, 56). So ist die relative Häufigkeit von CED weltweit in dem nördlichen Breitengraden größer (57).

Dieser „Nord-Süd-Gradient“ wurde für Morbus Crohn sogar innerhalb Frankreichs bestätigt, für Colitis ulcerosa fand er sich hingegen nicht (19).

Die höchste Inzidenz der CED findet sich in industrialisierten Ländern, wie den USA. In Europa ist die Inzidenz in Großbritannien, Norwegen, Skandinavien und Schweden besonders hoch.

Niedrige Inzidenzen finden sich hingegen in Schwellen- und Entwicklungsländern, wie in Asien und Südamerika (2, 58).

Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass die städtische Bevölkerung häufiger von CED betroffen ist als die Landbevölkerung (3, 6, 27, 55). Weiterhin zeigte eine Studie, dass Arbeit im Freien mit einer geringeren Mortalität an CED einhergeht (59). Die gleiche Untersuchung ergab Hinweise darauf, dass die Mortalitätsrate an CED bei Landwirten und Beschäftigten in der Tierproduktion gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich vermindert ist (59). Verschiedene Studien belegen darüber hinaus, dass ein höherer Bildungsgrad und höherer sozioökonomischer Status mit einem erhöhten Risiko für CED assoziiert sind (2, 6, 26, 27, 53, 57, 60). In diesem Zusammenhang könnte ein wichtiger Confounder das Stillen sein, da dieses sowohl mit dem sozioökonomischen Status als auch dem Leben auf dem Land negativ assoziiert ist und vor CED schützt (61, 62). In einer aktuellen Metaanalyse ergab sich eine Odds Ratio von 0,45 (95% CI 0,3-0,8) für den Zusammenhang zwischen Stillen und Morbus Crohn sowie 0,56 (0,4-0,8) für Colitis ulcerosa (52).

Ebenso hat das Stillen einen protektiven Effekt auf respiratorische und gastrointestinale Infektionen (63) vor allem während der ersten sechs Monate (64).

Des Weiteren werden Bakterien (Paratuberkulosebakterien, Mykobakterien, Escherichia coli, Pseudomonasstämme) und Viren (Masernviren, Rotaviren) mit dem Auftreten von CED in Verbindung gebracht. In Bezug darauf wurde die „Cold chain hypothesis“ aufgestellt. Diese besagt, dass mit dem Aufkommen des Kühlschranks die Inzidenz von Morbus Crohn zunahm. Begründet wurde dies mit den kälteresistenten Bakterien Yersinia und Listeria, die typischerweise in Lebensmitteln, die im Kühlschrank aufbewahrt werden, vorkommen, und in Läsionen im Darm von Morbus-Crohn-Kranken zu finden sind (49, 65). Auf der anderen Seite wurde beschrieben, dass frühkindliche Infektionen das Risiko insbesondere für Morbus Crohn vermindern (22).

Die Darmflora und das Erkennen von harmlosen Darmbakterien und pathogenen Keimen sind als wichtige Faktoren in der Pathogenese von CED akzeptiert. In diesem Zusammenhang wird insbesondere probiotischen Bakterien eine protektive Rolle zugeschrieben (57).

Ein höheres Risiko für CED besteht hingegen durch die Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika, da durch diese der protektive Effekt der Prostaglandine vermindert wird (48, 57).

Andere Umweltfaktoren sind eher als Folge der Erkrankung denn als Ursache zu betrachten. So ist die Aufnahme von Gemüse, Obst und Ballaststoffen invers mit dem Auftreten von CED assoziiert (57). Da die meisten Studien jedoch im Fall-Kontroll-Design durchgeführt wurden, ist eine Verzerrung durch eine Ernährungsumstellung nach Diagnosestellung oder durch die Beschwerden auch schon vorher zu vermuten. Diese Umstellung der Nahrung wird von den Erkrankten meist vorgenommen, um eine Minderung der Schmerzen zu erhalten und einem erneuten Auftreten von Schüben vorzubeugen (25).

Ebenso wird Stress eher als modulierender denn als auslösender Faktor für CED gesehen (57).

Während eine Vielzahl von Studien die CED gemeinsam untersuchten, ergaben Untersuchungen, die für die Art der Erkrankung stratifizierten, dass Morbus Crohn und Colitis ulcerosa unterschiedliche Risikofaktoren zugrunde liegen. So ist zum Beispiel

Aktivrauchen sowie Passivrauchexposition ein bekannter Risikofaktor für Morbus Crohn (50, 66-68) , während es invers mit Colitis ulcerosa einhergeht (6, 7, 16, 48, 57, 67-74).

Ebenso wurde beim Morbus Crohn festgestellt, dass Rauchen einen Risikofaktor darstellt, der mit vermehrter extraintestinaler Manifestation sowie ileozökalem Befall oder Arthritis bei familiärer CED einhergeht (45, 75).

Die nachfolgenden Tabellen (*Tabelle 1 und Tabelle 2*) geben eine Übersicht über die derzeit diskutierten adversen bzw. protektiven Faktoren für die einzelnen CED. Für beide Erkrankungen ergeben sich Hinweise darauf, dass insbesondere perinatale Faktoren sowie Expositionen im Kleinkindesalter mit dem Auftreten der Erkrankungen im Laufe des Lebens assoziiert sind (22). Darüber hinaus scheint ein hoher Hygienestandard mit einem erhöhten Risiko insbesondere für Morbus Crohn einherzugehen (22). Des Weiteren gaben an Morbus Crohn erkrankte Personen an, weniger Leitungswasser zu sich genommen zu haben als die Kontrollen. Dies weist darauf hin, dass das Trinken von Leitungswasser einen protektiven Effekt hat. (22)

Tabelle 1: Mit Morbus Crohn assoziierte Umweltfaktoren

Advers	Protektiv
Häufige Durchfälle in der Kindheit (62)	Stillen (6, 25, 52, 62, 66, 68, 73, 76)
Auftreten von Ekzemen in den ersten beiden Lebensjahren (22, 53) Auftreten von Gastroenteritis in den ersten 6 Monaten (2)	
Tuberkulose (BCG) – Impfung (22) (ebenso Pocken, Polio, MMR-Impfung (22)	
hoher Hygienestandard (1, 49)	Trinken von Leitungswasser (22)
Aktivrauchen und Passivrauchexposition (2, 6, 7, 16, 57, 66-70, 73, 77, 78)	
raffinierter Zucker (57)	
Einnahme oraler Kontrazeptiva (6, 7, 57, 66, 69, 77) Hormonsubstitutionstherapie (68, 69)	
Appendektomie (7, 22, 68, 71, 79)	

Tabelle 2: Mit Colitis ulcerosa assoziierte Umweltfaktoren

Advers	Protektiv
Belastungen der Mutter während der Schwangerschaft (22) → Krankheiten → Frühgeburten → hormonelle Behandlung → Hypertonie → Rötelimpfung Einnahme oraler Kontrazeptiva (6, 7, 68, 69)	Appendektomie (7, 16, 22, 68, 69, 71, 79-81)
Viele Infektionskrankheiten in der Kindheit (48)	- Stillen (6, 25, 52, 68, 73, 76)
Teilen des Schlafzimmers und des Badezimmers mit Geschwistern (22)	
fetthaltige Nahrung (57)	- Aktivrauchen (6, 7, 16, 48, 57, 67-74)

1.6 Therapie

Ziel der Therapie ist in erster Linie die Linderung der Symptome und die Verringerung der Schwere und der Anzahl der Entzündungsschübe. Meist werden die Erkrankten mittels Glukokortikoiden (akuter Schub), Ernährungstherapie (akuter Schub bei M. Crohn, besonders im Kindes und Jugendalter) und Immunsuppressiva (Langzeittherapie) behandelt. Ebenso wird eine Therapie mit regulierenden T-Zellen (CD4⁺ und CD 25⁺) diskutiert (43, 82). Chirurgische Eingriffe sind zum Teil unvermeidbar. Diese führen zwar bei Morbus Cohn zu keiner definitiven Heilung, vermeiden aber schwere Komplikationen wie Stenosen, Fisteln, Abszesse oder Perforationen. Insofern kann nur von einem palliativen Charakter gesprochen werden.

Im Gegensatz dazu ist die Colitis ulcerosa mit Proktokolektomie heilbar. Bei der kontinenz-erhaltenden ileoanalen Pouch-Operation wird der Dickdarm vollständig entfernt und der Dünndarm mit dem Enddarm vernäht (27, 83, 84). Diese Operation wirkt auch dem erhöhten Risiko an einem Colon- Karzinom (6) zu erkranken entgegen.

1.7 Gleiche Risikofaktoren für CED und allergische Erkrankungen?

Wie oben beschrieben, erklären genetische Faktoren nur einen Teil der CED. Darüber hinaus legt der Anstieg der Inzidenz (1-7) insbesondere beim Morbus Crohn (16, 47) eine Bedeutung der sich ändernden Umweltbedingungen in der Entstehung der Erkrankung nahe. Weiterhin spricht der starke Nord-Süd-Gradient für einen wichtigen Stellenwert der Umweltbedingungen in der Krankheitsentstehung.

Derartige Zusammenhänge ergeben sich nicht nur für die CED. Auch bei allergischen Erkrankungen beobachtete man in den vergangenen Jahren einen starken Anstieg der Inzidenz (9).

Ebenso wie bei den CED ist die Inzidenz und Prävalenz in nördlichen Breiten besonders hoch. Bedeutend ist in diesem Zusammenhang auch, dass die Polymorphismen auf dem NOD-2 Gen, denen eine wichtige Rolle beim „Handling“ der Darmbakterien zukommen, ebenfalls mit allergischen Erkrankungen assoziiert zu sein scheinen (85).

Um die weltweite Variation in der Prävalenz von Asthma und Allergien zu erfassen und hierdurch Rückschlüsse auf die Ursachen für diese Erkrankungen zu ziehen, wurden in den vergangenen Jahren einige internationale Studien durchgeführt (86). Hierbei zeigte sich, dass die relative Häufigkeit von Allergien in Industriestaaten deutlich höher ist als in Schwellenländern. Zudem war die Prävalenz allergischer Erkrankungen zum Zeitpunkt der deutsch-deutschen Wiedervereinigung in Ostdeutschland niedriger als in Westdeutschland.

Diese Unterschiede sind im Laufe der ersten zehn Jahre nach der Wiedervereinigung durch einen Anstieg der Inzidenz und Prävalenz im Osten Deutschlands mittlerweile nicht mehr vorhanden. Eine Erklärung hierfür bietet die so genannte Hygienehypothese (87-90). Diese besagt, dass mikrobielle Belastung vor der Entwicklung atopischer Erkrankungen schützt.

Die Vermutung wurde durch verschiedene Faktoren, die mit einer verminderten Prävalenz atopischer Erkrankungen einhergehen, gestützt.

Zu diesen gehören (91):

- Höhere Geschwisterzahl
- Kindergartenbesuch im ersten Lebensjahr (88, 92, 93)
- Gastrointestinale Infektionen
- Konsum von unpasteurisierter Milch vom Hof (94)
- Täglicher Kontakt zu Haustieren, vor allem zu Hunden und Katzen während der frühen Kindheit (88, 90, 95-97)
- Aufwachsen auf landwirtschaftlichen Betrieben und früher Kontakt zu Tierställen (94).

Der letzte Punkt wurde mittlerweile in einer großen Zahl epidemiologischer Untersuchungen in aller Welt bestätigt (Übersicht bei (21, 91)).

Als mögliche kausale Faktoren im inversen Zusammenhang zwischen Kontakt zur Landwirtschaft und allergischen Erkrankungen werden Endotoxine, bakterielle DNA, Muraminsäure (98), Pathogene wie *Toxoplasma gondii* und *Helicobacter pylori* sowie möglicherweise Schimmelbestandteile diskutiert (99, 100). Die Reaktion des Immunsystems nach Stimulation der Toll-like Rezeptoren bestimmt möglicherweise den protektiven Effekt mikrobieller Exposition auf die Erkrankung (101). Daher ist zu vermuten, dass Endotoxine eine wichtige Rolle in diesem Zusammenhang spielen (102, 103).

Die klassische Hygienehypothese suggerierte, dass eine erhöhte Produktion von T-Helferzellen Typ 1 (Th-1) zu einer Verschiebung des Immunsystems weg von der Produktion von T-Helferzellen Typ 2 (Th-2) führt. Dadurch sollte die Prävalenz von Th-2 dominierten Erkrankungen vermindert werden (87, 104).

Die Beobachtung, dass auch Wurminfektionen, die mit einer Th-2 Immunantwort einhergehen, mit einer verminderten Allergiehäufigkeit assoziiert sind, widerspricht der klassischen Hygienehypothese (87, 105). Es wird daher angenommen, dass die Immunantwort über IL-10, welches von Th-3 Zellen ausgeschüttet wird, modifiziert wird (106). Es wird heute davon ausgegangen, dass sowohl Autoimmunerkrankungen als auch atopische Erkrankungen mit einer verminderten mikrobiellen Exposition im Kindesalter zusammenhängen.

