

Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor Prof. Dr. med. D. Nowak

**Landwirtschaftliche Exposition in der Kindheit, Exposition gegenüber
Infektionsmarkern und die Entwicklung von Allergien bei jungen
Erwachsenen mit Wohnsitz in ländlichen Regionen Niedersachsens**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Julia Isabelle Eckart

aus München

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Radon, MSc

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. v. Mutius
Prof. Dr. Dr. H.-E. Wichmann

Dekan: Prof. Dr. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 29.11.2007

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	8
1.1	ALLERGISCHE ERKRANKUNGEN	8
1.1.1	<i>Ätiopathogenese allergischer Erkrankungen</i>	8
1.1.2	<i>Allergieprotektive Faktoren</i>	8
1.1.3	<i>Mechanismen der Allergieentstehung</i>	10
1.2	LANDWIRTSCHAFT UND IHR EINFLUSS AUF DIE ALLERGIEENTSTEHUNG	13
1.3	ALLERGIEPROTEKTIVE WIRKUNG OROFÄKALER INFEKTIONEN	14
1.3.1	<i>Toxoplasma gondii</i>	14
1.3.2	<i>Helicobacter pylori</i>	15
1.4	IGG4	17
2	ZIELSETZUNG	19
3	PROBANDEN UND METHODEN	20
3.1	KOLLEKTIV	20
3.1.1	<i>Studienorte</i>	20
3.1.2	<i>Probanden</i>	20
3.2	FRAGEBOGEN UND KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN.....	21
3.2.1	<i>Blutprobe</i>	21
3.2.2	<i>IgE-Antikörper-Bestimmung</i>	22
3.3	AUSWAHL VON FÄLLEN UND KONTROLLEN	23
3.4	INFEKTIONSMARKER	23
3.4.1	<i>Toxoplasma gondii</i>	23
3.4.2	<i>Helicobacter pylori</i>	23
3.5	IGG4-BESTIMMUNG	23
3.6	STATISTISCHE METHODEN	24
3.6.1	<i>Infektionsmarker</i>	24
3.6.2	<i>Atopie und allergische Erkrankungen</i>	24
3.6.3	<i>Der Expositionindex</i>	25
3.6.4	<i>IgG4</i>	26
4	ERGEBNISSE	27
4.1	DESKRIPTIVE PARAMETER DER STUDIENPOPULATION.....	27
4.2	PRÄVALENZ UND RISIKOFAKTOREN FÜR INFEKTIONSMARKER	30

4.2.1	<i>Toxoplasma gondii</i>	30
4.2.2	<i>Helicobacter pylori</i>	33
4.3	RISIKOFAKTOREN FÜR ATOPIE	36
4.3.1	<i>Prävalenz allergischer Symptome und Erkrankungen in Abhängigkeit vom Atopiestatus</i>	36
4.3.2	<i>Genetische Disposition für atopische Erkrankungen</i>	37
4.3.3	<i>Landwirtschaftliche Einflüsse auf den Atopiestatus</i>	38
4.3.4	<i>Seroprävalenzen</i>	40
4.3.5	<i>Expositionsindex</i>	41
4.4	PRÄDIKTOREN FÜR IGG4	42
4.5	MULTIPLE LOGISTISCHE REGRESSIONSMODELLE.....	45
4.5.1	<i>Infektionsmarker</i>	45
4.5.2	<i>Atopie</i>	49
4.5.3	<i>IgG4</i>	51
5	DISKUSSION	54
5.1	DISKUSSION DER METHODEN	55
5.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	56
5.2.1	<i>Infektionsmarker</i>	56
5.2.2	<i>Atopie</i>	59
5.2.3	<i>IgG4</i>	61
5.3	AUSBLICK	63
6	ZUSAMMENFASSUNG	64
7	LITERATURVERZEICHNIS	65
8	ANHANG	73
8.1	FRAGEBOGEN DER NIEDERSÄCHSISCHEN LUNGENSTUDIE NiLS	73
8.2	FRAGEBOGEN DER TELEFONISCHEN NACHBEFRAGUNG	82
8.3	LEBENS LAUF DER AUTORIN	83
8.4	DANKSAGUNG	84

Abkürzungsverzeichnis

OR	Odds Ratio
CI	Konfidenzintervall
SD	Standardabweichung
LJ	Lebensjahr
J	Jahre
ADR	Asthma, atopische Dermatitis und allergische Rhinitis
H. pylori	Helicobacter pylori
T. gondii	Toxoplasma gondii
AK	Antikörper
T-reg-Zelle	T-regulatorische Zelle

1 Einleitung

1.1 Allergische Erkrankungen

Epidemiologische Studien zeigen, dass die Inzidenz allergischer Erkrankungen über die letzten drei Jahrzehnte stetig angestiegen ist (1). Laut neuester Studien wurde in den Industrieländern nun erstmals ein konstantes Level erreicht (2). Der Trend der steigenden Allergieprävalenz wurde für einzelne Erkrankungen wie Asthma (3), allergische Rhinitis (4) und atopische Dermatitis (5) nachgewiesen und gilt für alle Erkrankungen des atopischen Formenkreises (3). Dieser Anstieg der Häufigkeit allergischer Erkrankungen zeigte sich auch in Deutschland (6).

Eine bevölkerungsbezogene Studie nach dem Protokoll des European Community Respiratory Health Survey, die 1991/92 an Erwachsenen durchgeführt wurde, zeigte, dass 24% der Westdeutschen im Prick-Test gegen ubiquitäre Allergene sensibilisiert waren. Die Prävalenz des spezifischen IgEs lag bei 40% (RAST IgE \geq Klasse 1) (7). Eine vergleichbare Studie, die ISAAC-Studie, welche vier Jahre später an Kindern zur Bestimmung der Prävalenz von Asthma und Allergien durchgeführt wurde, fand positive Ergebnisse im Prick-Test bei etwa jedem vierten Kind und eine fast 40%ige Prävalenz spezifischer Sensibilisierung ermittelt durch den Nachweis von spezifischem IgE (im RAST IgE \geq Klasse 1) (8).

1.1.1 Ätiopathogenese allergischer Erkrankungen

Die Ätiologie allergischer Erkrankungen wurde lange Zeit allein der Exposition gegenüber Allergenen zugeschrieben. Die Exposition, besonders in der Kindheit, wurde als Auslöser gesehen, die bei Aufrechterhaltung zur Symptombildung führt. Auch Infektionen wurden mit der Entstehung von Allergien assoziiert (9). Die Expositions-karenz gegenüber Allergenen wurde demnach als protektiv erachtet, führte jedoch in Interventionsstudien nicht zur erwarteten Abnahme der Prävalenz allergischer Erkrankungen (10). Die Exposition als alleiniger Auslöser von Allergien hat heute in wissenschaftlichen Studien an Stellenwert verloren.

1.1.2 Allergieprotektive Faktoren

Strachan postulierte 1989 die Hygienehypothese, welche die Zunahme allergischer Erkrankungen den über die Jahrzehnte veränderten Lebensbedingungen zuschreibt. Die daraus resultierende Abnahme der Häufigkeit von Infektionen stellte er in direkten Zusammenhang mit der Zunahme der Prävalenz allergischer Erkrankungen (11). Seit der

Veröffentlichung dieser Hypothese haben viele Studien mögliche Einflussfaktoren aufgedeckt, die mit einer erhöhten Allergieprävalenz einhergehen (12).

Weitgehend etablierte Einflussfaktoren sind hierbei:

Die Abnahme der Familiengröße. Eine geringere Anzahl von Kindern scheint die Häufigkeit frühkindlicher Infektionen zu senken. Unterschiedliche Studien ergaben übereinstimmend ein sowohl inverses Verhältnis zwischen der Anzahl der Familienmitglieder und dem spezifischen IgE, als auch zwischen der Familiengröße und dem Vorkommen allergischer Erkrankungen (10;13;14).

Die Geburtenreihenfolge. Diese scheint in inversem Verhältnis zum Auftreten allergischer Erkrankungen zu stehen. Dies bedeutet, dass bei den jüngeren Kindern in einem Haushalt seltener Allergien auftreten (15).

Hoher sozioökonomischer Status. Kinder höherer sozialer Schichten erkranken häufiger an allergischen Erkrankungen als vergleichbare Kinder sozioökonomisch niedrigerer Schichten. Dieser Zusammenhang bestätigte sich für verschiedene Länder auf der ganzen Welt, jedoch nicht in den USA (16).

Stallkontakt in der Kindheit. Kinder, die auf einem Bauernhof aufwachsen oder früh Kontakt zu Stalltieren haben, leiden seltener unter allergischen Erkrankungen (17-21). Dies gilt insbesondere für die pränatale Exposition (22).

1.1.3 Mechanismen der Allergieentstehung

Mit der Möglichkeit der Differenzierung der CD4 T-Helfer-Zellen in TH₁- und TH₂-Zellen anhand ihrer Zytokinsekretionsmuster (23) konnte man den Zusammenhang zwischen verminderter Anzahl von Infektionen und erhöhter Allergieprävalenz folgendermaßen immunologisch erklären (siehe Abbildung 1):

Das Zusammenspiel von TH₁- und TH₂-Zellen spielt eine wichtige Rolle bei der Bildung der Immunantwort (24).

Die Exposition gegenüber bakteriellen Bestandteilen, u.a. Endotoxinen, führt zur Modulation von beiden Klassen der T-Helfer-Zellen. Untersuchungen am Tiermodell zeigen, dass die natürliche Immunantwort auf bakterielle und virale Infektionen vor allem eine TH₁ vermittelte Sekretion der Zytokine IFN-gamma, TNF-β und IL-2 ist. Einzelne dieser Zytokine, vor allem IFN-gamma, sind in der Lage, die TH₂-Antwort zu unterdrücken.

Die Allergieentstehung ist TH₂ dominiert. Es wurde daher zunächst postuliert, dass bei fehlendem Gleichgewicht zwischen den T-Helferzell-Subgruppen, TH₂-Zellen über die Expression der Interleukine IL-4, IL-5, IL-9 und IL-13 B-Zellen zur Produktion von Antikörpern stimulieren. Im Falle von allergisierenden Antigenen handelt es sich hierbei um Immunglobuline der Klasse E.

Es wurde daher angenommen, dass Infektionen die Entwicklung von Allergien durch eine Dominanz der TH₁-Zellen abzuwenden vermögen (25). Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die Konfrontation des Immunsystems mit bakteriellen Antigenen möglicherweise bereits in der Fetalzeit in der Unterdrückung von Allergien eine Rolle spielt (26-28). Eine aktuelle Studie gibt Hinweis darauf, dass der allergieprotektive Effekt von Infektionen möglicherweise interindividuell aufgrund genetischer Voraussetzungen unterschiedlich stark ausgeprägt ist (29).