Es wird vermutet, dass eine zu geringe Stimulation regulatorischer Zytokine durch Mikroben zu einem Anstieg führt, sowohl von Erkrankungen, die mit einer Th-1 Zellantwort (wie Morbus Crohn und Typ 1 Diabetes mellitus) einhergehen, als auch von Erkrankungen, die mit einer Th-2 Zellantwort (wie allergische Erkrankungen (36)) assoziiert sind. Hierfür spricht auch, dass die gleichen NOD- 2 Polymorphismen das Risiko für Morbus Crohn und Allergien erhöhen (13, 15, 16, 18, 20, 21). Es wurde postuliert, dass diese Polymorphismen zu einer verminderten Stimulierung des Immunsystems durch Mikroorganismen führen, so dass der protektive Effekt einer frühkindlichen Exposition gegenüber Mikroorganismen nicht zum Tragen kommt. Hieraus soll eine überschießende Immunantwort im Sinne von Autoimmunerkrankungen bzw. Allergien resultieren (21).

Einen Überblick über bekannte Risikofaktoren, die sowohl mit CED als auch mit allergischen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden, gibt *Tabelle 3*.

Tabelle 3: Faktoren, die sowohl mit CED als auch mit allergischen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden

	CED	Allergische Erkrankungen
Genetische Polymorphismen	CARD15/NOD2 Gen (10-20)	CARD15/NOD2 Gen (21)
Zytokine: IL-10, TGF- β	protektiv (27)	protektiv (102)
Geographie	Nord-Süd-Gefälle (57)	Nord-Süd-Gefälle
Niedriger sozioökonomischer Status	protektiv (27, 57)	protektiv
Stillen	protektiv (61, 62, 68)	protektiv
Leben auf dem Lande	protektiv (27)	protektiv (102)
Beruf: Landwirt	protektiv (59)	protektiv
<i>Frühkindlicher Bauernhofkontakt und Tierkontakt</i>	<i>nicht untersucht</i>	<i>protektiv (102, 107-109)</i>
Probiotika	protektiv (57)	protektiv
Frühkindliches Ekzem	advers (22, 53)	advers
Teilen des Schlafzimmers mit Geschwistern	advers für Colitis ulcerosa (22)	protektiv (110)
Perinatale Faktoren	wichtig (22)	wichtig
Inzidenz	insb. Morbus Crohn steigend (22)	steigend
Rauchen / Passivrauchexposition	Morbus Crohn: advers (50, 66-68) Colitis ulcerosa: protektiv (6, 7, 16, 48, 57, 67-74)	advers (88)
Frühkindliche Infekte	unklar, abhängig vom Infekt (48)	unklar, abhängig vom Infekt
Ernährung	unklar	unklar

Bauernhofkontakt insbesondere in der frühen Kindheit ist in diesem Zusammenhang einer der wichtigsten protektiven Faktoren vor der Entstehung von Allergien (108, 109). Es liegt nun anhand der oben genannten Zusammenhänge nahe, dass der Kontakt zu landwirtschaftlichen Nutztierhaltungsbetrieben auch mit einer verminderten Prävalenz von CED einhergehen könnte. Die einzige Studie, die zum Zeitpunkt des Beginns der Feldarbeit vorlag, ist eine berufsepidemiologische Mortalitätsstudie aus den USA (59).

Hierbei zeigte sich ein vermindertes Mortalitätsrisiko an CED für Landwirte. Studien zu frühkindlicher Exposition gegenüber Nutz- bzw. Haustieren und dem Auftreten von CED wurden bislang nicht durchgeführt.

Da für CED und allergische Erkrankungen ein gemeinsamer genetischer Polymorphismus im NOD2-Gen besteht und eine Studie an Erwachsenen den Beruf des Landwirtes bzw. das Arbeiten in landwirtschaftlichen Bereichen als protektiv indizierte, sowie eine höhere Prävalenz an CED in städtischen Gebieten als in ländlichen Gebieten gezeigt wurde, scheint es denkbar, dass der für allergische Erkrankungen gezeigte „Bauernhofeffekt“ für CED ebenfalls zutreffen könnte.

2 Zielsetzung

Ziel der hier vorgelegten Untersuchung war es, Hinweise auf Ursachen für den gleichzeitigen Anstieg von atopischen Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen in Industrienationen zu erhalten. Es sollte überprüft werden, ob ähnliche Mechanismen, die zu einer Protektion vor atopischen Erkrankungen führen, auch die Häufigkeit von CED mindern können.

Hierzu wurde der Fragebogen, der uns aus der CAT-Diabetes-Studie vorlag, angepasst und zunächst im Rahmen dieser Pilotstudie mit CED- Patienten überprüft.

Ebenso sollte überprüft werden, welche Art von Kontrollgruppe sich am Besten für diese Fragestellung, ob Stall- bzw. Haustierkontakt im Frühkindesalter als protektiver Faktor für das Auftreten von CED bestätigt werden kann, eignet. Hierfür wurden zunächst die leiblichen, nicht erkrankten Geschwister als Kontrollgruppe eingesetzt. Im weiteren Verlauf standen uns zusätzlich die Daten von 359 chirurgischen Patienten als weitere Kontrollgruppe aus einer vorab nach gleichem Design durchgeführten Untersuchung zur Verfügung.

Sollten sich Hinweise auf einen inversen Zusammenhang zwischen Stalltierkontakt und CED ergeben, soll die Untersuchung auf ein deutschlandweites Kollektiv zur Erhöhung der statistischen Aussagekraft ausgedehnt werden.

3 Methoden und Material

3.1 Untersuchungskollektiv

In die Fall-Kontroll-Studie einbezogen wurden alle Patienten mit CED aus den Krankenakten der gastroenterologischen Ambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals. Alle 191 CED-Patienten der Gastroenterologie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals bildeten die Studienpopulation und korrespondierend dazu deren leiblichen, nicht erkrankten Geschwisterkinder (= Kontrollpatienten) (siehe *Tabelle 4*).

Tabelle 4: Untersuchungskollektiv

Kollektiv	CED “Fälle“	Leibliche nicht erkrankte Geschwister - kinder “Kontrollen“	CAT- Diabetes- Studie “Kontrollen“
Fallzahl Kontaktiert	n = 191		
Teilnahme	n = 146 davon: n = 99 Morbus Crohn n = 40 Colitis ulcerosa n = 7 nicht klassifizierbare chronische Colitis	n = 149	n = 336

Von den 191 Fall-Familien beteiligten sich 45 nicht an der Studie. Die Gründe für diese Ausfälle bzw. Verweigerungen sind in *Tabelle 5* aufgeführt.

Tabelle 5: Ausfall- und Verweigerungsgründe

Grund des Ausfalls	Anzahl des Ausfalls
Proband nicht mehr in Behandlung	4
Nachträglich andere Diagnose als CED gestellt	9
Empfänger unbekannt / verzogen	3
Gesamtanzahl Ausfälle	16

Grund der Verweigerung	Anzahl der Verweigerung
Keine Angabe des Verweigerungsgrundes	14
Generelles Misstrauen, Datenschutzzweifel	1
Zweifel am Sinn / Nutzen der Studie, Ablehnung	1
Zeitmangel	2
Desinteresse	11
Gesamtanzahl Verweigerungen	29

Somit konnten 146 Probanden in die Auswertung einbezogen werden, was einer Teilnahme von 85 % entspricht.

Um für die Hauptstudie eine geeignete Kontrollgruppe auszuwählen, wurde neben den Geschwisterkontrollen eine zweite Krankenhaus-Kontrollgruppe einbezogen (siehe *Tabelle 4*).

Diese stammte aus einer ein Jahr früher durchgeführten Studie zum möglichen Zusammenhang zwischen Stalltierkontakt im Kindesalter und Typ I-Diabetes.

Die Studie verwendete das gleiche Fragebogeninstrument sowie ein vergleichbares Studiendesign (111).

Patienten aus chirurgischen Ambulanzen verschiedener südbayerischer Kliniken (Dr. von Haunersches Kinderspital in München, Kinderkrankenhaus St. Marien in Landshut, Krankenhaus Barmherzige Brüder in Regensburg, Klinikum St. Elisabeth in Neuburg an der Donau, Kinderklinik des Klinikums in Rosenheim) stellten die Kontrollgruppe dar. Diese litten unter keinerlei chronischen Erkrankungen, sondern suchten die jeweiligen Zentren für kleinere chirurgische Eingriffe (Frakturen, Verstauchungen, Schnittwunden, Verbrennungen, Phimosen oder Appendizitiden) auf.

3.2 Untersuchungsablauf

Die Eltern aller Probanden wurden per Brief kontaktiert. Sie wurden um ihr schriftliches Einverständnis und das Ausfüllen eines Fragebogens für jedes Kind gebeten.

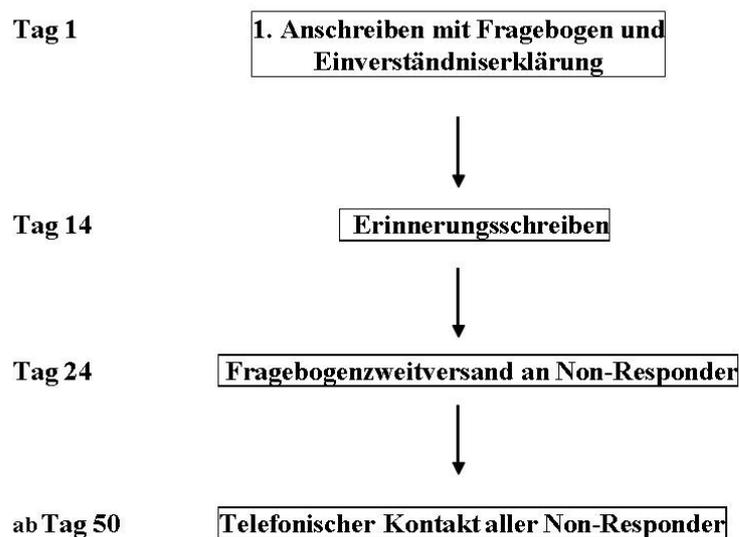
Zwei Wochen nachdem die Fragebögen mit den Anschreiben und den Einverständniserklärungen versandt wurden, wurde an diejenigen, welche die Fragebögen bis dahin nicht zurückgeschickt hatten, ein Erinnerungsbrief verschickt (siehe *Abbildung 2*).

Vierundzwanzig Tage nach dem ersten Anschreiben folgte ein zweites Erinnerungsschreiben, welchem zwei Fragebögen, eine neue Einverständniserklärung und ein weiteres Rückkuvert beigelegt wurden (siehe *Anhang Seite 60 bis 65*)

Fünzig Tage nach dem ersten Anschreiben wurden diejenigen, welche bis dahin den Fragebogen noch nicht zurückgeschickt hatten, per Telefon erinnert.

Die gesamte Feldphase wurde von der Autorin dieser Arbeit übernommen.

Abbildung 2: Untersuchungsablauf



3.3 Informationsblatt

Zusammen mit den Fragebögen wurde ein Anschreiben verschickt, das an die Eltern der Kinder gerichtet war. In diesem wurde über Ziele und Ablauf der Studie hingewiesen. Zudem wurde eine Einverständniserklärung zu jedem Fragebogen beigelegt (*siehe Anhang Seite 64*).

3.4 Fragebogen

Der Elternfragebogen enthielt 26 Fragen aus bereits validierten Fragebogeninstrumenten wie z.B. der ISAAC- Studie (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) (112-114) und der PARSIFAL-Studie (Prevention of allergy risk factors for sensitisation in children related to farming and anthroposophic lifestyle) (107, 115, 116). Zunächst wurde nach dem Vorhandensein von allergischen Erkrankungen, Diabetes mellitus und CED gefragt. Darüber hinaus wurde die genaue Exposition gegenüber Tieren (Haus- und Stalltieren) sowohl heute als auch in den ersten Lebensjahren erfasst.

Ergänzt wurden diese Fragen durch Items zu potenziellen Confoundern und Risikofaktoren im zu untersuchenden Zusammenhang zwischen Tierkontakt und CED (Geburtsland, Anzahl der Geschwister, Besuch eines Kindergartens, Rauchen und sozialer Status der Eltern).

Insgesamt umfasste der Fragebogen folgende Teile (*siehe Anhang Seite 66 bis 78*):

- Allgemeines (Geburtstag, Staatsangehörigkeit, Geschlecht, Größe und Gewicht, Geburtsgewicht, termingerechte Geburt)
- Gesundheit (Bestehende Diabetes bzw. allergische Rhinitis des Probanden)
- Familie (Anzahl älterer bzw. jüngerer Geschwister, familiäre Belastung mit Diabetes (Typ I oder II) und/oder allergische Rhinitis)
- Umfeld (derzeitige Wohnlage, Bauernhof als Wohnort im ersten Lebensjahr oder als jetziger Wohnort, regelmäßiger Kontakt und Zeitperiode des Kontaktes zu Nutz- und/oder Haustieren,

Kinderkrippenaufenthalt)

- Ernährung (Stilldauer, Verzehr von Kuhmilch im ersten Lebensjahr, Konsum von Lebensmitteln aus dem eigenen Garten)
- Fragen zur Ergänzung (bestehende CED, Rauchen in der Umgebung des Probanden, höchster Schulabschluss der Eltern); diese standen für die Kontrollen nicht zur Verfügung

3.5 Statistische Auswertung

Die Fragebögen wurden nach Doppeleingabe mit anschließendem Fehlerabgleich in das Programm MS Office Access 2003 übertragen.

3.5.1 Deskriptive Darstellung und Gruppenvergleiche

Für kategoriale Daten zweier Gruppen (zum Beispiel „Fälle“ und „Kontrollen“) wurden die Prävalenzen errechnet und statistische Unterschiede mittels Chi²-Test ermittelt.

Die kontinuierlichen Variablen (Alter, BMI) wurden als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt. Unterschiede wurden mit U-Test auf statistische Signifikanz überprüft.

Aufgrund möglicher Unterschiede in den Risikofaktoren für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurden stratifizierte Analysen für die beiden Erkrankungen durchgeführt.

Zunächst wurden die Fälle jeweils mit ihren Geschwistern verglichen („Geschwisterkontrollen“).

Im Weiteren wurden die Daten der Probanden auf das Alter 6 – 16 Jahre eingeschränkt, um sie mit den Kontrollen der Diabetesstudie zu vergleichen. Zusätzlich wurden die Daten auf das Kriterium „in Deutschland geboren“, eingeschränkt.

Auf ein logistisches Regressionsmodell unter Berücksichtigung möglicher Confounder wurde aufgrund der geringen Fallzahlen verzichtet.

Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 13.0 durchgeführt.

3.6 Untersuchungen am Menschen

Auf den Ethikantrag, der bei der Ethikkommission des Klinikums der Universität München gestellt wurde, wurden keine ethischen Bedenken geäußert.

4 Ergebnisse

4.1 Vergleich der CED - Patienten mit ihren Geschwistern

Im nachfolgenden Teil werden zunächst die 146 CED - Patienten mit ihren Geschwistern (n = 149) verglichen. Die Auswertungen erfolgten getrennt für Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Nur 7 Fälle waren an nicht klassifizierbarer Colitis erkrankt, für sie lagen Daten von 6 Geschwistern vor. Aufgrund dieser limitierten Fallzahlen wurden sie von den weiteren Analysen ausgeschlossen.

4.1.1 Morbus Crohn

Insgesamt 99 der Fälle waren an Morbus Crohn erkrankt. Für 104 der Geschwister wurden ebenfalls Fragebögen beantwortet. Die soziodemographischen Daten der an Morbus Crohn erkrankten Fälle und ihrer Geschwister sind in *Tabelle 6* gegenübergestellt.

Unter den Fällen fanden sich statistisch signifikant mehr Jungen als unter den Geschwisterkontrollen ($p_{\text{Chi}^2}=0,01$). Außerdem waren die Fälle im Mittel sechs Monate älter als die Geschwister ($p_{\text{U-Test}}=0,0004$). Im ersten Lebensjahr und in der Schwangerschaft hatten die Eltern der Fälle nach eigenen Angaben häufiger geraucht als im gleichen Lebensalter bei den Geschwisterkindern. Vermutlich aufgrund der geringen Fallzahl erreicht dieser Unterschied jedoch keine statistische Signifikanz.

Tabelle 6: Deskriptive Daten für Fälle mit Morbus Crohn und deren Geschwister

	Morbus Crohn	Geschwisterkontrollen
N	99	104
Alter Mittelwert (Standardabweichung)***	16,7 (4,8)	16,1 (6,0)
BMI Mittelwert (Standardabweichung)	19,9 (3,8)	20,3 (3,7)
%		
Geschlecht: männlich ##	68,7	51,0
Rauchen		
Mutter		
zur Zeit	16,2	16,3
im 1. Lebensjahr	9,1	6,7
während der Schwangerschaft	7,1	5,8
Vater		
zur Zeit	12,1	14,4
im 1. Lebensjahr	22,2	15,4
während der Schwangerschaft	19,2	11,5
Sonstige Personen		
zur Zeit	12,1	10,6
im 1. Lebensjahr	5,1	6,7
während der Schwangerschaft	2,0	1,9
## ($p_{Chi^2}=0,01$)		
*** ($p_{U-Test}=0,0004$)		

Nachfolgende *Tabelle 7* vergleicht an Morbus Crohn erkrankte Fälle mit ihren Geschwisterkindern hinsichtlich bekannter Risikofaktoren für CED. Vermutlich zurückzuführen auf die geringen Fallzahlen konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge belegt werden. Es zeigte sich jedoch, dass die Fälle tendenziell später in den Kindergarten kamen, seltener mindestens sechs Monate gestillt wurden und seltener Milch vom Hof bekamen als ihre Geschwister. Außerdem waren Kinder mit Morbus Crohn häufiger die Erstgeborenen. Hinsichtlich der Prävalenz von allergischer Rhinitis unterschieden sich die Fälle und deren nicht an Morbus Crohn erkrankten Geschwister nicht.

Tabelle 8: Vergleich von Faktoren des Tierkontaktes zwischen Fällen mit Morbus Crohn und deren Geschwistern

	Morbus Crohn	Geschwisterkontrollen
N	99	104
%		
Wohnort		
Land	54,6	51,0
Kleinstadt	22,2	25,0
Großstadt	23,2	24,0
Regelmäßiger Stalltierkontakt		
im 1. Lebensjahr	14,1	12,5
jemals	30,3	31,7
Regelmäßiger Haustierkontakt		
im 1. Lebensjahr	26,3	30,8
jemals	62,6	61,5
Leben auf dem Bauernhof		
im 1. Lebensjahr	4,0	3,9
heute	2,0	1,9

4.1.2 Colitis ulcerosa

Insgesamt waren 40 der Fälle an Colitis ulcerosa erkrankt. Für die Geschwister wurden 39 Fragebögen ausgefüllt. Die soziodemographischen Daten der an Colitis Ulcerosa erkrankten Fälle und ihrer Geschwister sind in *Tabelle 9* gegenübergestellt.

Unter den Fällen befanden sich etwas mehr Mädchen (60%) als unter den Geschwisterkontrollen (56,4%); dies ist jedoch nicht signifikant.

Die Geschwister waren im Mittel drei Jahre älter als die Fälle ($p_{U\text{-Test}}=0,013$).

Nach eigenen Angaben rauchten die Mütter bei den an Colitis Ulcerosa erkrankten Kindern geringfügig weniger in der Schwangerschaft als bei den Geschwisterkindern (nicht signifikant). Die Väter gaben an sowohl in der Schwangerschaft als auch im ersten Lebensjahr bei den an Colitis ulcerosa erkrankten Kindern tendenziell häufiger geraucht zu haben als bei den Geschwisterkindern. Die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 9: Deskriptive Daten für Fälle mit Colitis ulcerosa und deren Geschwister

	Colitis ulcerosa	Geschwisterkontrollen
N	40	39
Alter Mittelwert (Standardabweichung) ##	15,5 (4,1)	18,9 (6,5)
BMI Mittelwert (Standardabweichung)	20,1 (3,9)	21 (3,5)
%		
Geschlecht: männlich	40,0	43,6
Rauchen		
Mutter		
zur Zeit	7,5	10,3
im 1. Lebensjahr	15,0	12,8
während der Schwangerschaft	10,0	10,3
Vater		
zur Zeit	7,5	2,6
im 1. Lebensjahr	17,5	12,8
während der Schwangerschaft	12,5	10,3
Sonstige Personen		
zur Zeit	7,5	10,3
im 1. Lebensjahr	5,0	2,6
während der Schwangerschaft	2,5	5,1
## $p_{U-Test}=0,013$		

Nachfolgende *Tabelle 10* vergleicht an Colitis ulcerosa erkrankte Fälle mit ihren Geschwisterkindern hinsichtlich bekannter Risikofaktoren für CED. Vermutlich zurückzuführen auf die geringen Fallzahlen konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge belegt werden. Es war jedoch ersichtlich, dass die Fälle tendenziell später in den Kindergarten kamen, häufiger mindestens sechs Monate gestillt wurden und seltener Milch vom Hof bekamen als ihre Geschwister. Außerdem hatten die Kinder, die an Colitis ulcerosa erkrankt waren, häufiger ein niedrigeres Geburtsgewicht als die Geschwister. Eine höhere Prävalenz von allergischer Rhinitis war bei den Fällen im Vergleich zu den nicht an Colitis ulcerosa erkrankten Geschwistern zu erkennen.

Tabelle 10: Bekannte Risikofaktoren für CED: Vergleich zwischen Fällen mit Colitis ulcerosa und deren Geschwistern

	Colitis ulcerosa	Geschwisterkontrollen
N	40	39
%		
Alter Kindergartenbesuch		
nie	17,5	23,1
0 - 1 Jahre	67,5	71,8
2 - 5 Jahre	15,0	5,1
Stillen jemals	82,5	76,9
0 - 4 Monate ohne Zufüttern	71,8	74,4
Stilldauer > 6 Monate	30,8	28,9
Milch vom Hof	12,5	15,4
Milch aus Laden	45,0	61,5
keine Kuhmilch	42,5	23,1
Geburtsgewicht \leq 2500g	22,5	7,7
Frühgeburt	7,7	7,9
Ältere Geschwister	52,5	51,3
Allergischer Schnupfen	31,6	26,3

Bezüglich des Wohnortes und des Tierkontaktes konnte ebenfalls keine statistische Signifikanz zwischen an Colitis ulcerosa erkrankten Kindern und Geschwisterkindern gezeigt werden.

Kinder mit Colitis ulcerosa leben etwas weniger auf dem Land und etwas häufiger in der Großstadt (*Tabelle 11*). Fälle mit Colitis ulcerosa hatten ebenso häufig wie ihre Geschwister im ersten Lebensjahr auf einem Bauernhof gelebt.

Der Anteil von Fällen und deren Geschwistern, die auf dem Land lebten, war mit ~ 50% hoch und spiegelt das Einzugsgebiet des Dr. von Haunerschen Kinderspitals wider.

Die Fälle hatten im ersten Lebensjahr etwas häufiger Stall- und Haustierkontakt als ihre Geschwister (Stalltiere 15 vs. 10% und Haustiere 30 vs. 21%, statistisch nicht signifikant).

Tabelle 11: Vergleich von Faktoren des Tierkontaktes zwischen Fällen mit Colitis ulcerosa und deren Geschwistern

	Colitis ulcerosa	Geschwisterkontrollen
N	40	39
%		
Wohnort		
Land	48,7	54,1
Kleinstadt	28,2	27,0
Großstadt	23,1	18,9
Regelmäßiger Stalltierkontakt		
im 1. Lebensjahr	15,0	10,3
jemals	30,0	30,8
Regelmäßiger Haustierkontakt		
im 1. Lebensjahr	30,0	20,5
jemals	67,5	71,8
Leben auf dem Bauernhof		
im 1. Lebensjahr	10,0	10,5
heute	5,0	7,9

4.1.3 Vergleich Morbus Crohn und Kontrollen aus der Diabetesstudie

Des Weiteren lagen uns die Kontrollen aus der schon durchgeführten „CAT- Diabetes-Studie“ vor.

Um einen Vergleich mit den Kontrolldaten der „CAT- Diabetes- Studie“ vornehmen zu können, wurden die Daten an diese Studie angepasst (Alter: 6 – 16 Jahre und Geburtsland: Deutschland). Hierdurch standen noch 51 Morbus Crohn Patienten und 336 Kontrollen aus der „CAT-Diabetes-Studie“ zur Verfügung.

Die soziodemographischen Daten der an Morbus Crohn erkrankten Fälle und den Kontrollen aus der Diabetes-Studie sind in *Tabelle 12* gegenübergestellt.

Unter den Fällen fanden sich statistisch signifikant mehr Jungen als unter den Kontrollen aus der Diabetes-Studie ($p_{\text{Chi}^2}=0,03$). Außerdem waren die Fälle im Mittel

drei Jahre älter als die Kontrollen (statistisch nicht signifikant).

Bezüglich des BMI (Body Mass Index) konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Die ebenso von uns erfragten Risikofaktoren wie Rauchen und Bildungsstand der Eltern konnten in diesem Vergleich nicht mit verwendet werden, da diese in der „CAT-Diabetes-Studie“ noch nicht erfragt wurden.

Tabelle 12: Deskriptive Daten für Fälle mit Morbus Crohn und den chirurgischen Kontrollen aus der „CAT-Diabetes-Studie“

	Morbus Crohn	Kontrollen CAT-Diabetes
N	51	336
n (%)		
Alter Mittelwert (Standardabweichung)	13,6 (2,4)	10,1 (2,8)
BMI Mittelwert (Standardabweichung)	18,4 (2,8)	18,1 (4,3)
Geschlecht: männlich *	37 (72,5)	190 (56,5)
* $p_{Chi^2}=0,03$		

Nachfolgende *Tabelle 13* vergleicht an Morbus Crohn erkrankte Fälle mit den Kontrollen aus der Diabetes-Studie hinsichtlich bekannter Risikofaktoren für CED.