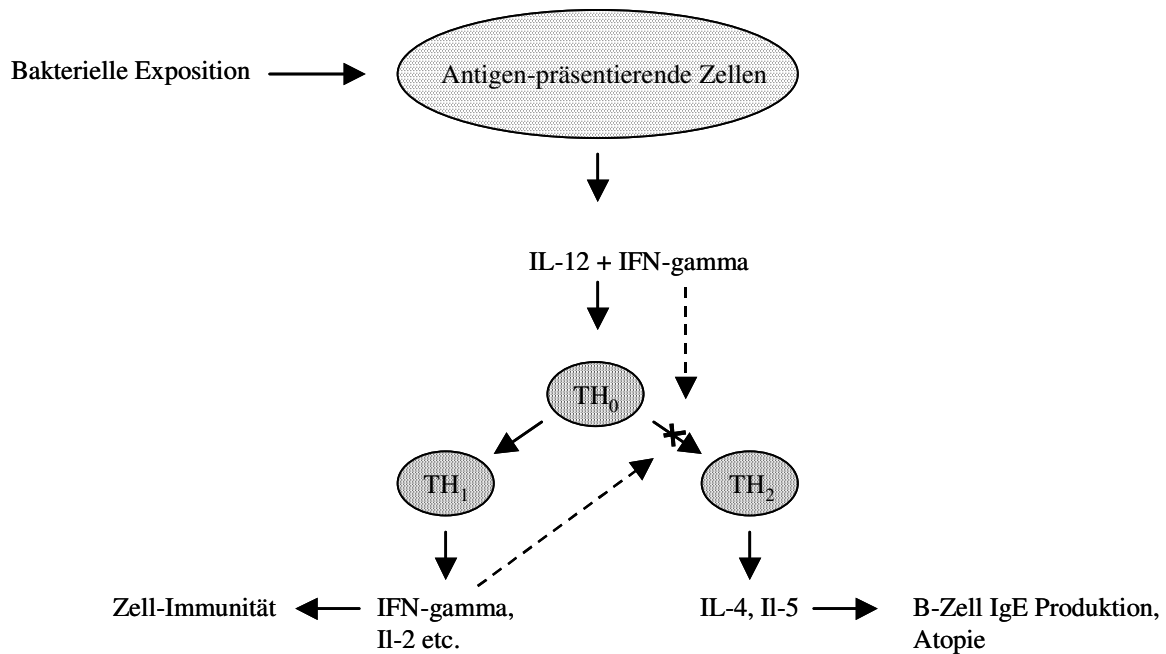


Abbildung 1: Potenziell protektiver Effekt bakterieller Exposition durch gesteigerte TH₁ und inhibiert TH₂ Immunität nach Douwes und Pearce (22).

Die Erkenntnisse über die immunologische Wirkung parasitärer Infektionen widersprechen dem Allergie-Entstehungsmechanismus im Sinne der Hygienehypothese. Infektionen mit Helminthen haben im Gegensatz zu viralen und bakteriellen Infektionen eine TH₂-dominierte Immunantwort zur Folge (24). Nach der Hygienehypothese müsste die Infektion mit Parasiten mit einer erhöhten Allergieprävalenz einhergehen. Es besteht jedoch ein inverses Verhältnis zwischen der Infektion mit Parasiten und dem Auftreten von Allergien. Kinder mit parasitären Infektionen sind gleichermaßen vor Mastzell-Degranulationen und Entzündungsprozessen in betroffenen Organen geschützt. Trotz ihrer nachweislich erhöhten IgE-Werte leiden sie signifikant seltener an allergischen Symptomen (30). Des Weiteren wurde in den vergangenen Jahren ein parallele Zunahme an TH₁- und TH₂-vermittelten Erkrankungen beobachtet (3). Bei gegenseitiger inhibitorischer Wirkung wäre jedoch keine gleichsinnige Entwicklung zu erwarten gewesen. Diese Widersprüche machten deutlich, dass der Mechanismus der Allergieentstehung nicht allein durch das Zusammenspiel von TH₁- und TH₂-Zellen erklärt werden kann. Mit der Identifizierung einer weiteren T-Zell-Population, den T-regulatorischen Zellen, kurz T-reg-Zellen, konnten die Immunmechanismen differenzierter dargestellt werden. Der Anstieg von autoimmunologischen und allergischen Erkrankungen kann demnach auch einer verminderten immunologischen Regulation von sowohl TH₁- als auch TH₂-Reaktionen durch die verminderte Aktivität von T-reg-Zellen zugeschrieben werden

(31;32). Verschiedene Studien an Tiermodellen haben gezeigt, dass es nach Eindringen von verschiedenen Erregern in den Organismus zu einer erhöhten Aktivität von T-reg-Zellen kommt. Diese Zellen sind in der Lage, bestimmte inflammatorische T-Zellfunktionen zu hemmen, so dass Krankheitserreger nicht gänzlich aus dem Organismus eliminiert werden (33). Die Persistenz der Erreger führt nicht zwingend zur Schädigung des Wirtes, viel mehr führt sie durch die andauernde Stimulation der Abwehrfunktion des Organismus zu einer dauerhaften Immunität gegen eine Neuinfektion. Durch diese dauerhafte Stimulation der T-reg-Zellen kommt es möglicherweise zu einer Unterdrückung autoimmunologischer und allergischer Prozesse, da im Rahmen dieses Prozesses Immunmodulatoren wie beispielsweise IL-10 und TGF- β ausgeschüttet werden, die antigenunspezifisch wirken (34). Auch die Aktivität bestimmter dendritischer Zellen wird moduliert (35). In Studien an Kindern zeigte sich, dass nicht nur die passagere Konfrontation des Immunsystems mit Mikroben zur Aktivierung von T-reg-Zellen führen kann. Allein ein erhöhtes Vorkommen von Milchsäurebakterien in der natürlichen Darmflora scheint zu einer verminderten Allergieprävalenz zu führen (36). Auch orofäkale Infektionen können eine Aktivierung von T-reg-Zellen auslösen und so eine Immunmodulation bewirken (36). Mittlerweile wurden weitere T-Zelltypen entdeckt, die möglicherweise ebenfalls in Zusammenhang mit immunmodulatorischen Prozessen stehen (37). Es ist daher davon auszugehen, dass es sich um komplexe Immunprozesse handelt, deren Erforschung bei weitem noch nicht abgeschlossen ist (38).

1.2 Landwirtschaft und ihr Einfluss auf die Allergieentstehung

Verschiedene Studien aus aller Welt zeigten, dass Kinder, die auf einem Bauernhof aufwuchsen, seltener an Allergien leiden als Kinder, die ebenfalls in ländlicher Umgebung aufwuchsen, aber keinen derartigen Stall-Kontakt hatten (17-21;39;40). Ebenfalls von einem schützenden Effekt vor allergischen Erkrankungen profitieren Kinder, die zwar nicht auf einem Bauernhof aufwuchsen, aber in der Kindheit regelmäßigen Kontakt zu Stalltieren hatten (18;20;21). Auch Landwirte mit Tierhaltung leiden seltener unter allergischen Symptomen als der Durchschnitt der Bevölkerung (41;42). Untersuchungen ergaben, dass sowohl der Zeitpunkt der Exposition, als auch die Dauer eine entscheidende Rolle für den protektiven Effekt des Stalls spielen. Stallkontakt im ersten Lebensjahr wirkt sich vermutlich am stärksten auf die Prävalenz atopischer Sensibilisierung aus (43). Eine Studie an über 2000 Kindern aus Deutschland, Österreich und der Schweiz ergab, dass auch der Konsum von Rohmilch Einfluss auf die Entwicklung von Allergien hat und in inversem Verhältnis zur Prävalenz allergischer Erkrankungen steht (43). Rohmilch hat einen höheren Anteil an Mikroben als pasteurisierte Milch, daher nimmt man an, dass diese oral aufgenommenen Erreger über das darmassoziierte lymphatische Gewebe stimulierend auf das Immunsystem wirken und dadurch das Allergierisiko reduzieren (44).

Es ist bekannt, dass das Leben auf einem Bauernhof mit einer erhöhten Exposition gegenüber Mikroben verbunden ist (45). Endotoxine, Bestandteile der äußeren Membran von gram-negativen Bakterien, werden in hoher Konzentration sowohl in Tierställen, als auch in den Wohnungen von Landwirten gefunden. Es besteht ein deutlich inverses Verhältnis zwischen der Endotoxin-Exposition und der Prävalenz von allergischem Asthma und anderen allergischen Erkrankungen, so dass vermutet wird, dass u.a. Endotoxine eine Schlüsselrolle im Schutz vor Allergien spielen (46;47).

1.3 Allergieprotektive Wirkung orofäkaler Infektionen

Aktuelle Studien aus Italien (44), Dänemark (48) und den USA (49) zeigen, dass insbesondere orofäkale und nahrungsmittelassoziierte Infektionen vor Allergien und Asthma schützen können. Dies zeigte sich speziell für Infektionen mit *Toxoplasma gondii*, *Helicobacter pylori* und dem Hepatitis A Virus. Die stärkere Auswirkung von orofäkalen gegenüber luftübertragenen Infektionen auf die Senkung der Prävalenz von allergischen Erkrankungen erklärt man sich durch direkte Stimulation des darmassoziierten lymphatischen Gewebes durch die orofäkalen Erreger bei der Darmpassage (50-52).

1.3.1 *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii ist ein ubiquitär vorkommendes Protozoon, das intrazellulär nachweisbar ist. Die Infektion des Menschen mit *T. gondii* ist weit verbreitet. Man geht davon aus, dass weltweit 5^{10} Menschen infiziert sind (53). Beim Gesunden verläuft die Infektion jedoch in der Regel asymptomatisch (54). Schwere klinische Verläufe findet man häufiger bei Risikogruppen wie HIV-Patienten, Patienten, die immunsuppressiv behandelt werden, und Neugeborenen (55).

Der Endwirt von *T. gondii* ist die Katze, die mit ihren Exkrementen Oozysten ausscheidet. Ausgehend vom Endwirt kann die Infektion des Menschen mit *T. gondii* auf unterschiedliche Weise erfolgen. Man geht davon aus, dass die meisten Infektionen direkt von der Katze auf den Menschen erfolgen. Ein Zusammenhang zwischen Katzenhaltung und der Antikörperbildung gegen *T. gondii* konnte in einigen Studien gezeigt werden (56-58;58;59). Oozysten sind außerhalb des Endwirtes sehr resistent gegenüber Umwelteinflüssen, unter optimalen Bedingungen können sie über ein Jahr überleben (60). In der Vergangenheit ist es gelungen, Oozysten sowohl in verschiedenen Lebensmitteln, als auch in Gartenerde nachzuweisen. Das Vorkommen von *T. gondii*-Oozysten in Gartenerde erklärt, warum der Konsum von ungewaschenem Obst und Gemüse sowie Gartenarbeit mit einer erhöhten Prävalenz von *T. gondii*-Infektionen assoziiert sind (56;57;59). Auch der Konsum unpasteurisierter Milch kann zur Infektion führen, da auch hier eine Kontamination mit Oozysten häufig nachweisbar ist (61). Nicht nur Menschen, sondern auch andere Säuger wie Schafe und Rinder können vom Endwirt infiziert werden. Daher kann Fleischkonsum, besonders der Konsum von rohem Fleisch, bei Vorhandensein von Gewebezysten von *T. gondii* die Infektion des Menschen zu Folge haben (55).

Es ist bekannt, dass die Seroprävalenz weltweit stark variiert. Für Deutschland gibt es derzeit keine Daten zur Seroprävalenz von *T. gondii* in der Gesamtbevölkerung. Die weltweiten Unterschiede in der Seroprävalenz lassen sich unter anderen durch soziokulturelle, geographische und klimatische Faktoren erklären. Die Prävalenz von *T. gondii*-Antikörpern im Serum ist auf dem Land höher als in der Stadt (62;63) und Landwirte sind häufiger infiziert als der Durchschnitt der Gesamtbevölkerung (64;65).

Da die Infektion in jedem Alter erfolgen kann und die Erreger lebenslang im menschlichen Körper persistieren, steigt die Prävalenz der *T. gondii*-Infektion mit zunehmendem Alter in der Bevölkerung an (55).

Es stellt sich die Frage, ob eine erhöhte *Toxoplasma gondii*-Seroprävalenz durch Bauernhof-Kontakt ursächlich für die verminderte Allergieprävalenz bei Personen mit regelmäßigem Stall-Kontakt ist und dieser „Bauernhofeffekt“ so ganz oder teilweise erklärt werden kann.