Unter den Fällen fanden sich statistisch signifikant mehr Kinder, die jemals Milch vom Hof bekamen als bei den Kontrollen ($p_{Chi^2}=0,04$). Ebenso statistisch signifikant nahmen mehr Kontroll- Kinder Milch aus dem Laden zu sich als Kinder, die an Morbus Crohn erkrankt sind ($p_{Chi^2}=0,04$). Des Weiteren nahmen statistisch signifikant mehr Kontrollen keine Kuhmilch zu sich als an Morbus Crohn erkrankte Kinder ($p_{Chi^2}=0,04$). Unter den Kontrollen gab es signifikant mehr Frühgeburten als unter den Fällen ($p_{Chi^2}=0,02$).

Es zeigte sich, dass etwas mehr erkrankte Kinder nie einen Kindergarten besucht hatten als Kontrollen (14 vs. 11%, statistisch nicht signifikant). Des Weiteren wurden die erkrankten Kinder häufiger mehr als 6 Monate gestillt als die Kontrollen. (49 vs. 37%, statistisch nicht signifikant). Hinsichtlich älterer Geschwister unterschieden sich Fälle und Kontrollen kaum. Häufiger an allergischer Rhinitis waren die Fälle erkrankt (20 vs. 12 %, statistisch nicht signifikant).

Tabelle 13: Bekannte Risikofaktoren für CED: Vergleich zwischen Fällen mit Morbus Crohn und den chirurgischen Kontrollen aus der „CAT-Diabetes-Studie“

	Morbus Crohn	Kontrollen CAT - Diabetes
N	51	336
n (%)		
Alter Kindergartenbesuch		
nie	7 (13,7)	36 (10,8)
0 - 1 Jahre	9 (17,6)	57 (17,1)
2 - 5 Jahre	35 (68,1)	241 (72,2)
Stillen jemals	41 (80,4)	260 (77,4)
0 - 4 Monate ohne Zufüttern	36 (70,6)	242 (72,2)
Stilldauer > 6 Monate	25 (49)	121 (36,7)
Milch vom Hof *	3 (6)	18 (5,4)
Milch aus Laden *	32 (64)	151 (45,5)
keine Kuhmilch *	15 (30)	163 (49,1)
Geburtsgewicht ≤ 2500g	4 (7,8)	45 (13,4)
Frühgeburt **	2 (3,9)	53 (15,9)
Ältere Geschwister	27 (52,9)	165 (49,4)
Allergischer Schnupfen	10 (19,6)	41 (12,3)
* $p_{Chi^2}=0,04$		
** $p_{Chi^2}=0,02$		

In folgender *Tabelle 14* werden die Fälle und Kontrollen hinsichtlich des Wohnortes sowie des Tierkontaktes unterschieden.

Bezüglich des Wohnortes konnten nur geringe Unterschiede festgestellt werden, welche das ähnliche Einzugsgebiet der beiden Studien widerspiegelt.

Das Leben auf dem Bauernhof ließ ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied erkennen. Jedoch ist eine Tendenz ersichtlich, dass derzeit mehr Kontrollen in einer ländlichen Gegend leben (5% vs. 2%).

Es zeigte sich, dass die chirurgischen Kontrollen aus der „CAT-Diabetes-Studie“ häufiger Stalltierkontakt im ersten Lebensjahr hatten (12% vs. 1%, $p_{Chi^2}=0,03$).

Ebenso hatten die Kontrollen im ersten Lebensjahr häufiger Kontakt zu

Haustieren als die erkrankten Kinder (34% vs. 20%, $p_{\text{Chi}^2}=0,05$).

Tabelle 14: Vergleich von Faktoren des Tierkontaktes zwischen Fällen mit Morbus Crohn und den chirurgischen Kontrollen aus der „CAT-Diabetes-Studie“

	Morbus Crohn	Kontrollen CAT-Diabetes
N	51	336
n (%)		
Wohnort		
Land	26 (51)	182 (54,2)
Kleinstadt	10 (19,6)	59 (17,5)
Großstadt	15 (29,4)	95 (28,3)
Regelmäßiger Stalltierkontakt		
im 1. Lebensjahr **	1 (2,0)	40 (11,9)
jemals	13 (25,5)	90 (26,8)
Regelmäßiger Haustierkontakt		
im 1. Lebensjahr *	10 (19,6)	113 (33,6)
jemals	30 (58,8)	234 (69,6)
Leben auf dem Bauernhof		
im 1. Lebensjahr	3 (5,9)	21 (6,3)
heute	1 (2,0)	16 (4,8)
* $p_{\text{Chi}^2}=0,05$		
** $p_{\text{Chi}^2}=0,03$		

5 Diskussion

Die so genannte „Hygienehypothese“ geht davon aus, dass frühe umweltbedingte Stimulationen durch Infektionen (Bakterien, Viren, Parasiten) und mikrobielle Belastungen notwendig sind, um die Ausreifung des Immunsystems zu fördern. Die Basis dieser Hypothese liegt vermutlich auf der erhöhten Stimulation von T_{reg}-Zellen und Zytokinen (117-120). Epidemiologische Studien wiesen nach, dass eine regelmäßige Exposition mit Infektionen in der frühen Kindheit protektiv gegenüber atopischen Erkrankungen wirkt (121-123).

Diese Studie wurde auf der Basis gemeinsamer Risikofaktoren, genetischer Polymorphismen und immunmodulatorischer Prozesse (TH1 assoziierte Erkrankungen – wie Morbus Crohn und TH2 assoziierte Erkrankungen wie Colitis ulcerosa und respiratorische Allergien (124)) durchgeführt.

Ziel war es, den bei atopischen Erkrankungen auftretenden protektiven „Bauernhofeffekt“ (98, 125-132), welcher das Leben auf dem Bauernhof sowie den damit verbundenen (Stall-)Tierkontakt beinhaltet, auch für chronisch entzündliche Darmerkrankungen zu prüfen. Erste Hinweise auf den vermittelten Zusammenhang gaben die chirurgischen Kontrollen. Die Geschwisterkontrollen, welche die erste Kontrollgruppe darstellten, stellten sich als inkompatibel dar.

Des Weiteren sollte überprüft werden, ob das Fragebogeninstrument als geeignet angesehen werden kann. Dies konnte aufgrund der hohen Responserate bestätigt werden.

Die hierzu durchgeführte Fall-Kontroll-Studie konnte einen protektiven Effekt für den Tierkontakt (Haus- und Stalltiere) im ersten Lebensjahr feststellen. Diese Faktoren geben erste Hinweise darauf, dass sich die „Hygienehypothese“ ebenso für chronisch entzündliche Autoimmunerkrankungen anwenden lässt. Dies galt es anhand größerer Fallzahlen und optimierter Kontrollgruppen zu erhärten (133). Nach der Durchführung dieser Studie lagen zwei weitere Studien zu ähnlicher Thematik vor (28, 134).

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Studienform

Für die vorliegende Studie wurde das Design der Fall-Kontroll-Studie gewählt, um den möglichen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Tierkontakt und der Erkrankung an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zu untersuchen. Diese Form der Befragung bot sich an, da es sich um eine chronische Erkrankung handelt. Üblicherweise werden inzidentielle Fälle gewählt, dies war leider nicht möglich, da zu wenige Fälle pro Jahr auftreten.

Das wichtigste Kennzeichen der Fall-Kontroll-Studie besteht darin, dass man erkrankte Personen (= Fälle) mit nicht erkrankten Personen/Gesunden (= Kontrollen) vergleicht (135-137). Besonders kritisch und wichtig für ein aussagekräftiges Ergebnis ist bei der Wahl dieses Studiendesigns die sorgfältige Auswahl einer geeigneten Kontrollgruppe. Diese sollte frei von der zu interessierenden Zielerkrankung sein, repräsentativ für die Personen, die unter dem Risiko für die Zielerkrankung stehen und unabhängig von der interessierenden Exposition ausgewählt worden sein (138). Ebenso müssen Kontrollen in einer Fall-Kontroll-Studie, die ein Ergebnis rückblickend bis hin zu Expositionen verfolgen, Hinweise auf die Hintergrundhäufigkeit einer Exposition bei Personen geben können, die nicht an der fraglichen Krankheit leiden (139). Auch ein systematischer Fehler bezüglich der Exposition muss bei der Auswahl der Studienteilnehmer vermieden werden (135).

5.1.2 Fragebogen

Bei dieser Studie handelte es sich um eine Befragung der Probanden mittels postalisch zugestelltem detailliertem Fragebogen. Die verwendeten 26 Fragen waren größtenteils validiert und standardisiert und wurden schon in mehreren Studien erfolgreich eingesetzt (112-116, 140, 141). Einige der Fragen konnten im Vergleich mit der Diabetes- Studie (111) nicht verwendet werden, da diese noch nicht erfragt wurden (bestehende CED, Rauchen in der Umgebung des Probanden, höchster Schulabschluss der Eltern). Der Fragebogen dieser Studie wurde um diese relevanten Faktoren erweitert. In die Studie konnten 146 Fälle und deren Geschwisterkinder einbezogen werden.

Somit konnte sichergestellt werden, dass die Kontrollen aus dem gleichen Einzugsgebiet stammen (138). Kontrollen innerhalb der Familie (142) haben den Vorteil, dass genetische Einflüsse minimiert werden können (136). Problematisch ist allerdings, dass möglicherweise Geschwisterkinder auch die gleiche Umweltexposition teilen. So ist denkbar, dass Eltern entweder mit allen Kindern regelmäßig Tierställe besuchen oder mit keinem der Kinder. Gleiches gilt für das Halten von Haustieren.

Ebenso besteht die Möglichkeit, dass die Eltern beim Ausfüllen der Fragebögen Unterschiede und/oder Gemeinsamkeiten für die gesunden und erkrankten Geschwisterkinder herauszufinden versuchten, um möglicherweise ein selektives Berichten bezüglich der Exposition zu erzielen (Reporting Bias).

Um diese Quellen für Bias zu minimieren, wählten wir eine weitere Kontrollgruppe aus, die schon als Kontrollgruppe in der vorher durchgeführten Diabetes-Studie (111) diente. Ein weiterer Vorteil dieser Kontrollgruppe war die größere Anzahl und damit die größere Power. Einschränkend ist jedoch darauf hinzuweisen, dass aufgrund der Auswahlkriterien für diese externe Kontrollgruppe fast die Hälfte der Fälle nicht in diese Analysen einbezogen werden konnte. Ebenso erhöht die Verwendung einer zweiten Kontrollgruppe die Glaubwürdigkeit der Befunde (143).

Um einen Selektionsbias zu minimieren, bestand die Kontrollgruppe (n=336) aus Patienten, die in chirurgischen Ambulanzen verschiedener südbayerischer Kliniken mit einem breiten Spektrum von Einweisungsdiagnosen (Frakturen, Verstauchungen, Schnittwunden, Verbrennungen, Phimosen oder Appendizitiden) hospitalisiert wurden, welche aber in keinem Zusammenhang mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen standen (138). Ein Vergleich mit den Patienten des von Haunerschen Kinderspitals dieser Studie war möglich, da dieses als Referenzzentrum von den Patienten aus ganz Bayern aufgesucht wird.

Ein Problem einer Fall-Kontroll-Studie liegt in der retrospektiven Erhebung der Exposition. Da es sich in unserem Fall teilweise um frühkindliche Expositionen handelte, wählten wir das 16. Lebensjahr beim Vergleich der an Morbus Crohn erkrankten Kinder mit der chirurgischen Kontrollgruppe als Altersobergrenze, so dass die Exposition nicht zu weit zurücklag und somit der Erinnerungsbias verringert werden konnte.

Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass das Zurückliegen der Ereignisse die Angaben bezüglich der Exposition im frühen Kindesalter beeinflusst hat. Ebenso kann eine Veränderung des Verhaltens aufgrund der Erkrankung möglich sein.

5.1.3 Response

Die Rücklaufquote lag bei den Fällen mit dazugehörigen Geschwisterkindern bei 84,6%. Bei den Kontrollen aus der Diabetes-Studie konnte eine Response von 91% erzielt werden. Diese hohe Response macht es unwahrscheinlich, dass sich nur eine bestimmte Gruppe an diesen Studien beteiligt hat. Somit kann davon ausgegangen werden, dass kein Selektionsbias stattgefunden hat und die Teilnehmer repräsentativ für die Studienpopulation waren. Zudem konnte eine verhältnismäßig große Anzahl von Probanden aus ländlichen Gebieten (Morbus Crohn > 50 %, Colitis ulcerosa ~ 50 % und Kontrollen aus der Diabetes-Studie > 50 %) in die Analyse aufgenommen werden. Deshalb finden sich auch viele Probanden mit Stalltierkontakt wieder, was auf eine hohe Power hinweist. Dies spiegelt das Einzugsgebiet des Dr. von Haunerschen Kinderspitals und der südbayerischen chirurgischen Ambulanzen wider.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Vergleich der Morbus Crohn Patienten mit ihren Geschwistern

Wie in anderen Studien (22, 28-30) bestätigte sich auch in unserer Studie, dass signifikant mehr Jungen als Mädchen an Morbus Crohn erkrankt sind.

Beim Risikofaktor „Rauchen“ (2, 6, 7, 16, 57, 66-70, 73, 77, 78) ließ sich in unserem Vergleich nur eine Tendenz erkennen. Die Eltern rauchten während der Schwangerschaft und im ersten Lebensjahr bei den erkrankten Kindern häufiger. Dies lässt eine Vermutung auf einen inversen Zusammenhang zu. Die limitierte Fallzahl könnte ein Grund dafür sein, dass keine statistische Signifikanz zustande kam.

Da für atopische Erkrankungen ein Kindergartenbesuch im ersten Lebensjahr als protektiv gilt (88, 92, 93, 144), wurde diese Fragestellung auch in unserer Studie berücksichtigt.

Ein signifikanter Unterschied zwischen Geschwistern und erkrankten Kindern konnte nicht festgestellt werden, allerdings ließ sich erkennen, dass die Geschwisterkinder früher in den Kindergarten kamen.

Des Weiteren ergaben sich Hinweise darauf, dass der als protektiv geltende Faktor „Konsum von unpasteurisierter Milch vom Hof“ für atopische Erkrankungen (94, 145-147) bei einer größeren Fallzahl ebenso für Morbus Crohn protektiv wirken könnte, da mehr Geschwisterkinder Milch vom Hof bekamen (statistisch nicht signifikant).

Einen weiteren bekannten protektiven Faktor für Morbus Crohn stellt das Stillen dar (6, 25, 52, 62, 66, 68, 73, 76).

In dieser Studie ist die gleiche Tendenz erkennbar - Geschwisterkinder wurden häufiger und länger gestillt - allerdings nicht statistisch signifikant. Womöglich stellt auch hier die geringe Fallzahl den limitierenden Faktor dar.

Der für atopische Erkrankungen bekannte protektive „Bauernhofeffekt“ ließ sich für an Morbus Crohn erkrankte Kindern und deren Geschwistern nicht nachweisen. Es ist naheliegend zu vermuten, dass diese Ähnlichkeit zwischen den Geschwistern auf eine mangelnde Eignung von Geschwisterkontrollen für den zu untersuchenden Zusammenhang hinweist. Deshalb wurde der Zusammenhang anhand einer weiteren Kontroll- gruppe überprüft.

5.2.2 Vergleich der Colitis ulcerosa Patienten mit ihren Geschwistern

In anderen Studien fanden sich keine Geschlechtsunterschiede bei Colitis ulcerosa (22, 28-30). In unserer Studie fanden sich mehr Mädchen, die an Colitis ulcerosa erkrankt sind (60%, nicht statistisch signifikant). Dies könnte auf die geringe Fallzahl zurückzuführen sein.

Beim bekannten protektiven Faktor „Rauchen“ (6, 7, 16, 48, 57, 67-74) fand sich kein Unterschied. Bei den an Colitis ulcerosa erkrankten Kindern rauchte die Mutter geringfügig weniger in der Schwangerschaft als bei den Geschwistern. Dies lässt eine Vermutung auf einen Reportingbias erkennen bzw. eine mangelnde Eignung von Geschwisterkontrollen zur Überprüfung des Zusammenhangs.

Da für atopische Erkrankungen ein Kindergartenbesuch im ersten Lebensjahr als protektiv gilt (144), wurde diese Fragestellung auch in unserer Studie berücksichtigt. Ein signifikanter Unterschied konnte zwischen Geschwistern und den an Colitis ulcerosa erkrankten Kindern nicht festgestellt werden, allerdings ließ sich erkennen, dass die Geschwisterkinder tendenziell früher in den Kindergarten kamen.

Des Weiteren ergaben sich Hinweise darauf, dass der als protektiv geltende Faktor „Konsum von unpasteurisierter Milch vom Hof“ für atopische Erkrankungen (145-147) bei einer größeren Fallzahl ebenso für Colitis ulcerosa protektiv wirken könnte, da mehr Geschwisterkinder Milch vom Hof konsumierten (statistisch nicht signifikant).

Einen weiteren bekannten protektiven Faktor für Colitis ulcerosa stellt das Stillen dar (6, 25, 52, 68, 73, 76). Erstaunlicherweise wurden die erkrankten Kinder häufiger und länger gestillt (statistisch nicht signifikant). Womöglich lässt sich dies auf ein Reportingbias zurückführen. Es könnte also möglich sein, dass die Eltern den Fragebogen mit der Tendenz nach sozialer Erwünschtheit ausgefüllt haben.

Die an Colitis ulcerosa erkrankten Kinder litten häufiger an allergischem Schnupfen (statistisch nicht signifikant), was auf eine Koexistenz von allergischen und chronischen Autoimmunerkrankungen hinweisen könnte (148, 149).

Der für atopische Erkrankungen bekannte protektive „Bauernhofeffekt“ ließ sich für an Colitis ulcerosa erkrankte Kindern und deren Geschwistern hier nicht nachweisen. Ein Grund dafür könnte die mangelnde Eignung der Geschwisterkontrollen sein. Da für die meisten Risikofaktoren zumindest eine Tendenz ersichtlich war, aber keine statistisch signifikanten Unterschiede, sollte dies mit einer externen Kontrollgruppe überprüft werden.

5.2.3 Vergleich der Morbus Crohn Patienten mit den Kontrollen aus der Diabetes-Studie

Um die statistische Power der Studie zu erhöhen und um für die Hauptstudie eine geeignete Kontrollgruppe zu finden, wählten wir die Kontrollen der Diabetes-Studie als weitere Kontrollgruppe aus (111). Hierbei konnten wir nach Eingrenzung der Einschlusskriterien 51 an Morbus Crohn erkrankte Fälle mit 336 Kontrollen

vergleichen.

Auch bei dieser Kontrollgruppe bestätigte sich, dass signifikant mehr Jungen an Morbus Crohn erkrankt sind. Somit bestätigten sich auch hier die Ergebnisse aus der Literatur (22, 28-30).

Der protektive Effekt des Kindergartens, der möglicherweise durch die höhere Zahl der sozialen Kontakte im frühen Kindesalter und der damit einhergehenden höheren Exposition gegenüber infektiösen Antigenen bestimmt wird, konnte hier nicht bestätigt werden (144). Es war lediglich ersichtlich, dass die erkrankten Kinder häufiger „nie“ in den Kindergarten gingen als die Kontrollen. Ein Grund dafür könnte die vermehrte Fürsorge bei Eltern mit kranken Kindern sein oder das Bevorzugen des häuslichen Umfeldes in der Zeit eines akuten Schubs. Hierzu müsste ebenso der Erkrankungszeitpunkt bei weiteren Studien miteinbezogen werden.

Die derzeitigen Erkenntnisse aus verschiedenen Studien (145-147) bestätigen fast alle den protektiven Effekt für atopische Erkrankungen und den Konsum von unpasteurisierter Milch (Milch vom Hof). Fussman et al. konnten allerdings keinen Zusammenhang zwischen dem Konsum von Milch vom Hof und Asthma finden (150). Ebenso fanden Bernstein et al. heraus, dass es auch diesen protektiven Effekt für chronisch entzündliche Darmerkrankungen gibt (28). Erstaunlicherweise fanden wir hingegen einen adversen Zusammenhang in unserer Studie. Sowohl der Konsum von Milch vom Hof als auch der Konsum von Milch aus dem Laden war höher bei den erkrankten Kindern als der Konsum bei den Kontrollen. Diese Ergebnisse lassen sich höchstwahrscheinlich auf die geringe Fallzahl zurückführen. Eine weitere Möglichkeit könnte sein, dass gewisse Voraussetzungen für die Protektivität nicht vorhanden waren. So beschreiben Ege et al. (147), dass es für die protektiven Faktoren für Asthma gewisse Grundlagen geben muss: das Milieu der Farm und einen gewissen Schwellenwert für Endotoxine und Polysaccharide, welche die Zusammensetzung der Milch beeinflussen könnten. Ebenso könnten geänderte Ernährungsgewohnheiten aufgrund der Erkrankung eine Rolle spielen.

Nach momentaner Studienlage gibt es viele wissenschaftliche Arbeiten, die den Zusammenhang bezüglich positiver Familienanamnese, Schwangerschaft und den damit möglicherweise verbundenen Risiken (Frühgeburt, Infektionen) untersucht haben. Diese fanden heraus, dass erkrankte Eltern normal gewichtige und zum Termin geborene

Kinder zur Welt bringen. Eine Studie konnte zudem gefunden werden, die auch den Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit und das spätere Auftreten für Morbus Crohn untersuchte. Diese stellte eine statistisch signifikant höhere Inzidenz fest (151). Dies widerspricht sich mit unseren Daten. Bei den Kontrollkindern konnten $\approx 16\%$ Frühgeburten (vs. $\approx 4\%$) festgestellt werden. Dies weist auf einen protektiven Effekt hin.

Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse liegt vermutlich an der Größe der Studien.

Einen Hinweis darauf, dass Th1 assoziierte (wie Morbus Crohn) und Th2 assoziierte (wie atopische Erkrankungen) Erkrankungen nebeneinander bestehen können, zeigt das erhöhte Auftreten von allergischem Schnupfen bei den erkrankten Kindern (nicht statistisch signifikant).

Diese Koexistenz ist schon in anderen Studien beschrieben worden (148, 149).

Der für atopische Erkrankungen bekannte protektive „Bauernhofeffekt“ ließ sich bei an Morbus Crohn erkrankten Kindern und den Kontrollen nachweisen. In bisherigen Studien ließen sich nur widersprüchliche Angaben bezüglich des Tierkontakts und des Auftretens von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen finden. Eine inverse Assoziation fanden Amre et al. (134). Bernstein et al. und Lashner et al. (28, 152) hingegen fanden ebenso wie wir einen positiven protektiven Effekt. Somit konnten wir die Hinweise sowohl für den Stall- als auch den Haustierkontakt im ersten Lebensjahr als protektiven Faktor auch für Morbus Crohn, also Th1 assoziierte Erkrankungen, bestätigen. Eine Möglichkeit für die unterschiedlichen Ergebnisse in den Studien könnte an der Studienpopulation liegen. Wir untersuchten den frühkindlichen Kontakt mit Tieren wohingegen andere Studien Erwachsene und deren aktuelle Lebenssituation beleuchteten. Auch dies gilt es anhand größerer Fallzahlen zu untersuchen und in einer deutschlandweiten Studie zu bestätigen.

In diesem Kontext ist auch die inverse Assoziation zwischen Haustierkontakt (besonders zu Hunden und Katzen) und atopischen Erkrankungen interessant (88, 90, 95-97, 153). Einen Hinweis darauf ergab schon die Studie von Bernstein et al., die das Halten von Katzen vor dem 5. Lebensjahr als protektiven Faktor für Morbus Crohn gefunden hat (28). Ebenso fand die Nachfolgestudie dieser Pilotarbeit ähnliche Effekte

bezüglich des Haltens von Haustieren insbesondere von Hunden und Katzen (133).

5.3 Ausblick

Da es in dieser Studie viele Hinweise auf das Zutreffen der „Hygienehypothese“ und der Bestätigung bekannter Risikofaktoren für CED gibt, sowie Tendenzen, den protektiven „Bauernhofeffekt“ ebenso bei CED anwenden zu können, wurde eine weitere Studie mit größeren Fallzahlen angestrebt.

Diese wurde auf ganz Deutschland ausgebreitet und erfolgreich umgesetzt (133). Es wurde eine geeignete Kontrollgruppe in Form von an Strabismus erkrankten und operierten Kindern in nahe gelegenen Kliniken ausgewählt. Ebenso wurde der in vorliegender Studie überprüfte Fragebogen erfolgreich angewandt. Hierbei bestätigten sich die gezeigten Befunde. Das heißt frühkindlicher (Stall-) Tierkontakt geht invers mit CED einher.

Somit konnte möglicherweise ein großer Beitrag zur primären Prävention von CED geleistet werden. Nun gilt es, den genauen Ursachen für diesen Unterschied nachzugehen. Hierfür werden derzeit Studien zur genaueren Expositionserfassung (zum Beispiel Endotoxingehalt im Hausstaub) durchgeführt.

6 Zusammenfassung

Sowohl atopische Erkrankungen als auch Autoimmunerkrankungen wie CED haben in den letzten Jahren speziell in den industrialisierten Ländern stark zugenommen. Allein in Deutschland leiden ca. 12.000 Kinder und Erwachsene an Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, was mit direkten und indirekten Kosten von ca. 1.000 Euro pro Monat und Patient in Verbindung steht. Die „Hygienehypothese“ führt diesen Anstieg auf die verminderte Produktion von regulatorischen Zytokinen aufgrund fehlender Infektionen zurück. Übereinstimmend damit wirkt der Kontakt zu Bauernhof assoziierten Keimen protektiv für respiratorische Allergien.

Es existieren momentan nur widersprüchliche Daten bezüglich CED und Tierkontakt bzw. zwischen frühkindlichen Stalltierkontakt und dem Ausbruch von CED. Das Ziel dieser Studie war es eine eventuelle Assoziation zu untersuchen, ein passendes Fragebogeninstrument und eine geeignete Kontrollgruppe zu finden.