1.3.2 Helicobacter pylori

Ein weiterer Erreger orofäkaler Infektionen, der in Zusammenhang mit der Senkung der Prävalenz von Allergien beschrieben wird, ist *Helicobacter pylori* (44;66;67). *H. pylori* ist ein Bakterium, welches Magenerkrankungen verursachen kann und ursächlich an der Entstehung des Magenkarzinoms beteiligt ist.

Verschiedene Untersuchungen der letzten Jahre deuten darauf hin, dass die Infektion mit *H. pylori* in der Kindheit Schutz vor allergischen Erkrankungen bieten könnte (66-68). Dabei geht man davon aus, dass früh in der Kindheit Infizierte eine um 30% verminderte Wahrscheinlichkeit haben, später im Leben von allergischen Erkrankungen betroffen zu sein (66).

Die Infektion mit *H. pylori* erfolgt meist bereits in der frühen Kindheit. Es handelt sich um eine orale Infektion, die im Kleinkindalter durch das mangelnde Hygienebewusstsein, sowie durch Küsse der Eltern begünstigt wird. Nachdem die Magenschleimhaut befallen ist, kommt es zur chronisch persistierenden Infektion, die in der Regel lebenslang erhalten bleibt, falls keine Eradikation durchgeführt wird. Daher ist anzunehmen, dass der Erreger Wirkung auf das sich entwickelnde Immunsystem hat. Man geht davon aus, dass es durch die Aktivierung von T-regulatorischen Zellen zur Hemmung von sowohl TH₁ als auch TH₂-medierten Immunprozessen kommt. Es ist bekannt, dass ein niedriger sozioökonomischer Status einen Risikofaktor für die Infektion mit *H. pylori* darstellt. Weitere eindeutige Risikofaktoren sind bis heute nicht gesichert. Auch der Übertragungsweg des Erregers ist nicht sicher bekannt. Außer der direkten Übertragung von Mensch zu Mensch gibt es Hinweise auf eine mögliche

Übertragung durch unpasteurisierte Milch von Kühen (69) und Schafen (70). Da der Konsum von Rohmilch in Regionen mit landwirtschaftlichen Betrieben häufiger ist als in Städten, stellt sich die Frage, ob die verminderte Prävalenz von Allergien bei Landwirten und ihren Kindern unter anderem auf den Rohmilchkonsum und damit die Infektion mit *H. pylori* zurückzuführen sein könnte.

1.4 IgG4

Vor mehr als 30 Jahren wurde der Zusammenhang zwischen Allergien und der erhöhten Konzentration an Immunglobulin E im Blut von Allergikern entdeckt. Heute weiß man, dass bei Patienten mit allergischem Asthma sowohl das spezifische als auch das Gesamt-IgE erhöht ist (71-73). Der Pathomechanismus der Allergie lässt sich jedoch nicht alleine durch die Wirkung des IgE erklären. Eine wichtige Rolle scheinen auch Immunglobulin-Subklassen anderer Immunglobuline zu spielen, besonders das IgG4 (74). Die Konzentration der IgG-Subgruppen ist altersabhängig. IgG4 steigt bei gesunden Kindern im Laufe der Kindheit stetig an, um seine maximale Konzentration um das 15. Lebensjahr zu erreichen und danach wieder abzufallen. Geschlechtsabhängige Unterschiede in der Konzentration oder immunologischen Funktion sind nicht bekannt (75). Bei Atopikern mit erhöhten IgE-Werten findet man im Blut ebenfalls häufig erhöhte IgG4 Konzentrationen (76;77).

Studien zur Immuntherapie bei Allergikern haben zu Klärung wichtiger immunologischer Mechanismen beigetragen. Es ist bekannt, dass Injektionen spezifischer Allergene zur Hyposensibilisierung sowohl zur Verminderung der IgE-vermittelten Histaminfreisetzung aus basophilen Granulozyten, als auch zur Verminderung der IgE-vermittelten T-Zell-Präsentation von Antigenen führen. Gleichzeitig kommt es zu einer Zunahme der IgG4-Subklasse. Diese Immunglobuline werden für die beschriebenen immunologischen Vorgänge verantwortlich gemacht und verschieben zudem das Gleichgewicht der T-Zellen zugunsten der TH₁-Subklasse (78-80). Da sich beide Antikörper-Klassen gegen ähnliche Epitope richten, geht man davon aus, dass ein und dasselbe Allergen unter verschiedenen Umständen zur Bildung von IgE, IgG4 oder beidem führen kann (81). Bei der Immuntherapie gilt ein Anstieg des IgG4 im Blut des Patienten als Marker eines Therapieerfolgs, da er in der Regel mit einer Besserung der Symptomatik einhergeht (78).

Lange Zeit ging man davon aus, dass die Exposition gegenüber Allergenen in der Kindheit das Risiko der Sensibilisierung und den Ausbruch atopischer Erkrankungen erhöht (82). Dieser Zusammenhang bestätigte sich für Hausstaubmilben (81;83) und Küchenschaben (80), deren Exposition in eindeutigen Zusammenhang mit Sensibilisierung und allergischen Erkrankungen steht. Eine Reihe aktueller Studien deutet jedoch an, dass dieser Zusammenhang möglicherweise nicht für Haustiere gilt. Die Haltung von Haustieren in der Wohnung scheint protektiv auf die Entwicklung von Allergien zu wirken (10;84;85). In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass besonders die Haltung von Katzen in der Wohnung mit nachweislich geringerer Allergieprävalenz bei Kindern einher geht. Als

ursächlich wird das Vorhandensein des Katzenallergens Fel d 1 in der Umgebung des Kindes angenommen (86). Eine amerikanische Studie konnte sogar eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Anzahl der Katzen und deren allergieprotektiver Wirkung zeigen (10).

Die Exposition gegenüber Allergenen wie Fel d 1 kann zu einer Modifikation der TH₂-Antwort führen. Es wurde beschrieben, dass eine zeitlich kurze Exposition gegenüber hohen Konzentrationen des Antigens genügen kann, um derart auf das Immunsystem zu wirken. In gleichem Maße wirksam kann die langfristige Exposition gegenüber niedrigen Konzentrationen an Fel d 1 sein. Dieser Einfluss auf das Gleichgewicht zwischen den Subklassen der T-Helferzellen ist gekennzeichnet durch das Fehlen von allergischen Symptomen und fehlenden spezifischen Antikörpern der Klasse IgE gegen das Allergen. Anstelle derer können IgG4-Antikörper nachgewiesen werden, die ein IL-4 abhängiger Teil der TH₂-Antwort sind und mit einer Verminderung der Allergie-Symptomatik einhergehen (87-89). Es gilt zu klären, ob orofäkale Infektionen, beispielsweise mit *T. gondii* und *H. pylori*, ebenfalls über den Mechanismus der Verschiebung der Immunglobulin-Produktion zugunsten der IgG4-Subklasse ihren allergieprotektiven Effekt entfalten.

2 Zielsetzung

Studien aus aller Welt haben gezeigt, dass Landwirte und deren Kinder seltener unter Allergien und Asthma leiden als vergleichbare Personen, die auf dem Land leben und keinen Bauernhofkontakt haben. Man geht davon aus, dass dieser Zusammenhang unter anderem auf der erhöhten Exposition gegenüber Mikroben in landwirtschaftlichen Betrieben beruht.

Es ist bekannt, dass die Prävalenz bestimmter Infektionen in der ländlichen Bevölkerung höher ist als in der städtischen Bevölkerung. Dies wurde unter anderem für Infektionen mit *T. gondii* und *H. pylori* beschrieben.

Es wird weiter postuliert, dass der allergieprotektive Effekt über eine Verminderung von IgE zugunsten von IgG4 zustande kommt.

Ziel der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie war es, zu untersuchen, ob eine erhöhte Prävalenz von orofäkalen Infektionen, zum Beispiel mit *T. gondii* und *H. pylori*, ursächlich ist für die verminderte Prävalenz allergischer Erkrankungen bei Personen mit Bauernhof-Kontakt. Gleichzeitig sollten die Konzentrationen an IgG4 und IgE im Blut der Probanden bestimmt werden, um zu überprüfen, ob es durch diese Infektionen zu einer Verschiebung des Immunglobulinmusters kommt.

3 Probanden und Methoden

3.1 Kollektiv

Die vorliegende Fall-Kontroll-Studie wurde in die Niedersächsische Lungenstudie NiLS eingebettet. In dieser wurde die Atemwegsgesundheit und der Allergiestatus junger Erwachsener in ländlichen Regionen Niedersachsens in Abhängigkeit vom Kontakt zur Veredelungswirtschaft untersucht (45).

3.1.1 Studienorte

Die Auswahl der Studienorte erfolgte nach folgenden Kriterien:

- Hohe Tierbesatzdichte
- Anlagen der tierproduzierenden Veredelungswirtschaft in unmittelbarer Umgebung zu zumindest einem Teil der Gemeinde
- Einwohnerzahl über 5000
- Hohe Populationsdichte

Die Wahl der Studienorte fiel auf vier Gemeinden in den Landkreisen Cloppenburg und Vechta. Die Orte Garrel, Bösel und Bakum wurden komplett in die Studie eingeschlossen, während von Friesoythe nur Teile (Gehlenberg und Neuvrees) aufgenommen wurden, die eine hohe Dichte landwirtschaftlicher Betriebe aufwiesen. Die hier vorgestellte Fall-Kontroll-Studie bezieht sich ausschließlich auf Bewohner der Gemeinde Garrel.

3.1.2 Probanden

In die Studie wurden alle 4537 Bewohner von Garrel im Alter zwischen 18 und 44 Jahren eingeschlossen. Die Altersober- und untergrenze wurden gewählt, um sowohl rechtliche Probleme durch Minderjährigkeit, als auch eine Verfälschung der Studie durch eine Kindheit der Probanden vor Beginn der Intensivtierhaltung (etwa 1970) zu vermeiden.

Des weiteren mussten die Probanden in der jeweiligen Gemeinde mit Erstwohnsitz gemeldet sein, um möglichst einen regelmäßigen Aufenthalt am Studienort mit der damit verbundenen Exposition gegenüber landwirtschaftlichen Emissionen zu gewährleisten.

Auch mussten die Probanden die deutsche Staatsbürgerschaft besitzen, um sprachlichen Barrieren vorzubeugen.

3.2 Fragebogen und klinische Untersuchungen

Den Probanden wurde ein Fragebogen zugesandt, der 77 Fragen (Anhang 8.1) enthielt. Diese setzten sich zusammen aus:

- 22 Fragen zu Person, Ausbildung und Beruf.
- 21 Fragen zu Atemwegserkrankungen.
- 7 Fragen zur allgemeinen Gesundheit.
- 11 Fragen zu Wohnung und Wohnungsumgebung.
- 6 Fragen zu Rauchgewohnheiten.
- 7 Fragen zu Umwelt-, Lärm- und Geruchsbelästigung in der Umgebung der Probanden.

Das Ausfüllen des Fragebogens dauerte ca. 15 Minuten.

Dem Fragebogen war ein frankierter Rückumschlag beigelegt. Um die Motivation der Probanden zu erhöhen, wurde ihnen die Mitteilung der persönlichen Ergebnisse und Veröffentlichung der Resultate der Studie in der Regionalpresse versprochen.

Nach mehreren Kontaktversuchen beantworteten 3112 Probanden (68,6%) den Fragebogen.