Hierzu führten wir eine Fall-Kontroll-Studie mit an CED erkrankten Patienten aus dem Dr. von Haunerschen Kinderspital durch (n = 147). Kontrollen bildeten zunächst die Geschwisterkinder (n = 149) und eine größere Kontrollgruppe aus der vorher durchgeführten Diabetes – Studie (n = 336). Die Datenerhebung erfolgte mittels postalisch zugestellten Fragebogen (Response = 85%). Diese wurden deskriptiv ausgewertet. Um die Fälle mit den Kontrollen aus der Diabetes- Studie vergleichen zu können, wurden die Probanden auf ein Alter von 6- 16 Jahren und auf die deutsche Nationalität eingeschränkt (n = 51 Fälle, n = 336 Kontrollen).

Bei dieser Studie konnte der Fragebogen als geeignet beurteilt werden. Die Geschwister als Kontrollgruppe waren im Vergleich mit der unabgängigen chirurgischen Kontrollgruppe nicht geeignet. Es fanden sich beim Vergleich mit Kontrollen aus der Diabetes-Studie Hinweise darauf, dass der frühkindliche Kontakt zu Haus- und Stalltieren, vor allem im ersten Lebensjahr sowie das Leben auf dem Bauernhof einen protektiven Effekt darstellen. Diese protektiven Effekte gilt es nun anhand größerer Fallzahlen mit gleichem Fragebogeninstrument und geeigneter chirurgischer

Kontrollgruppe zu erhärten.

7 Literaturverzeichnis

1. Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet* 1994;343(8900):766-7.
2. Sandler RS, Golden AL. Epidemiology of Crohn's Disease. *J Clin Gastroenterol* 1986;8(2):160-5.
3. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991;100(2):350-8.
4. Logan RF. Inflammatory bowel disease incidence: up, down or unchanged? *Gut* 1998;42(3):309-11.
5. Lapidus A. The changing epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Acta Gastroenterol Belg* 2001;64(2):155-9.
6. Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28(2):255-81, vii.
7. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126(6):1504-17.
8. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8(4):161-76.
9. Gale EA. A missing link in the hygiene hypothesis? *Diabetologia* 2002;45(4):588-94.
10. Elson CO. Genes, microbes, and T cells--new therapeutic targets in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2002;346(8):614-6.

11. Murillo LS, Morre SA, Pena AS. Role of the CARD15 gene in the pathogenesis of Crohn disease: phenotypic classification and prognostic implications. *Scand J Gastroenterol* 2003;38(11):1107-14.
12. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJ, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122(4):867-74.
13. Chamaillard M, Iacob R, Desreumaux P, Colombel JF. Advances and perspectives in the genetics of inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(2):143-51.
14. Van Heel DA, McGovern DP, Jewell DP. Crohn's disease: genetic susceptibility, bacteria, and innate immunity. *Lancet* 2001;357(9272):1902-4.
15. Wehkamp J, Fellermann K, Stange EF. Human defensins in Crohn's disease. *Chem Immunol Allergy* 2005;86:42-54.
16. Macdonald TT, Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science* 2005;307(5717):1920-5.
17. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001;357(9272):1925-8.
18. Medici V, Mascheretti S, Croucher PJ, Stoll M, Hampe J, Grebe J, et al. Extreme heterogeneity in CARD15 and DLG5 Crohn disease-associated polymorphisms between German and Norwegian populations. *Eur J Hum Genet* 2006;14(4):459-468.
19. Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramee C, Rican S, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(3):218-26.
20. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411(6837):599-603.
21. Kabesch M, Lauener RP. Why Old McDonald had a farm but no allergies:

- genes, environments, and the hygiene hypothesis. *J Leukoc Biol* 2004;75(3):383-7.
22. Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut* 2005;54(3):357-63.
 23. Stark R, König HH, Leidl R. Costs of inflammatory bowel disease in Germany. *Pharmacoeconomics* 2006;24(8):797-814.
 24. Vernier G, Cortot A, Gower-Rousseau C, Salomez JL, Colombel JF. Epidemiologie et facteurs de risque des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Prat* 2005;55(9):949-61.
 25. Cashman KD, Shanahan F. Is nutrition an aetiological factor for inflammatory bowel disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(6):607-13.
 26. Basu D, Lopez I, Kulkarni A, Sellin JH. Impact of race and ethnicity on inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100(10):2254-61.
 27. Friedman S, Blumberg R. Entzündliche Darmerkrankung. In: Dietel M, Dudenhausen J, Suttrop N, editors. *Harrisons Innere Medizin*. 15 ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2003. p. 1846-59.
 28. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol* 2006;101(5):993-1002.
 29. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18(3):509-23.
 30. Biank V, Friedrichs F, Babusukumar U, Wang T, Stoll M, Broeckel U, et al. DLG5 R30Q variant is a female-specific protective factor in pediatric onset Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102(2):391-8.
 31. Neurath AP. Arbeitsgruppe CED. In; 2006.

32. Paust S, Cantor H. Regulatory T cells and autoimmune disease. *Immunol Rev* 2005;204:195-207.
33. Bottini N, Gloria-Bottini F, Amante A, Saccucci P, Bottini E. Genetic polymorphism and TH1/TH2 orientation. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138(4):328-33.
34. Powrie F, Uhlig H. Animal models of intestinal inflammation: clues to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Novartis Found Symp* 2004;263:164-74; discussion 174-8, 211-8.
35. Wells RW, Blennerhassett MG. The increasing prevalence of Crohn's disease in industrialized societies: the price of progress? *Can J Gastroenterol* 2005;19(2):89-95.
36. Neurath MF, Finotto S, Glimcher LH. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. *Nat Med* 2002;8(6):567-73.
37. Rutgeerts P, Geboes K. Understanding inflammatory bowel disease--the clinician's perspective. *Eur J Surg Suppl* 2001(586):66-72.
38. Irvine EJ. Quality of life issues in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92(12 Suppl):18S-24S.
39. Pizzi LT, Weston CM, Goldfarb NI, Moretti D, Cobb N, Howell JB, et al. Impact of chronic conditions on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(1):47-52.
40. van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HG. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut* 2005;54(11):1573-8.
41. Mitsuyama K, Tsuruta O, Tomiyasu N, Takaki K, Suzuki A, Masuda J, et al. Increased circulating concentrations of growth-related oncogene (GRO)-alpha in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2006;51(1):173-7.
42. Song Y, Wu KC, Zhang L, Hao ZM, Li HT, Zhang LX, et al. Correlation between a gene polymorphism of tumor necrosis factor and inflammatory bowel

- disease. *Chin J Dig Dis* 2005;6(4):170-4.
43. Kanai T, Watanabe M. Clinical application of human CD4+ CD25+ regulatory T cells for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5(4):451-62.
 44. Sina C, Schreiber S, Hoffmann JC, Rogler G, Scholmerich J, Zeitz M, et al. Das Kompetenznetz chronisch entzündliche Darmerkrankungen (KN-CED) -- Vernetzte Forschung führt zur Identifikation von Krankheitsursachen und zur Verbesserung der Patientenversorgung: *Med Klin (Munich)* 2006;101(2):161-5.
 45. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129(3):827-36.
 46. Walker AR. Diet and bowel diseases--past history and future prospects. *S Afr Med J* 1985;68(3):148-52.
 47. Farrokhyar F, Swarbrick ET, Irvine EJ. A critical review of epidemiological studies in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2001;36(1):2-15.
 48. Farrell RJ, Peppercorn MA. Ulcerative colitis. *Lancet* 2002;359(9303):331-40.
 49. Hugot JP. Inflammatory bowel disease: a complex group of genetic disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18(3):451-62.
 50. Cavanaugh J. International collaboration provides convincing linkage replication in complex disease through analysis of a large pooled data set: Crohn disease and chromosome 16. *Am J Hum Genet* 2001;68(5):1165-71.
 51. Stoll M, Corneliussen B, Costello CM, Waetzig GH, Mellgard B, Koch WA, et al. Genetic variation in *DLG5* is associated with inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2004;36(5):476-80.
 52. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2004;80(5):1342-52.

53. Gilat T, Hacoheh D, Lilos P, Langman MJ. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol* 1987;22(8):1009-24.
54. Gruber M, Marshall JR, Zielezny M, Lance P. A case-control study to examine the influence of maternal perinatal behaviors on the incidence of Crohn's disease. *Gastroenterol Nurs* 1996;19(2):53-9.
55. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991;100(1):143-9.
56. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39(5):690-7.
57. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev* 2004;3(5):394-400.
58. Vernier G, Cortot A, Gower-Rousseau C, Salomez JL, Colombel JF. Epidemiologie et facteurs de risque des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Prat* 2005;55(9):949-61.
59. Cucino C, Sonnenberg A. Occupational mortality from inflammatory bowel disease in the United States 1991-1996. *Am J Gastroenterol* 2001;96(4):1101-5.
60. Bach JF. Infections and autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2005;25 Suppl:74-80.
61. Koletzko S, Griffiths A, Corey M, Smith C, Sherman P. Infant feeding and ulcerative colitis in childhood. *Br Med J* 1989;298:1617-8.
62. Koletzko S, Sherman P, Corey M, Griffiths A, Smith C. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. *Bmj* 1989;298(6688):1617-8.
63. Howie PW, Forsyth JS, Ogston SA, Clark A, Florey CD. Protective effect of breast feeding against infection. *Bmj* 1990;300(6716):11-6.

64. Beaudry M, Dufour R, Marcoux S. Relation between infant feeding and infections during the first six months of life. *J Pediatr* 1995;126(2):191-7.
65. Hugot JP, Alberti C, Berrebi D, Bingen E, Cezard JP. Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Lancet* 2003;362(9400):2012-5.
66. Corrao G, Tragnone A, Caprilli R, Trallori G, Papi C, Andreoli A, et al. Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum (GISC). *Int J Epidemiol* 1998;27(3):397-404.
67. Tobin MV, Logan RF, Langman MJ, McConnell RB, Gilmore IT. Cigarette smoking and inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1987;93(2):316-21.
68. Krishnan A, Korzenik JR. Inflammatory bowel disease and environmental influences. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31(1):21-39.
69. Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A, Johansson S, Wallander MA. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(4):309-15.
70. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989;34(12):1841-54.
71. Firouzi F, Bahari A, Aghazadeh R, Zali MR. Appendectomy, tonsillectomy, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study in Iran. *Int J Colorectal Dis* 2006;21(2):155-9.
72. Jang JY, Kim HJ, Jung JH, Chae MJ, Kim NH, Lee SK, et al. The role of smoking as a risk factor in inflammatory bowel diseases: single center study in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2006;47(3):198-204.
73. Rigas A, Rigas B, Glassman M, Yen YY, Lan SJ, Petridou E, et al. Breast-feeding and maternal smoking in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in childhood. *Ann Epidemiol* 1993;3(4):387-92.
74. Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS. Risk of ulcerative colitis among

- former and current cigarette smokers. *N Engl J Med* 1987;316(12):707-10.
75. Lakatos PL, Szalay F, Tulassay Z, Molnar T, Kovacs A, Gasztonyi B, et al. Clinical presentation of Crohn's disease. association between familial disease, smoking, disease phenotype, extraintestinal manifestations and need for surgery. *Hepatology* 2005;52(63):817-22.
 76. Bergstrand O, Hellers G. Breast-feeding during infancy in patients who later develop Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1983;18(7):903-6.
 77. Sicilia B, Lopez Miguel C, Arribas F, Lopez Zaborras J, Sierra E, Gomollon F. Environmental risk factors and Crohn's disease: a population-based, case-control study in Spain. *Dig Liver Dis* 2001;33(9):762-7.
 78. Hume G, Radford-Smith GL. The pathogenesis of Crohn's disease in the 21st century. *Pathology* 2002;34(6):561-7.
 79. Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D, Seagroatt V. Appendectomy, tonsillectomy, and inflammatory bowel disease: a case-control record linkage study. *J Epidemiol Community Health* 2002;56(7):551-4.
 80. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol* 2000;95(1):171-6.
 81. Buergel N, Schulzke JD, Zeitz M. Appendektomie senkt Kolitisrisiko. *Chirurg* 2002;73(8):805-8.
 82. Wirtz S, Neurath MF. Animal models of intestinal inflammation: new insights into the molecular pathogenesis and immunotherapy of inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2000;15(3):144-60.
 83. Barth H, Saeger HD, Trede M. Die kontinente Proktocolektomie--Erschwernis durch Voroperationen. *Langenbecks Arch Chir* 1987;372:421-3.
 84. Nagy A. Long-term results of total colectomy insuring restoration of continence. *Orv Hetil* 1994;135(12):625-33.
 85. Kabesch M, Peters W, Carr D, Leupold W, Weiland SK, von Mutius E.

- Association between polymorphisms in caspase recruitment domain containing protein 15 and allergy in two German populations. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(4):813-7.
86. Pearce N, Sunyer J, Cheng S, Chinn S, Bjorksten B, Burr M, et al. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Eur Respir J* 2000;16(3):420-6.
87. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000;55 Suppl 1:S2-10.
88. von Mutius E, Schmid S. The PASTURE project: EU support for the improvement of knowledge about risk factors and preventive factors for atopy in Europe. *Allergy* 2006;61(4):407-13.
89. Schaub B, Lauener R, von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(5):969-77; quiz 978.
90. Liu AH, Leung DY. Renaissance of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(5):1063-6.
91. Braun-Fahrlander C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(5):325-9.
92. Kramer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1999;353(9151):450-4.
93. Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, Sredl D, Ryan L, Weiss ST, et al. Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at the age of 6 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(9):1239-43.
94. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358(9288):1129-33.
95. Waser M, von Mutius E, Riedler J, Nowak D, Maisch S, Carr D, et al.

- Exposure to pets, and the association with hay fever, asthma, and atopic sensitization in rural children. *Allergy* 2005;60(2):177-84.
96. Perzanowski MS, Ronmark E, Platts-Mills TA, Lundback B. Effect of cat and dog ownership on sensitization and development of asthma among preteenage children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(5):696-702.
 97. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *Jama* 2002;288(8):963-72.
 98. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347(12):869-77.
 99. Eder W, von Mutius E. Hygiene hypothesis and endotoxin: what is the evidence? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(2):113-7.
 100. van Strien RT, Engel R, Holst O, Bufe A, Eder W, Waser M, et al. Microbial exposure of rural school children, as assessed by levels of N-acetyl-muramic acid in mattress dust, and its association with respiratory health. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):860-7.
 101. Lauener RP, Birchler T, Adamski J, Braun-Fahrlander C, Bufe A, Herz U, et al. Expression of CD14 and Toll-like receptor 2 in farmers' and non-farmers' children. *Lancet* 2002;360(9331):465-6.
 102. Radon K. The two sides of the "endotoxin coin". *Occup Environ Med* 2006;63(1):73-8, 10.
 103. Waser M, Schierl R, von Mutius E, Maisch S, Carr D, Riedler J, et al. Determinants of endotoxin levels in living environments of farmers' children and their peers from rural areas. *Clin Exp Allergy* 2004;34(3):389-97.
 104. Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002;296(5567):490-4.
 105. Radon K, Dressel H, Windstetter D, Reichert J, Schmid M, Nowak D.

- Toxoplasma gondii infection, atopy and autoimmune disease. Eur J Med Res 2003;8(4):147-53.
106. Liu AH, Murphy JR. Hygiene hypothesis: fact or fiction? J Allergy Clin Immunol 2003;111(3):471-8.
 107. Alfven T, Braun-Fahrlander C, Brunekreef B, von Mutius E, Riedler J, Scheynius A, et al. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle - the PARSIFAL study. Allergy 2006;61(4):414-21.
 108. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. Clin Exp Allergy 1999;29(1):28-34.
 109. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. Clin Exp Allergy 2000;30(2):194-200.
 110. Braback L, Breborowicz A, Julge K, Knutsson A, Riikjarv MA, Vasar M, et al. Risk factors for respiratory symptoms and atopic sensitisation in the Baltic area. Arch Dis Child 1995;72(6):487-93.
 111. Radon K, Windstetter D, Solfrank S, von Mutius E, Nowak D, Schwarz HP. Exposure to farming environments in early life and type 1 diabetes: a case-control study. Diabetes 2005;54(11):3212-6.
 112. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. Int J Tuberc Lung Dis 2005;9(1):10-6.
 113. Wellie O, Duhme H, Streit U, von Mutius E, Keil U, Weiland SK. Der Einsatz von Geoinformationssystemen (GIS) in epidemiologischen Studien dargestellt am Beispiel der ISAAC-Studie Munchen. Gesundheitswesen 2000;62(8-9):423-30.

114. Genuneit J, Weinmayr G, Radon K, Dressel H, Windstetter D, Rzehak P, et al. Smoking and the incidence of asthma during adolescence: Results of a large cohort study in Germany. *Thorax* 2006.
115. Schram D, Doekes G, Boeve M, Douwes J, Riedler J, Ublagger E, et al. Bacterial and fungal components in house dust of farm children, Rudolf Steiner school children and reference children--the PARSIFAL Study. *Allergy* 2005;60(5):611-8.
116. Blanc JJ, Voinov C, Maarek M. Comparison of oral loading dose of propafenone and amiodarone for converting recent-onset atrial fibrillation. PARSIFAL Study Group. *Am J Cardiol* 1999;84(9):1029-32.
117. Cooke A, Zaccane P, Raine T, Phillips JM, Dunne DW. Infection and autoimmunity: are we winning the war, only to lose the peace? *Trends Parasitol* 2004;20(7):316-21.
118. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Bmj* 1989;299(6710):1259-60.
119. Prahalad S. Atopy, autoimmunity, and the T(H)1/T(H)2 balance. *J Pediatr* 2000;137(4):446-9.
120. Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. CD4(+) regulatory T cells in autoimmunity and allergy. *Curr Opin Immunol* 2002;14(6):771-8.
121. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *Bmj* 2001;322(7283):390-5.
122. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343(8):538-43.
123. Weiss ST. Eat dirt--the hygiene hypothesis and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347(12):930-1.
124. Rottem M, Shoenfeld Y. Asthma as a paradigm for autoimmune disease. *Int*

- Arch Allergy Immunol 2003;132(3):210-4.
125. Braun-Fahrlander C. Do only European cattle protect from allergies? *Allergy* 2002;57(12):1094-6.
 126. Ernst P, Cormier Y. Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1563-6.
 127. Leynaert B, Neukirch C, Jarvis D, Chinn S, Burney P, Neukirch F. Does living on a farm during childhood protect against asthma, allergic rhinitis, and atopy in adulthood? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(10 Pt 1):1829-34.
 128. Radon K, Windstetter D, Eckart J, Dressel H, Leitritz L, Reichert J, et al. Farming exposure in childhood, exposure to markers of infections and the development of atopy in rural subjects. *Clin Exp Allergy* 2004;34(8):1178-83.
 129. Radon K, Ehrenstein V, Praml G, Nowak D. Childhood visits to animal buildings and atopic diseases in adulthood: an age-dependent relationship. *Am J Ind Med* 2004;46(4):349-56.
 130. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000;30(2):187-93.
 131. von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl R, Riedler J, Ehlermann S, Maisch S, et al. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 2000;30(9):1230-4.
 132. Ege MJ, Bieli C, Frei R, van Strien RT, Riedler J, Ublagger E, et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(4):817-23.
 133. Radon K, Windstetter D, Poluda AL, Mueller B, von Mutius E, Koletzko S. Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: a case-control study. *Pediatrics* 2007;120(2):354-61.
 134. Amre DK, Lambrette P, Law L, Krupoves A, Chotard V, Costea F, et al. Investigating the hygiene hypothesis as a risk factor in pediatric

- onset Crohn's disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2006;101(5):1005-11.
135. Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies. I. Principles. *Am J Epidemiol* 1992;135(9):1019-28.
 136. Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies. II. Types of controls. *Am J Epidemiol* 1992;135(9):1029-41.
 137. Wacholder S, Silverman DT, McLaughlin JK, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies. III. Design options. *Am J Epidemiol* 1992;135(9):1042-50.
 138. Grimes DA, Schulz KF. Compared to what? Finding controls for case-control studies. *Lancet* 2005;365(9468):1429-33.
 139. Schulz KF, Grimes DA. Case-control studies: research in reverse. *Lancet* 2002;359(9304):431-4.
 140. Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Cookson WO, von Mutius E, Strachan DP. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004;24(3):406-12.
 141. Alfvén T, Braun-Fahrlander C, Brunekreef B, von Mutius E, Riedler J, Scheynius A, et al. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle--the PARSIFAL study. *Allergy* 2006;61(4):414-21.
 142. Goldstein AM, Hodge SE, Haile RW. Selection bias in case-control studies using relatives as the controls. *Int J Epidemiol* 1989;18(4):985-9.
 143. Perillo MG. Choice of controls in case-control studies. *J Manipulative Physiol Ther* 1993;16(9):578-85.
 144. McKinney PA, Alexander FE, Nicholson C, Cartwright RA, Carrette J. Mothers' reports of childhood vaccinations and infections and their concordance with general practitioner records. *J Public Health Med* 1991;13(1):13-22.

145. Waser M, Michels KB, Bieli C, Floistrup H, Pershagen G, von Mutius E, et al. Inverse association of farm milk consumption with asthma and allergy in rural and suburban populations across Europe. *Clin Exp Allergy* 2007;37(5):661-70.
146. von Mutius E. Asthma and allergies in rural areas of Europe. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4(3):212-6.
147. Ege MJ, Frei R, Bieli C, Schram-Bijkerk D, Waser M, Benz MR, et al. Not all farming environments protect against the development of asthma and wheeze in children. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(5):1140-7.
148. Myrelid P, Dufmats M, Lilja I, Grinn C, Lannerstad O, Sjodahl R. Atopic manifestations are more common in patients with Crohn disease than in the general population. *Scand J Gastroenterol* 2004;39(8):731-6.
149. Kero J, Gissler M, Hemminki E, Isolauri E. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5):781-3.
150. Fussman C, Todem D, Forster J, Arshad H, Urbanek R, Karmaus W. Cow's milk exposure and asthma in a newborn cohort: repeated ascertainment indicates reverse causation. *J Asthma* 2007;44(2):99-105.
151. Sonntag B, Stolze B, Heinecke A, Luegering A, Heidemann J, Lebidz P, et al. Preterm birth but not mode of delivery is associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease later in life. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(11):1385-90.
152. Lashner BA, Loftus EV, Jr. True or false? The hygiene hypothesis for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101(5):1003-4.
153. Ownby DR, Johnson CC. Does exposure to dogs and cats in the first year of life influence the development of allergic sensitization? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(6):517-22.

8 Anhang

- Erstanschreiben (*Seite 60 bis 61*)
- Zweitanschreiben (*Seite 62*)
- Erinnerungsschreiben (*Seite 63*)
- Einverständniserklärung (*Seite 64*)
- Adressierter Freiumschlag (*Seite 65*)
- Fragebogen (*Seite 66 bis 78*)

Klinikum der Universität München

Abteilung für Gastroenterologie, Dr. von Haunersches Kinderspital
Leiterin: PD Dr. med. Sibylle Koletzko, Tel. 089- 5160-3679
AG Epidemiologie, Institut für Arbeits- und Umweltmedizin
Leiterin: PD Dr. Katja Radon MSc, Tel.: 089-5160-2400

Klinikum der Universität München • Dr. von Haunersches Kinderspital
Postfach 15 20 25 • D-80051 München



Familie «Nachname»

«Straße» «Hausnummer»

«PLZ» «Ort»

München, den 4.08. 2005

Sehr geehrte Eltern,

Ihr Kind leidet an einer chronischen Darmerkrankung und wird in unserer Klinik behandelt.

Wir wenden uns deshalb heute mit einer Bitte an Sie:

Zusammen mit dem Institut für Arbeits- und Umweltmedizin der Universität München möchten wir herausfinden, ob bestimmte Umweltfaktoren, ähnlich wie beim Asthma bronchiale, auch in der Entstehung chronischer Darmerkrankungen eine Rolle spielen.

Der Ihnen zugesandte Fragebogen soll uns erste Anhaltspunkte geben, ob wir in dieser Richtung weiter forschen sollten.

Deshalb möchten wir Sie ganz herzlich bitten, uns zu helfen und den beiliegenden Fragebogen für jedes Ihrer leiblichen Kinder auszufüllen. Dies ist unabhängig davon, ob das jeweilige Kind unter einer chronischen Darmerkrankung leidet. Sollten Sie noch weitere Fragebögen benötigen, senden wir Ihnen diese gerne zu (Telefon: 089-5160-2400). Senden Sie die ausgefüllten Fragebögen bitte in dem beigegeführten Umschlag an uns zurück. Das Porto wird selbstverständlich von uns übernommen.

Wir versichern Ihnen, dass Ihre Antworten absolut vertraulich behandelt werden und nur für Forschungszwecke verwendet werden. Sie werden auf keinen Fall an Dritte weitergegeben. Der Fragebogen hat eine Identifikationsnummer, die uns ermöglicht, die Auswertung der Fragebögen anonym durchzuführen.

Sobald Ihr Fragebogen bei uns angekommen ist, wird Ihr Name und der Name Ihres/r Kindes/er gelöscht und nur noch mit der anonymen Nummer weiterverwendet, so dass der Einzelne nicht mehr erkennbar ist.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und kann natürlich ohne Angabe von Gründen jederzeit widerrufen werden. Wenn Sie nicht an dieser Fragebogenaktion teilnehmen wollen entstehen Ihnen bzw. Ihrem Kind dadurch keinerlei Nachteile.

Falls Sie noch Fragen haben, rufen Sie uns bitte an, wir stehen Ihnen gerne zur Verfügung.