Eine Zufallsstichprobe von 80% der angeschriebenen Teilnehmer der Studie (n= 3629) erhielt zusätzlich eine Einladung zu einer körperlichen Untersuchung in einer dafür eingerichteten Studienpraxis. Von den eingeladenen Probanden kamen 57,4% (n=2083) zur medizinischen Untersuchung, die außer Anamnese und klinischer Untersuchung eine Lungenfunktionsuntersuchung und eine Bestimmung der unspezifischen Atemwegsempfindlichkeit in Form einer bronchiale Provokation mit Methacholin vorsah. 99,0% der Untersuchten (n= 2062) willigten in eine venöse Blutabnahme ein, bei der 9 ml Blut entnommen wurden.

3.2.1 Blutprobe

Nach Entnahme der Blutprobe wurde diese zur Sedimentation der korpuskulären Blutbestandteile zwei Stunden in einem Röhrchen aufgestellt. Um das Serum abzutrennen, wurde die Probe dann bei 3000 rpm für zehn Minuten zentrifugiert und anschließend bei 3 bis 5° C bis zu drei Tagen in der Studienpraxis aufbewahrt. Von dort aus wurden die Proben auf Eis per Express über Nacht in das Labor zu Pfizer Diagnostics, vormals Pharmacia Diagnostics in Freiburg geschickt, wo ein Teil der laborchemischen Analysen vorgenommen wurden.

3.2.2 IgE-Antikörper-Bestimmung

Bei Pfizer Diagnostics wurden in allen 1400 Blutproben spezifisches IgE gegen eine Gruppe von ubiquitären luftübertragenen Allergenen (SX1, siehe Tabelle 1) bestimmt. Zusätzlich wurden die Seren auf spezifische Antikörper gegen typischerweise in der Landwirtschaft vorkommenden Allergene (AX1, siehe Tabelle 2) untersucht.

Tabelle 1: Im SX1-Test enthaltene ubiquitäre Allergene

Birkenpollen
Verschiedene Graspollen
Beifusspollen
Hundeschuppen
Katzenschuppen
Cladosporium herbarum
Dermatophagoides pteronyssinus

Tabelle 2: Im AX1-Test enthaltene landwirtschaftliche Allergene

Schweineepithel
Rinderschuppen
Hühnerfedern
Putenfedern
Aspergillus fumigatus

Die Analysen wurden mit dem CAP-System von Pfizer durchgeführt und erfolgten alle im selben Labor und durch dieselbe technische Assistentin.

Atopie wurde definiert als IgE-Antikörpermessung über 0,35 kU/l (Klasse 1), unabhängig davon, welcher der beiden oben beschriebenen Gruppen die Antikörper zugehörig waren.

Allerdings waren in der vorliegenden Stichprobe alle Individuen, in deren Seren Antikörper gegen landwirtschaftliche Allergene gefunden wurden, auch positiv für Antikörper gegen ubiquitäre Allergene.

3.3 Auswahl von Fällen und Kontrollen

Nach Durchführung der IgE-Bestimmung wurden die Probanden aufgrund ihrer IgE-Befunde in zwei Gruppen eingeteilt: Atopiker und Nicht-Atopiker. Aus der Gruppe der Atopiker wurden 110 Fälle und aus der Gruppe der Nicht-Atopiker wurden 220 Kontrollen zufällig ausgesucht. Zu den gewählten Probanden wurde 2003, etwa 3 Monate nach der Teilnahme an der klinischen Untersuchung, nochmals telefonisch Kontakt aufgenommen. Sie wurden befragt, ob sie zum Untersuchungszeitpunkt, im ersten oder sechsten Lebensjahr regelmäßigen Kontakt zu einer Katze gehabt hatten und ob sie zu den selben Zeitpunkten sog. Rohmilch (unabgekochte Milch direkt von der Kuh) getrunken hatten (Anhang 8.2).

Alle 330 ausgewählten Probanden konnten befragt werden.

3.4 Infektionsmarker

3.4.1 Toxoplasma gondii

Die Untersuchung der Seren auf Antikörper gegen *T. gondii* erfolgte im Max von Pettenkofer-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München. Dazu wurden die Seren in gefrorenem Zustand nach München gebracht und mittels Enzygnost® Toxoplasmosis/IgG der Firma Dade Behring Marburg GmbH untersucht.

Seren wurden als *T. gondii*-Antikörper positiv gewertet, wenn die Messergebnisse für das spezifische IgG mindestens 15 kU/l ergab. Aussagekräftige Ergebnisse konnten bei 321 von 330 Seren gewonnen werden. Die nachfolgenden Analysen wurden auf diese 321 Probanden mit vollständigen Daten beschränkt.

3.4.2 Helicobacter pylori

Die Untersuchung der Seren auf IgG-Antikörper gegen *H. pylori* erfolgte ebenfalls im Max von Pettenkofer-Institut der LMU München. Die Seren wurden mittels Enzygnost® Anti-Helicobacter pylori II/IgG der Firma Dade Behring Marburg GmbH untersucht. Seren mit einer Antikörperkonzentrationen >10U/ml wurden als positiv gewertet. Die Bestimmung war in allen Seren erfolgreich.

3.5 IgG4-Bestimmung

Die Untersuchung der Seren auf die IgG4-Konzentration wurde im Institut und der Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin der Universität München mittels ELISA von einer erfahrenen medizinisch-technischen Assistentin und der Autorin dieser Arbeit durchgeführt.

Die Seren wurden mit Hilfe des Human IgG4 Subclass-SD-RID Kit® der Firma The Binding Site auf ihre IgG4-Konzentration untersucht. IgG4-Konzentrationen konnten für alle Seren ermittelt werden.

3.6 Statistische Methoden

Zur Auswertung des Datensatzes wurde das Statistikprogramm SPSS® verwendet.

Mit Hilfe von Kreuztabellen wurden bivariate Zusammenhänge ermittelt. Zusätzlich wurden multivariate Modelle für Helicobacter pylori-Infektion, T. gondii-Infektion, Atopie und IgG4 berechnet. Die Modelle für IgG4 wurden für das Gesamtkollektiv sowie nach Geschlecht stratifiziert analysiert. Die Odds Ratios (OR) wurden mit 95% Konfidenzintervall (95% CI) berechnet.

3.6.1 Infektionsmarker

Folgende Prädiktoren für die Infektion mit T. gondii und H. pylori wurden untersucht:

- Alter und Geschlecht
- Bildungsstand als bestes Surrogat für den sozioökonomischen Status in dieser Studie
- IgG4-Titer
- Katzenhaltung zum jetzigen oder einem früherem Zeitpunkt
- Regelmäßiger Aufenthalt im Tierstall in der Kindheit. Hier wurden die Kategorien Säuglingsalter (<2 Jahren), Kindergartenalter (3.-6. Jahr) und Schulalter (>6. Jahre) verwendet.
- Regelmäßiger Konsum von unabgekochter Rohmilch zum Zeitpunkt der Studie oder jemals zu einem früheren Zeitpunkt.

3.6.2 Atopie und allergische Erkrankungen

Um allergische Erkrankungen differenziert zu erfassen, wurden sowohl Symptome im Bereich der Atemwege (Asthma bronchiale, allergische Rhinitis) als auch im Bereich der Haut (atopische Dermatitis) erfragt.

Asthmasymptome wurden wie folgt definiert:

- Auftreten eines pfeifenden Atemgeräusches in den letzten 12 Monaten
und entweder
- Aufwachen durch Luftnot

oder

- Auftreten des pfeifenden Atemgeräusches ohne gleichzeitige Erkältung in den letzten 12 Monaten vor der Untersuchung.

Um die Spezifität der Asthmadefinition zu erhöhen, wurde außerdem gefragt, ob Asthma jemals ärztlich diagnostiziert worden war.

Atopische Dermatitis wurde definiert als juckender Hautauschlag oder Ekzeme, die in unterschiedlichem Ausmaß über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten bestanden hatten.

Zur Ermittlung von allergischer Rhinitis wurden die Patienten nach dem Vorhandensein von sog. „Heuschnupfen“ gefragt.

Probanden mit einem Gesamt-IgE über 0,35 U/ml wurden unabhängig von der RAST-Klasse und allergischen Symptomen als Atopiker bezeichnet. Es wurde angenommen, dass Probanden, deren Eltern oder Geschwistern von atopischen Erkrankungen (Asthma, atopische Dermatitis oder allergische Rhinitis) betroffen waren, selbst eine genetische Disposition für atopische Erkrankungen hatten.

Folgende landwirtschaftliche Faktoren wurden als Prädiktoren in Zusammenhang mit dem Auftreten von Allergien untersucht:

- Das Alter zu Beginn des regelmäßigen Aufenthalts im Tierstall. Dabei wurde das Alter wiederum in drei Kategorien aufgeteilt: Säuglingsalter (<2 Jahre), Kindergartenalter (3-6 Jahre) und Schulalter (>6 Jahre)
- Regelmäßiger Konsum von unabgekochter Rohmilch jetzt oder jemals zu einem früheren Zeitpunkt
- Landwirt als Beruf bzw. zum jetzigen oder einem früheren Zeitpunkt in einem landwirtschaftlichen Betrieb gelebt zu haben
- Die Länge der Wohndauer am Studienort.

3.6.3 Der Expositionsindex

Um den kumulativen Effekt von landwirtschaftlich assoziierten Faktoren auf Atopie abschätzen zu können, wurde ein Expositionsindex angelegt. In diesem addierten sich mit gleicher Wertigkeit

- Nachweis von Antikörpern gegen *Toxoplasma gondii* im Blut
- Nachweis von Antikörpern gegen *Helicobacter pylori* im Blut

- Regelmäßiger Aufenthalt im Stall im Alter von <6 Jahren
- Konsum unabgekochter Rohmilch im Alter von 6 Jahren.

3.6.4 IgG4

Die untersuchten Seren wurden anhand der IgG4-Konzentration in zwei Gruppen eingeteilt. Seren, deren IgG4-Konzentration unter dem Median aller Proben lag, wurden fortan als Seren mit einer niedrigen IgG4-Konzentration klassifiziert. Seren mit einer IgG4-Konzentration im Median oder darüber wurden als Seren mit einer hohen IgG4-Konzentration bezeichnet. Der Median der IgG4-Konzentration lag bei 2,47 mg/ml.

Folgende Prädiktoren für die IgG4-Konzentration wurden untersucht:

- Alter und Geschlecht
- Bildungsstand als Surrogat für den sozioökonomischen Status
- Antikörper gegen *T. gondii* und *H. pylori*
- Atopie sowie allergische Rhinitis und atopische Dermatitis
- Katzenhaltung zum jetzigen oder einem früherem Zeitpunkt
- Das Alter zu Beginn von regelmäßigem Aufenthalt im Tierstall in drei Kategorien
- Konsum von unabgekochter Rohmilch jetzt oder jemals zu einem früheren Zeitpunkt.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Parameter der Studienpopulation

Die deskriptiven Daten nach Fällen und Kontrollen sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Atopiker waren signifikant jünger als Nicht-Atopiker (Atopiker durchschnittlich 33 Jahre, Nicht-Atopiker 34,9 Jahre). Auffallend war die sowohl bei Fällen als auch bei Kontrollen hohe Anzahl an Geschwistern. Nur 2% der Atopiker und 1% der Nicht-Atopiker hatten keine Geschwister.

Tabelle 3: Vergleich von Atopikern und Nicht-Atopikern bezüglich deskriptiver Parameter

n (%) n=321	Atopiker n = 106	Nicht-Atopiker n = 215	Signifikanz p
			t-Test
Alter in Jahren $\bar{x} \pm SD$			
	33,0 ± 7.6	34,9 ± 7,1	0,02
			Chi²-Test
Geschlecht			
männlich	47 (44,3)	82 (38,1)	0,29
weiblich	59 (55,7)	133 (61,9)	
Geburtsland			
Westdeutschland	99 (93,4)	208 (96,8)	0,32
Ostdeutschland	4 (3,8)	5 (2,3)	
Ausland	3 (2,8)	2 (0,9)	
Anzahl Geschwister			
keine Geschwister	2 (1,9)	2 (0,9)	0,18
ein Geschwister	24 (23,1)	32 (15,0)	
zwei Geschwister	29 (27,9)	49 (23,0)	
drei Geschwister	23 (22,1)	63 (29,6)	
mehr als drei Geschwister	26 (25,0)	67 (31,5)	
Bildungsstand			
Schulzeit <12 Jahre	80 (64,5)	169 (79,3)	0,62
Schulzeit ≥12 Jahre	24 (35,5)	44 (20,7)	

Fortsetzung Tabelle 3

n (%) n=321	Atopiker n = 106	Nicht-Atopiker n = 215	Signifikanz p
			Chi²-Test
Katzenhaltung			
im 1. LJ	8 (27,6)	17 (26,5)	0,46
im 6. LJ	11 (37,9)	28 (43,8)	0,48
jetzt	10 (34,5)	19 (29,7)	0,86

4.2 Prävalenz und Risikofaktoren für Infektionsmarker

4.2.1 Toxoplasma gondii

In der Studienpopulation hatten etwa ein Drittel der Probanden Antikörper gegen *T. gondii* gebildet. Das Durchschnittsalter der Probanden, in deren Blut Antikörper gegen *T. gondii* festgestellt wurden, lag im Mittel 3,5 Jahre höher als das Durchschnittsalter seronegativer Probanden und unterschied sich statistisch signifikant ($p < 0,01$). *T. gondii*-positive Probanden hatten besonders im 1. Lebensjahr und zu Schulbeginn signifikant häufiger unabgekochte Milch konsumiert ($p < 0,01$). Zudem hatten sie sich signifikant häufiger regelmäßig im Tierstall aufgehalten als seronegative Probanden ($p < 0,01$).

Tabelle 4: Vergleich von T. gondii seropositiven und seronegativen Probanden bezüglich potenzieller Risikofaktoren für T. gondii-Antikörper

n (%) n = 321	T. gondii- positive Probanden n = 98	T. gondii- negative Probanden n = 223	Signifikanz p
			t-Test
Alter in Jahren $\bar{x} \pm SD$			
	36,7±6,3	33,2±7,4	<0,01
			Chi²-Test
Geschlecht			
männlich	40 (40,8)	89 (39,9)	0,88
weiblich	58 (59,2)	134 (60,1)	
Bildungsstand			
Schulzeit <12 Jahre	81 (82,7)	168 (67,7)	0,23
Schulzeit ≥12 Jahre	17 (17,3)	51 (23,3)	
IgG4-Titer			
niedriger Titer	53 (54,1)	103 (46,2)	0,19
hoher Titer	45 (45,9)	120 (53,8)	
Katzenhaltung			
im 1. LJ	9 (9,2)	16 (7,2)	0,56
im 6. LJ	15 (15,5)	24 (10,8)	0,24
jetzt	7 (7,1)	22 (9,9)	0,43

Fortsetzung Tabelle 4

n (%) n = 321	T. gondii- positive Probanden n = 98	T. gondii- negative Probanden n = 223	Signifikanz p
			Chi²-Test
Regelmäßiger Aufenthalt im Tierstall			
Säuglingsalter (<2 J.)	36 (36,7)	36 (16,1)	<0,01
Kindergartenalter (3-6 J.)	8 (8,2)	27 (12,1)	
Schulalter (>6 J.)	10 (10,2)	23 (10,3)	
nie	44 (44,9)	137 (61,4)	
Rohmilchkonsum			
im 1. LJ	24 (25,5)	22 (11,7)	<0,01
im 6. LJ	68 (69,4)	103 (46,2)	<0,01
jetzt	8 (8,2)	12 (5,4)	0,34
Beruf			
Landwirt	9 (9,3)	7 (3,4)	0,03
Anderer Beruf	88 (90,7)	200 (96,6)	

4.2.2 Helicobacter pylori

Etwa ein Drittel der Probanden hatte Antikörper gegen *H. pylori* gebildet. Wie bei der Infektion mit *T. gondii* lag das mittlere Alter der Probanden, die Antikörper gegen *H. pylori* gebildet hatten, signifikant höher als das Alter *H. pylori*-negativer Probanden (*H. pylori*-positive Probanden durchschnittlich 36 Jahre, *H. pylori*-negative Probanden 33 Jahre). Aus der folgenden Tabelle (Tabelle 5) geht hervor, dass etwa 2/3 der *H. pylori*-positiven Probanden weiblich waren. Die Infektionshäufigkeit unterschied sich signifikant je nach Dauer der Schulbildung. Probanden mit weniger als 12 Jahre Schulbildung waren häufiger seropositiv als solche mit längerer Ausbildung ($p < 0,01$). Studienteilnehmer, in deren Serum *H. pylori* Antikörper nachgewiesen worden waren, hatten zum Untersuchungszeitpunkt etwa doppelt so häufig Rohmilch konsumiert wie *H. pylori* negative Probanden ($p < 0,05$).

Tabelle 5: Vergleich von H. pylori seropositiven und seronegativen Probanden bezüglich potenzieller Risikofaktoren für H. pylori-Antikörper

n (%) n = 321	H. pylori-positive Probanden n = 98	H. pylori-negative Probanden n = 223	Signifikanz p
			t- Test
Alter in Jahren $\bar{x} \pm SD$			
	36,4±7,1	33,3±7,2	<0,01
			Chi²-Test
Geschlecht			
männlich	33 (33,7)	96 (43,0)	0,12
weiblich	65 (66,3)	127 (57,0)	
Bildungsstand			
Schulzeit <12 Jahre	84 (85,7)	165 (75,3)	0,04
Schulzeit ≥12 Jahre	14 (14,3)	54 (24,7)	
IgG4-Titer			
niedriger Titer	45 (45,9)	111 (49,8)	0,52
hoher Titer	53 (54,1)	112 (50,2)	
Katzenhaltung			
im 1. LJ	8 (8,2)	17 (7,6)	0,57
im 6. LJ	9 (9,2)	30 (13,6)	0,27
jetzt	9 (9,2)	20 (9,0)	0,95

Fortsetzung Tabelle 5

n (%) n = 321	H. pylori-positive Probanden n = 98	H. pylori-negative Probanden n = 223	Signifikanz p
			Chi²-Test
Regelmäßiger Aufenthalt im Tierstall			
Säuglingsalter (<2 J)	24 (24,5)	48 (21,5)	0,54
Kindergartenalter (3-6 J)	7 (7,1)	28 (12,6)	
Schulalter (>6 J)	10 (10,2)	23 (10,3)	
nie	57 (58,2)	124 (55,6)	
Rohmilchkonsum			
im 1. LJ	15 (15,3)	36 (16,1)	0,98
im 6. LJ	56 (57,1)	115 (51,6)	0,47
jetzt	10 (10,2)	10 (4,5)	0,05
Beruf			
Landwirt	5 (5,2)	11 (5,3)	0,98
Anderer Beruf	91 (94,8)	197 (94,7)	

4.3 Risikofaktoren für Atopie

4.3.1 Prävalenz allergischer Symptome und Erkrankungen in Abhängigkeit vom Atopiestatus

Asthma war signifikant häufiger bei Atopikern als bei Nicht-Atopikern in der Studienpopulation ärztlich diagnostiziert worden ($p < 0,01$). Ein ebenfalls statistisch signifikanter Zusammenhang ergab sich zwischen dem Auftreten asthmatischer Symptome bei Atopikern gegenüber der Kontrollgruppe ($p < 0,01$). Auch allergische Rhinitis wurde erwartungsgemäß signifikant häufiger von Atopikern beschrieben ($p < 0,01$).

Tabelle 6: Vergleich von Atopikern und Nicht-Atopikern bezüglich des Vorkommens allergischer Erkrankungen

n (%) n = 321	Atopiker n = 106	Nicht-Atopiker n = 215	Signifikanz Chi ² -Test
Asthmasymptome			
ja	21 (19,8)	22 (10,3)	0,05
nein	85 (80,2)	191 (89,7)	
Asthma durch den Arzt bestätigt			
ja	17 (16,0)	2 (0,9)	<0,01
nein	89 (84,0)	211 (99,1)	
Allergischer Schnupfen			
ja	58 (55,8)	9 (4,2)	<0,01
nein	46 (44,2)	204 (95,8)	
Atopische Dermatitis			
ja	19 (18,3)	35 (16,4)	0,67
nein	85 (81,7)	179 (83,6)	

4.3.2 Genetische Disposition für atopische Erkrankungen

Aus Tabelle 7 ist ersichtlich, dass Fälle und Kontrollen sich nur hinsichtlich der relativen Häufigkeit allergischer Erkrankungen unter den Geschwistern signifikant voneinander unterscheiden ($p < 0,01$).

Tabelle 7: Vergleich von Atopikern und Nicht-Atopikern bezüglich des Vorkommens atopischer Erkrankungen in der Familie

n (%) n = 321	Atopiker n = 106	Nicht-Atopiker n = 215	Signifikanz Chi²-Test
Vater mit Asthma, atopischer Dermatitis und/oder allergischer Rhinitis			
ja	21 (22,3)	37 (19,2)	0,82
nein	73 (77,7)	156 (80,8)	
Mutter mit Asthma, atopischer Dermatitis und/oder allergischer Rhinitis			
ja	22 (22,0)	54 (28,0)	0,21
nein	78 (78,0)	139 (72,0)	
Beide Eltern mit Asthma, atopischer Dermatitis und/oder allergischer Rhinitis			
ja	6 (9,3)	17 (7,9)	0,65
nein	58 (90,7)	117 (54,4)	
Geschwister mit Asthma, atopischer Dermatitis und/oder allergischer Rhinitis			
ja	57 (54,8)	58 (27,2)	<0,01
nein	47 (45,2)	155 (72,8)	

4.3.3 Landwirtschaftliche Einflüsse auf den Atopiestatus

Das Leben auf einem bewirtschafteten Bauernhof war insbesondere in den ersten drei Lebensjahren invers mit dem Auftreten allergischer Symptome assoziiert; etwa ein Drittel der Atopiker lebten zu dieser Zeit auf einem Bauernhof, von den Nicht-Atopikern waren es dagegen fast die Hälfte ($p < 0,05$). Tabelle 8 zeigt darüber hinaus, dass Nicht-Atopiker tendenziell länger am Studienort gelebt hatten als Atopiker. Rohmilchkonsum zum Zeitpunkt der Einschulung war ebenfalls invers mit Atopie assoziiert ($p < 0,05$).