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. Sibylle Koletzko

Leiterin Pädiatrische Gastroenterologie
Dr. v. Haunersches Kinderspital

PD Dr. Katja Radon MSc

Leiterin Arbeits- und Umwelt -
epidemiologie
Institut für Arbeits- und
Umweltmedizin

Klinikum der Universität München

Abteilung für Gastroenterologie, Dr. von Haunersches Kinderspital
Leiterin: PD Dr. med. Sibylle Koletzko, Tel. 089- 5160-3679
AG Epidemiologie, Institut für Arbeits- und Umweltmedizin
Leiterin: PD Dr. Katja Radon MSc, Tel.: 089-5160-2400



Klinikum der Universität München • Dr. von Haunersches Kinderspital
Postfach 15 20 25 • D-80051 München

Familie «Nachname»

«Straße» «Hausnummer»

«PLZ» «Ort»

München, den 18.08.2005

Sehr geehrte Eltern,

vergangene Woche haben wir Ihnen zwei Fragebögen zu „chronischen Autoimmunerkrankungen und Kontakt zu Tieren“ geschickt, mit der Bitte, diese für Ihre Kinder auszufüllen und an uns zurückzusenden.

Falls Sie die Fragebögen bereits abgeschickt haben, möchten wir uns ganz herzlich für Ihre Teilnahme bedanken. Sind Sie noch nicht dazu gekommen, bitten wir Sie, die Fragebögen **heute auszufüllen** und an uns zurückzuschicken.

Ihre Antwort ist wichtig. Nur so können wir die Ursachen für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen genauer untersuchen und mögliche Schutzfaktoren erkennen.

Sollten Sie den Fragebogen nicht erhalten oder ihn verlegt haben, rufen Sie uns bitte sofort an (Tel.:089 / 5160-2400 PD Dr. Katja Radon) und wir schicken Ihnen noch heute neue Fragebögen zu.

Vielen Dank!

Mit besten Grüßen

Studienleitung

Klinikum der Universität München

Abteilung für Gastroenterologie, Dr. von Haunersches Kinderspital
Leiterin: PD Dr. med. Sibylle Koletzko, Tel. 089- 5160-3679
AG Epidemiologie, Institut für Arbeits- und Umweltmedizin
Leiterin: PD Dr. Katja Radon MSc, Tel.: 089-5160-2400

Klinikum der Universität München • Dr. von Haunersches Kinderspital
Postfach 15 20 25 • D-80051 München



Familie «Nachname»

«Straße» «Hausnummer»

«PLZ» «Ort»

München, den 24.08.05

Sehr geehrte Eltern,

wir haben Sie vor ca. drei Wochen mit der Bitte angeschrieben, einen Fragebogen zum Thema Autoimmunerkrankungen und Tierkontakte für Ihre Kinder auszufüllen. Leider haben wir noch keine Antwort von Ihnen erhalten.

Wir führen diese Studie durch, um den Ursachen für chronische Darmerkrankungen nachzugehen. Damit soll ein wichtiger Beitrag zum Verständnis der Entstehung dieser Erkrankungen geleistet und eventuelle Schutz- oder Risikofaktoren erkannt werden.

Wir schreiben Ihnen erneut, weil jeder Fragebogen von großer Bedeutung für unsere Untersuchung ist.

Für den Fall, dass Sie die Fragebögen verlegt haben, senden wir Ihnen beiliegend zwei Ersatzfragebögen. Bitte füllen Sie einen solchen Bogen für jedes Ihrer Kinder aus. Danach senden Sie diese bitte in dem beigelegten, frankierten Rückumschlag an uns zurück.

Sollten Sie mehr als zwei Kinder haben, können Sie weitere Fragebögen jederzeit gerne bei uns anfordern (Telefon: 089-5160-2400).

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit !

Mit freundlichen Grüßen,

Studienleitung

Klinikum der Universität
Dr. von Haunersches Kinderspital
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
Postfach 15 20 25 / 80051 München
PD Dr. Sibylle Koletzko / PD Dr. Katja Radon
Tel.: 089 – 5160 – 2400 Fax: 089 – 5160 – 4954



Einverständniserklärung

Bitte senden Sie diese Einverständniserklärung unterschrieben zusammen mit dem ausgefüllten Fragebogen an uns zurück.

Herzlichen Dank!

Ich bin damit einverstanden, mit meinem Kind an der Studie „CAT“ (Chronische Autoimmunerkrankungen und Kontakt zu Tieren) teilzunehmen. Das Ziel dieser Studie, mögliche Zusammenhänge zwischen Umweltfaktoren und Autoimmunerkrankungen herauszufinden, wurde mir erklärt.

Mit wurde erklärt, dass die von mir erhobenen Daten nur anonymisiert und nur für wissenschaftliche Zwecke ausgewertet werden. Diese Erklärung kann ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen unter der oben angegeben Adresse widerrufen.

<hr/> Datum / Unterschrift eines Sorgeberechtigten

Für weitere Informationen würden wir unter Umständen gerne noch einmal auf Sie zukommen. Dazu benötigen wir Ihren Namen, Ihre Adresse und wenn möglich Ihre Telefonnummer, um Sie gegebenenfalls erreichen zu können.

Für weitere Informationen stehe ich zur Verfügung	JA	<input type="checkbox"/>
	NEIN	<input type="checkbox"/>
Name:	_____	
Adresse:	_____	
Telefon / Handy:	_____	

**Porto zahlt der
Empfänger**

- Rückantwort -

CAT

Klinikum der Universität München

PD Dr. Katja Radon, MSc

Postfach 15 20 25

80051 München

Elternfragebogen

Etikett



Klinikum der Universität München

Dr. von Haunersches Kinderspital
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin

Studienleitung:

PD Dr. Sibylle Koletzko
PD Dr. Katja Radon MSc

Postfach 15 20 25 / 80051 München
Tel.: 089-5160-3679 Fax: 089-5160-4954

ALLGEMEINES

1 Wann wurde Ihr Kind geboren?

|_|_| | 19|_|_|
Tag Monat Jahr

2 Welch Staatsangehörigkeit hat Ihr Kind?

deutsch..... 1

andere..... 2 → Welche ? _____

3 Ist Ihr Kind in Deutschland geboren?

ja..... 1

nein..... 2

4 Ist es ein Junge oder ein Mädchen?

Junge..... 1

Mädchen..... 2

5 Wie groß und wie schwer ist Ihr Kind heute ?

(sollten Sie nicht sicher sein, schreiben Sie bitte „ungefähr“ dazu)

Größe.....cm

Gewicht kg

6 Wie schwer war Ihr Kind bei der Geburt?

Weniger als 1000 g

 1

1000-1999 g

 2

2000-2500 g

 3

über 2500g

 4

7 Ist Ihr Kind mindestens drei Wochen vor dem errechneten Termin geboren?

ja

 1

nein

 2

nicht bekannt

 3

GESUNDHEIT

- 8 **Besteht heute bei Ihrem Kind ein Diabetes?** (Wenn Sie diesen Ausdruck nicht kennen kreuzen Sie bitte „nein“ an.)

ja 1 → falls ja, seit wann? _____
nein..... 2

- 9 **Ist von einem Arzt bei Ihrem Kind schon einmal allergischer Schnupfen (z.B.Heuschnupfen) festgestellt worden?**

ja..... 1
nein..... 2

FAMILIE

- 10 **Wie viele ältere Geschwister hat Ihr Kind?**

(Wenn es keine älteren Geschwister hat bitte 0 eintragen)

|_ |

- 11 **Wie viele jüngere Geschwister hat Ihr Kind?**

(Wenn es keine jüngeren Geschwister hat bitte 0 eintragen)

|_ |

12 Hat oder hatte eines der Geschwister (nicht Halbgeschwister) jemals eine der folgenden Krankheiten?

<u>Bitte ein Kreuz in jeder Zeile</u>	ja	nein
Diabetes Typ 1 (jugendliche Form)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Diabetes Typ 2 (sog. „Altersdiabetes“).....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Allergischer Schnupfen (z.B. Heuschnupfen).....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

13

Hat oder hatte ein Elternteil jemals eine der folgenden Krankheiten?

<u>Bitte ein Kreuz in jeder Zeile</u>	ja	nein
Diabetes Typ 1 (jugendliche Form)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Diabetes Typ 2 (sog. „Altersdiabetes“).....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Allergischer Schnupfen (z.B. Heuschnupfen).....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

14 Hat oder hatte einer der Großeltern jemals eine der folgenden Krankheiten?

<u>Bitte ein Kreuz in jeder Zeile</u>	ja	nein
Diabetes Typ 1 (jugendliche Form)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Diabetes Typ 2 (sog. „Altersdiabetes“).....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Allergischer Schnupfen (z.B. Heuschnupfen).....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

UMFELD

15 Wo sind Sie derzeit wohnhaft?

Ländliche Umgebung 1 Kleinstadt 2 Großstadt 3

16 Lebt Ihr Kind derzeit auf einem Bauernhof?

ja..... 1

nein..... 2

17

Hat Ihr Kind im ersten Lebensjahr auf einem Bauernhof gelebt?

ja..... 1

nein..... 2

18

Hat oder hatte Ihr Kind regelmäßig Kontakt (mindestens 1 mal pro Woche) zu folgenden Tieren?

Bitte ein Kreuz in jede Zeile

ja

nein

Kühe, Rinder, Kälber.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
Schweine.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
Schafe.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
Geflügel.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
Pferde.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
Ziegen.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
Hasen, Kaninchen.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
Hunde.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
Katzen.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
andere Tiere	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

welche? _____

19 In welcher Zeitperiode im Leben Ihres Kindes hatte es regelmäßig (mindestens 1 mal pro Woche) Kontakt zu folgenden Tieren?

mehrere Antworten pro Zeile möglich

	Im 1. Lebensjahr	2. bis 6. Lebensjahr	zur Zeit
Kühe, Rinder, Kälber ..	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Schweine.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Schafe.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Geflügel.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Pferde.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Ziegen.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Hasen, Kaninchen.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Hunde.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
Katzen.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
andere Tiere.....	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃

welche? _____

ERNÄHRUNG

Wurde Ihr Kind gestillt?

ja nein

wenn ja,

→ wie lange wurde Ihr Kind ohne Zufütterung (d.h. auch ohne Zufütterung von Saft) gestillt?

weniger als 2 Monate

2 bis 4 Monate

5 bis 6 Monate

länger als 6 Monate

→ wie lange wurde Ihr Kind insgesamt gestillt?

weniger als 6 Monate

6 bis 12 Monate

länger als ein Jahr

22 Welche Kuhmilch hat Ihr Kind im ersten Lebensjahr überwiegend getrunken?

<input type="checkbox"/>	Milch, Milchgetränke aus dem Laden	→		
<input type="checkbox"/>	Milch direkt vom Hof:	→	Abgekocht	<input type="checkbox"/>
			nicht abgekocht	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	gar keine Kuhmilch			

23 Wie häufig konsumiert Ihr Kind derzeit?

Bitte ein Kreuz in jede Zeile

	Nie	weniger als 1 Mal pro Woche	1-6 Mal pro Woche	Mindestens 1 Mal am Tag
Milch direkt vom Hof, abgekocht	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Milch direkt vom Hof, nicht abgekocht	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Kartoffeln (aus dem eigenen Garten)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Gemüse (aus dem eigenen Garten)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Obst (aus dem eigenen Garten)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Salat (aus dem eigenen Garten)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄

Noch einige Fragen zur Ergänzung

24 Besteht heute bei Ihrem Kind

- Morbus Crohn 1
Colitis ulcerosa 2
Nicht klassifizierbare chronische Colitis 3
Weiß nicht..... 4

25 Wird/wurde in der Wohnung in der Ihr Kind lebt/lebte geraucht?

Nein 2

Ja 1 Falls „JA“: Wer raucht/rauchte in dieser Wohnung?

	zur Zeit	im ersten Lebensjahr	während der Schwangerschaft
Mutter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vater	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstige Personen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Die folgende Frage zur Ausbildung ist sehr wichtig, weil in verschiedenen Bevölkerungsgruppen Krankheiten mit unterschiedlicher Häufigkeit auftreten können. Bitte machen Sie deshalb auch hier Angaben.

26 Welches ist der höchste Schul- bzw. Hochschulabschluss der Erziehungsberechtigten?

	Mutter	Vater
Hauptschule/Volksschule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mittlere Reife / Realschule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abitur/Fachabitur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hochschule/Fachhochschule/Universität	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstiger Abschluss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kein Abschluss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

So, das war`s! Vielen Dank Für Ihre Mitarbeit!

Ihr 

Team !

9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Nowak möchte ich für die freundliche Aufnahme in seinem Institut danken.

Frau Prof. Dr. Katja Radon, MSc, Diplom Ingenieurin danke ich besonders für die Bereitstellung des Themas und für ihr Engagement und ihre stetige Geduld bei der Durchführung und Betreuung der Arbeit.

Mein Dank gilt den Mitarbeiter des Instituts für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, im Besonderen Frau Evelyn Braun für die Unterstützung bei der Dateneingabe, Frau Bettina Prüller für die große Hilfe bei der Literaturrecherche und Frau Dr. Anja Schulze, die immer ein offenes Ohr für meine statistischen Fragen hatte.

Ganz herzlich möchte ich mich ebenso bei Frau Prof. Dr. Sibylle Koletzko, Ärztin des Dr. von Haunersches Kinderspitals und ihren Patienten bedanken, ohne die, diese Arbeit nie möglich gewesen wäre.

Meiner Familie möchte ich für die Unterstützung und für die Motivation während des Studiums und darüber hinaus danken.