Tabelle 8: Vergleich von Atopikern und Nicht-Atopikern bezüglich potentieller landwirtschaftlicher Einflussfaktoren auf den Atopiestatus

n (%) n = 321	Atopiker n = 106	Nicht-Atopiker n = 215	Signifikanz Chi²-Test
Regelmäßiger Aufenthalt im Stall in der Kindheit			
Säuglingsalter (<2 J.)	18 (17,0)	54 (25,1)	0,11
Kindergartenalter (3-6 J.)	8 (7,5)	27 (12,6)	
Schulalter (>6 J.)	14 (13,2)	19 (8,8)	
nie	66 (62,3)	115 (53,5)	
Rohmilchkonsum			
im 1. LJ	16 (15,1)	30 (14,0)	0,78
im 6. LJ	44 (41,5)	127 (59,3)	<0,01
heute	5 (4,7)	15 (7,0)	0,43
Wohnort auf einem landwirtschaftlichen Hof			
in den ersten drei LJ	34 (32,1)	99 (46,0)	0,02
heute	13 (12,4)	38 (17,8)	0,21
Beruf			
Landwirt	3 (3,0)	13 (6,3)	0,23
Anderer Beruf	96 (97,0)	192 (93,7)	
Bisherige Wohndauer am Studienort $\bar{x} \pm SD$			
	14,2 ± 9,1	16,28 ± 10,9	0,09

4.3.4 Seroprävalenzen

Die Nicht-Atopiker waren häufiger *H. pylori*- und *T. gondii*-positiv als Atopiker, dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Jedoch hatten Atopiker signifikant häufiger hohe IgG4-Titer als Nicht-Atopiker (Tabelle 9).

Tabelle 9: Vergleich von Atopikern und Nicht-Atopikern bezüglich Antikörpern gegen *T. gondii*, *H. pylori* sowie IgG4-Antikörpern.

n (%) n = 321	Atopiker n = 106	Nicht-Atopiker n = 215	Signifikanz Chi ² -Test
T. gondii			
positiv	27 (25,5)	71 (33,0)	0,17
negativ	79 (74,5)	144 (67,0)	
H. pylori positiv			
positiv	28 (26,4)	70 (32,6)	0,26
negativ	78 (73,6)	145 (67,4)	
IgG4-Titer			
niedriger Titer	43 (40,6)	113 (52,6)	0,04
hoher Titer	63 (59,4)	102 (47,4)	

4.3.5 Expositionsindex

Zur Abschätzung einer möglich additiven Wirkung allergieprotektiver Faktoren wurde ein Expositions-Index erstellt (Tabelle 10). Faktoren, die innerhalb des Index mit gleicher Wertigkeit addiert wurden, waren: Antikörper gegen *T. gondii* und *H. pylori*, regelmäßiger Stallaufenthalt vor dem 6. Lebensjahr und Rohmilchkonsum im 6. Lebensjahr. Es zeigte sich, dass Atopiker signifikant seltener hohe Expositionsindizes hatten als Nicht-Atopiker.

Tabelle 10: Vergleich von Atopikern und Nicht-Atopikern bezüglich der Exposition gegenüber Faktoren des Expositionsindex

n (%) n = 321	Atopiker n = 106	Nicht-Atopiker n = 215	Signifikanz Chi²-Test
Additiver Expositionsindex aus den Faktoren: Antikörper gegen <i>T. gondii</i>, Antikörper gegen <i>H. pylori</i>, regelmäßiger Stallaufenthalt vor dem 6. Lebensjahr, Rohmilchkonsum im 6. Lebensjahr			
Kein Faktor	31 (29,2)	37 (17,1)	0,03
Ein Faktor	29 (27,4)	53 (24,7)	
Zwei Faktoren	31 (29,2)	73 (34,0)	
Drei bis vier Faktoren	15 (14,2)	52 (24,2)	

4.4 Prädiktoren für IgG4

Der Zusammenhang zwischen dem IgG4-Titer und den einzelnen Prädiktoren ist in Tabelle 11 dargestellt.

Das Geschlecht stand in signifikantem Zusammenhang mit der Konzentration von IgG4 im Blut. Männer hatten signifikant häufiger höhere IgG4-Titer als Frauen ($p=0,02$).

Hohe IgG4-Titer wurden signifikant häufiger bei Nicht-Atopikern als in der Kontrollgruppe gefunden ($p=0,04$).

Probanden mit allergischen Hauterkrankungen hatten signifikant seltener hohe IgG4-Titer als Probanden ohne allergische Hauterkrankungen ($p=0,04$).

Die Haltung einer Katze in der Wohnung im 6. Lebensjahr mit statistisch signifikant niedrigeren IgG4-Konzentrationen im Blut assoziiert ($p=0,01$).

Probanden, die Rohmilch im 1. Lebensjahr oder zum Untersuchungszeitpunkt getrunken hatten, hatten in statistisch signifikantem Maße häufiger hohe IgG4-Titer ($p=0,02$ bzw. $0,03$).

Tabelle 11: Vergleich von Probanden mit hohen und niedrigen IgG4-Titern bezüglich potenzieller Prädiktoren für IgG4

n (%) n=321	Niedriger IgG4-Titer (<2,47 mg/ml) n = 156	Hoher IgG4-Titer (≥2,47 mg/ml) n = 165	Signifikanz p
			t Test
Alter in Jahren \bar{x} + SD			
	34,4 + 7,3	34,1 + 7,3	0,75
			Chi²-Test
Geschlecht			
männlich	52 (33,3)	77 (46,7)	0,02
weiblich	104 (66,7)	88 (53,3)	
Bildungsstand			
Schulzeit <12 Jahre	122 (79,7)	127 (77,4)	0,62
Schulzeit ≥12 Jahre	31 (20,3)	37 (22,6)	
T. gondii-Antikörper			
ja	53 (34,0)	45 (27,3)	0,19
nein	103 (66,0)	120 (72,7)	
H. pylori-Antikörper			
ja	45 (28,8)	53 (32,1)	0,52
nein	111 (71,2)	112 (67,9)	
Atopie			
ja	43 (27,6)	63 (38,2)	0,04
nein	113 (72,4)	102 (61,8)	
Allergische Rhinitis			
ja	29 (18,7)	38 (23,5)	0,30
nein	126 (81,3)	124 (76,5)	

Fortsetzung Tabelle 11

n (%) n=321	Niedriger IgG4-Titer (<2,47 mg/ml) n = 156	Hoher IgG4-Titer (≥2,47 mg/ml) n = 165	Signifikanz p
			Chi ² -Test
Atopische Dermatitis			
ja	34 (22,1)	20 (12,2)	0,04
nein	120 (77,9)	144 (87,8)	
Katzenhaltung			
im 1. LJ	12 (7,7)	13 (7,9)	0,61
im 6. LJ	26 (16,9)	13 (7,9)	0,01
heute	19 (12,2)	10 (6,1)	0,06
nie	110 (70,5)	134 (81,7)	0,06
Regelmäßiger Aufenthalt im Tierstall			
Säuglingsalter(<2 J.)	35 (22,4)	37 (22,4)	0,66
Kindergartenalter (3-6 J.)	19 (12,2)	16 (9,7)	
Schulalter (>6 J.)	13 (8,3)	20 (12,1)	
nie	89 (57,1)	92 (55,8)	
Konsum unabgekochter Milch			
im 1. LJ	19 (12,2)	27 (16,4)	0,02
im 6. LJ	82 (52,9)	89 (53,9)	0,54
heute	5 (3,2)	15 (9,1)	0,03
nie	26 (16,8)	34 (20,6)	0,22

4.5 Multiple logistische Regressionsmodelle

Es wurden mit Hilfe der multiplen logistischen Regression Modelle für *Toxoplasma gondii*-, *Helicobacter pylori*-Seropositivität, Atopie und IgG4 erstellt. Die Modelle wurden für potenzielle Confounder adjustiert wie ausgewählt.

4.5.1 Infektionsmarker

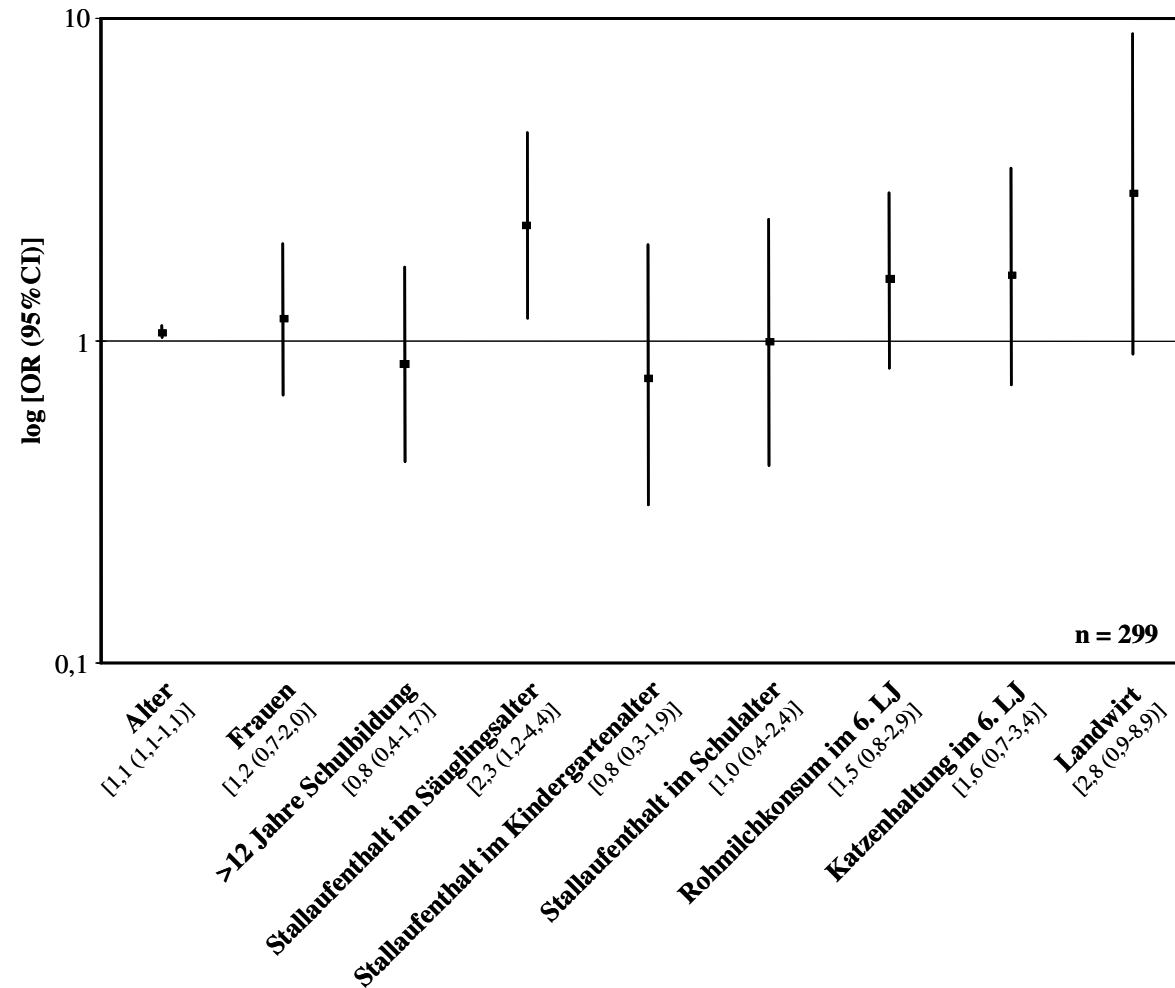
4.5.1.1 *Toxoplasma gondii*

Als wichtigste Einflussfaktoren auf die Infektion mit *Toxoplasma gondii* erwiesen sich, wie auch im bivariaten Modell, landwirtschaftlich assoziierte Faktoren (Abbildung 5). Die Seroprävalenz von *T. gondii* unterschied sich nicht zwischen Männern und Frauen. Als signifikanter Einflussfaktor erwies sich der Stallaufenthalt im Säuglingsalter [OR (95%CI): 2,3 (1,2-4,4)]. Ein grenzwertig signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen dem Beruf des Landwirtes und der Bildung von Antikörpern gegen *T. gondii* [2,8 (0,9-8,9)]. Tendenzielle Assoziationen bestanden zwischen Rohmilchkonsum bzw. Katzenhaltung im Einschulungsalter und der Prävalenz für *T. gondii*, diese waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Mit zunehmendem Alter stieg auch im multivariaten Modell die Prävalenz von Antikörpern gegen *T. gondii*.

Stallaufenthalt in einem anderen Zeitraum als im Säuglingsalter, Haustierhaltung und Schulbildung hatten im multivariaten Modell keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der *T. gondii*-Seroprävalenz.

Abbildung 2: Endmodell der logistischen Regression für *Toxoplasma gondii*-Antikörper unter Einbezug von Alter, Geschlecht, Schulbildung, Stallaufenthalt, Rohmilchkonsum, Katzenhaltung und Beruf des Landwirts

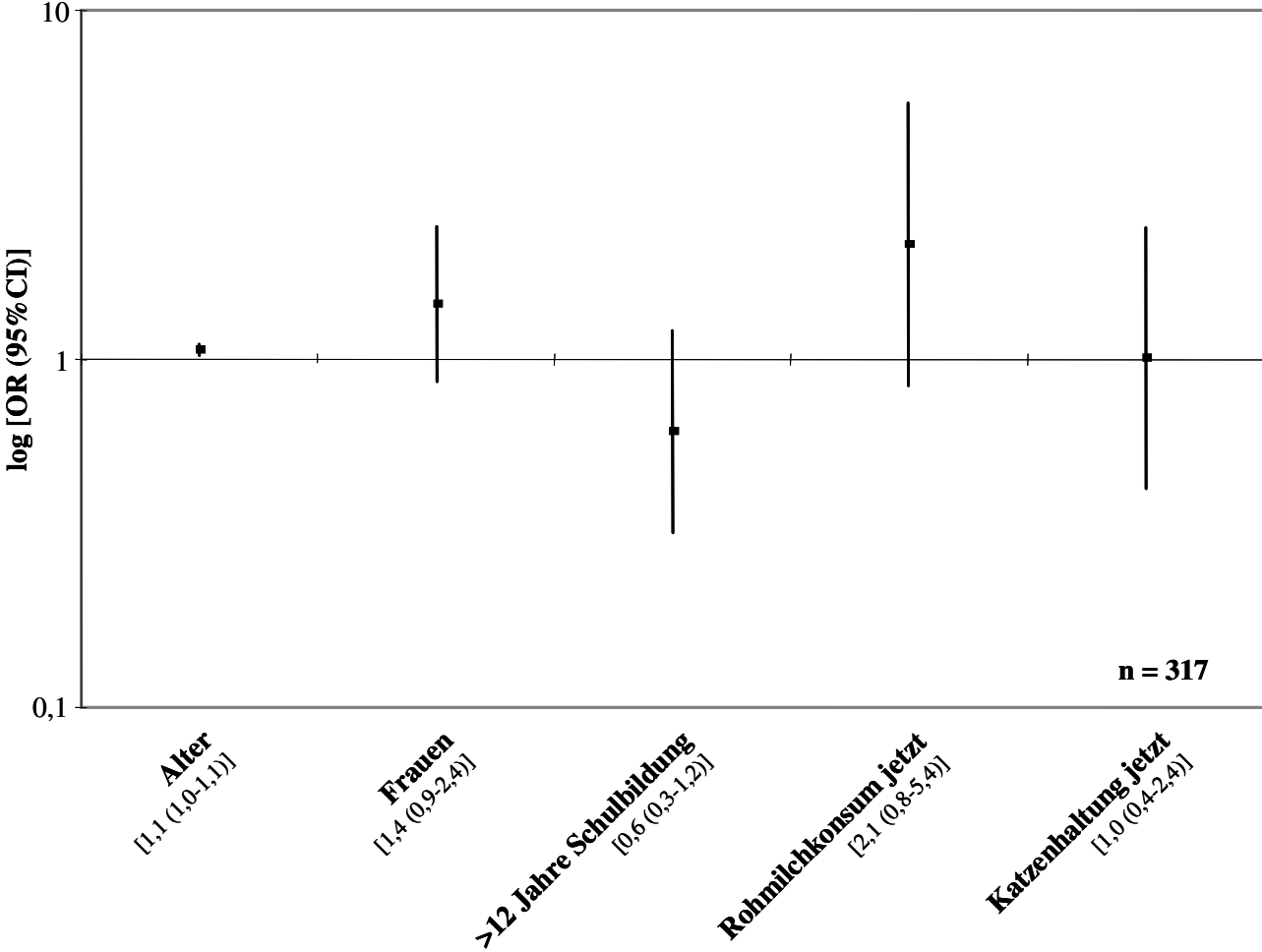


Verwendete Abkürzungen: LJ = Lebensjahr; OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall

4.5.1.2 Helicobacter pylori

Die Regressionsmodelle für Helicobacter pylori sind in Abbildung 3 dargestellt. Die OR für H. pylori-Antikörper stieg signifikant mit zunehmendem Alter an [OR (95%CI): 1,1 (1,0-1,1)]. Der Konsum unabgekochter Rohmilch, weibliches Geschlecht und ein höheres Schulbildungsniveau waren deutlich mit einer Antikörperbildung gegen H. pylori assoziiert, jedoch nicht in statistisch signifikantem Maße. Katzenhaltung zum Untersuchungszeitpunkt stand im multiplen Modell nicht in Zusammenhang mit der Bildung von Antikörpern gegen H. pylori.

Abbildung 3: Endmodell der logistischen Regression für Helicobacter pylori-Antikörper unter Einbezug von Alter, Geschlecht, Schulbildung, Rohmilchkonsum und Katzenhaltung



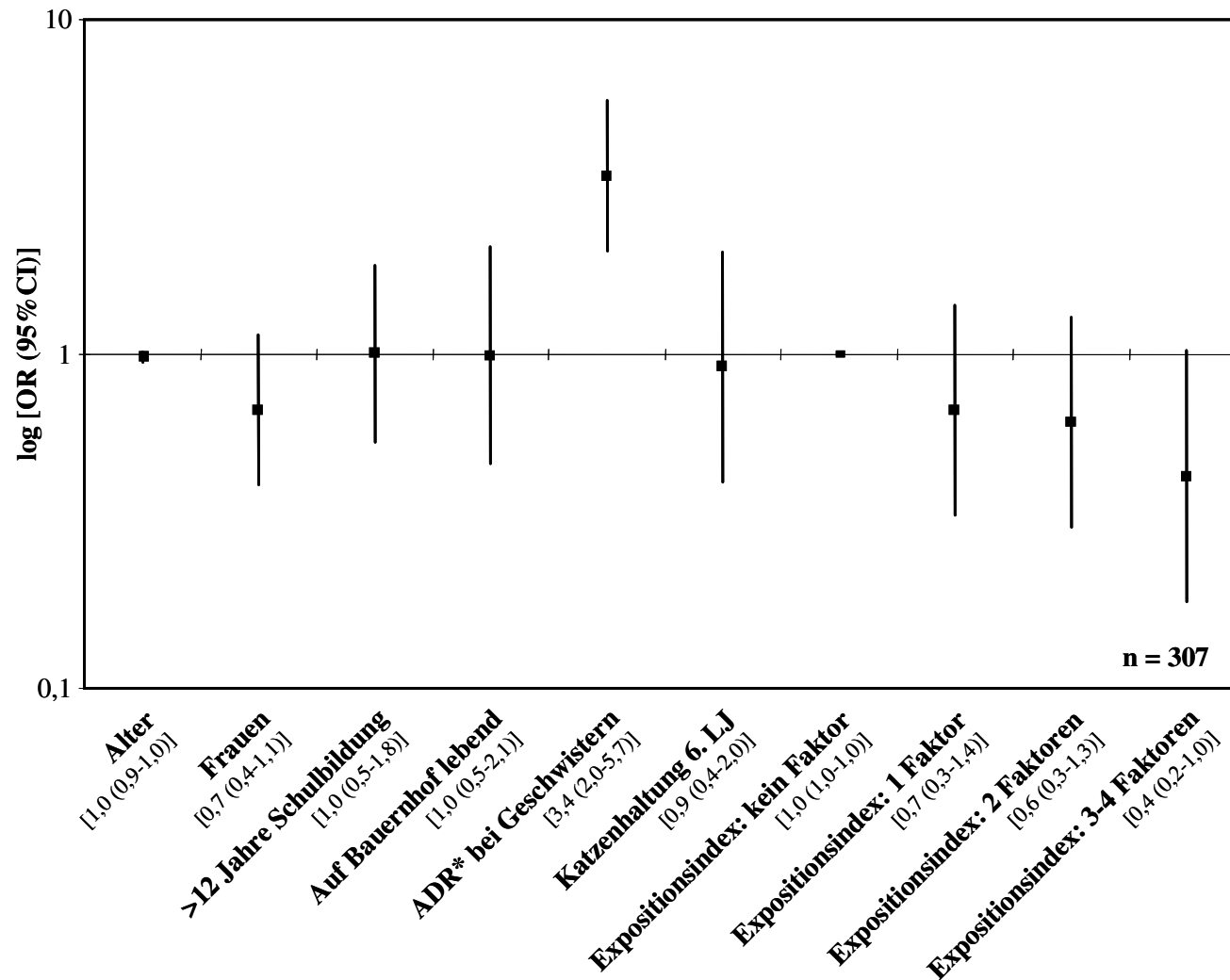
Verwendete Abkürzungen: OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall

4.5.2 Atopie

Als wichtigste Einflussfaktoren für Atopie erwiesen sich die Faktoren des Expositions-Index (Abbildung 4). Je mehr Faktoren des Index zutrafen, desto niedriger sank die Odds Ratio für Atopie im Sinne einer Dosis-Wirkungs-Beziehung.

Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis bei Geschwistern waren statistisch signifikant mit Atopie assoziiert [OR (95%CI): 3,4 (2,0-5,7)].

Abbildung 4: Endmodell der logistischen Regression für Atopie unter Einbezug von Alter, Geschlecht, Schulbildung, Wohnort, allergischen Erkrankungen in der Familie, Katzenhaltung und Faktoren des Expositionsindex



Verwendete Abkürzungen: LJ = Lebensjahr; OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall; ADR = Asthma, atopische Dermatitis und/oder allergische Rhinitis

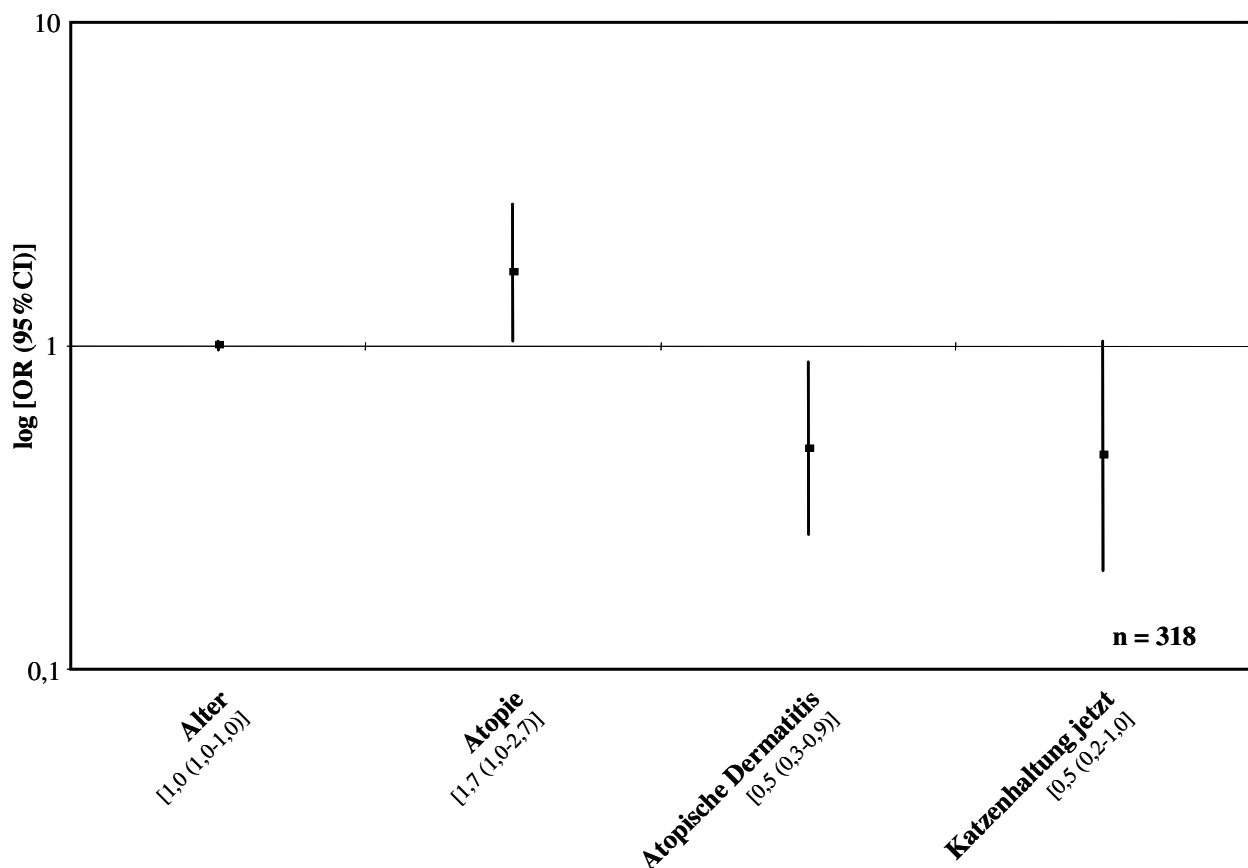
4.5.3 IgG4

Die Endmodelle für IgG4 wurden sowohl für alle Probanden gemeinsam als auch für Männer und Frauen stratifiziert berechnet. Dies erschien sinnvoll, da sich deutliche Geschlechtsunterschiede in bezug auf diese Immunglobulin-Subklasse zeigten (siehe Abbildung 5, 6 und 7).

4.5.3.1 IgG4-Endmodell für alle Probanden

Während Atopie für alle Probanden gemeinsam signifikant mit hohen IgG4-Werten assoziiert war [OR (95%CI): 1,7 (1,0-2,7)], bestand ein inverses Verhältnis zwischen atopischer Dermatitis und hohem IgG4-Titer [0,5 (0,3-0,9)]. Katzenhaltung zum Zeitpunkt der Befragung hing statistisch grenzwertig invers mit dem IgG4-Titer zusammen (Abbildung 5).

Abbildung 1: Endmodell der logistischen Regression für hohes IgG4 für alle Probanden
gemeinsam unter Einbezug von Alter, Atopie, atopischer Dermatitis und Katzenhaltung



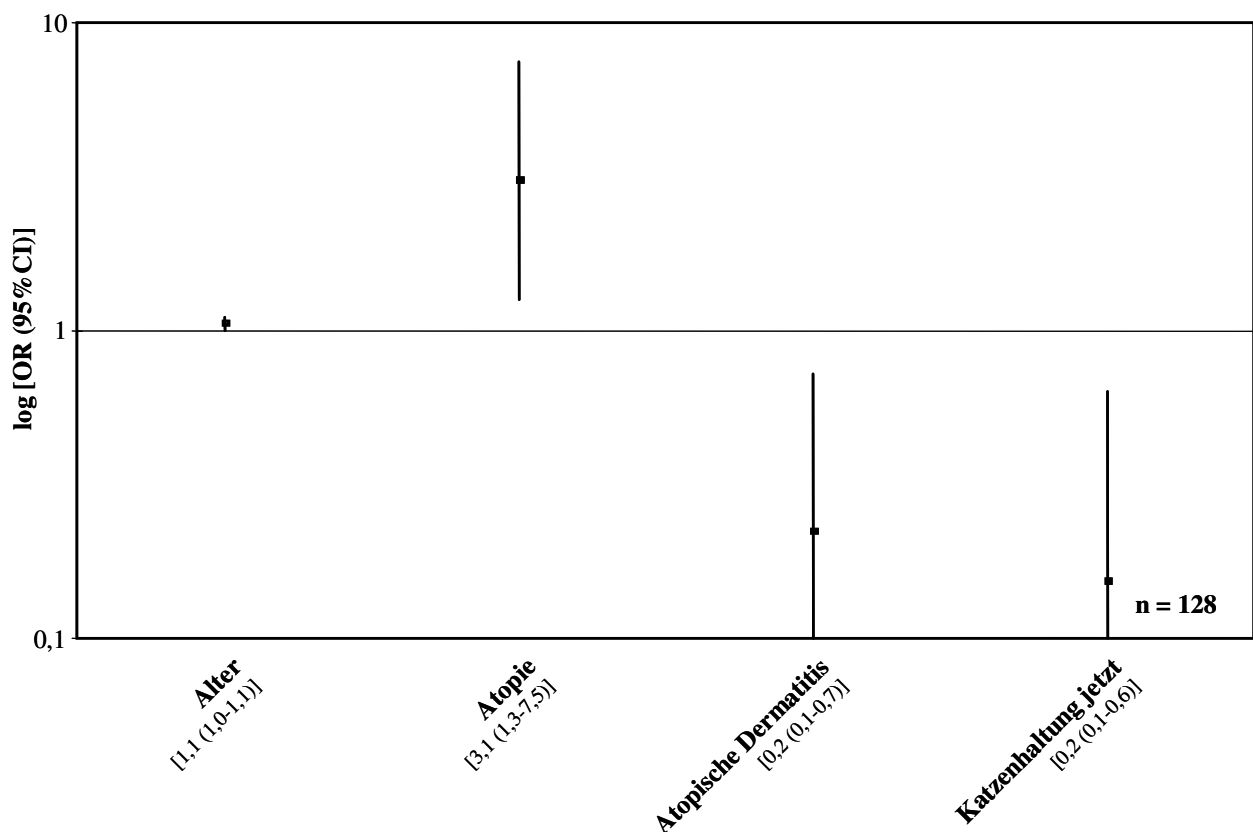
Verwendete Abkürzungen: OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall

4.5.3.2 IgG4-Endmodell für männliche Probanden

Das Endmodell für IgG4 für die männlichen Studienteilnehmer (Abbildung 6) zeigt Parallelen zum Endmodell für alle Probanden gemeinsam. Jedoch waren bei dem Modell für Männer die einzelnen Effekte stärker ausgeprägt.

Bei Männern fand sich ein positiver Zusammenhang zwischen Lebensalters und einem hohen IgG4-Titer. Es fand sich des weiteren ein positiver Zusammenhang zwischen atopischer Disposition und IgG4-Titern [OR (95%CI): 3,1 (1,3-7,5)]. Zwischen atopischer Dermatitis und dem ermittelten Titer von IgG4 bestand dagegen im multiplen Modell ein inverses Verhältnis [0,2 (0,1-0,7)]. Die Haltung einer Katze in der Wohnung zum Zeitpunkt der Untersuchung war bei den männlichen Teilnehmern ebenfalls invers mit einem hohem IgG4-Titer assoziiert [0,2 (0,1-0,6)].

Abbildung 6: Endmodell der logistischen Regression für hohes IgG4 für die männlichen Studienteilnehmer unter Einbezug von Alter, Atopie, atopischer Dermatitis und Katzenhaltung

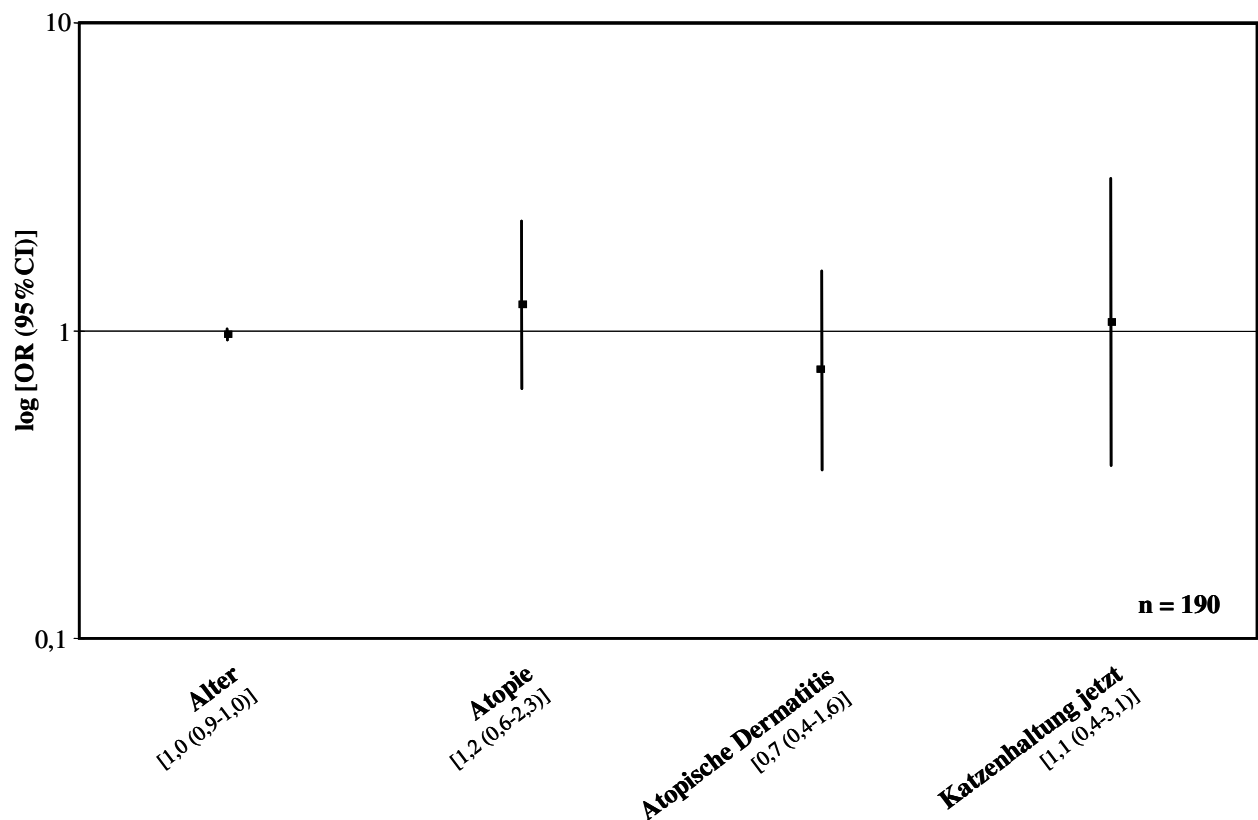


Verwendete Abkürzungen: OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall

4.5.3.3 IgG4-Endmodell für weibliche Probanden

Im Gegensatz zum entsprechenden Endmodell für Männer, zeigten sich bei Berechnung des Endmodells für IgG4 für Studienteilnehmerinnen keinerlei statistisch signifikante Zusammenhänge (Abbildung 7).

Abbildung 7: Endmodell der logistischen Regression für hohes IgG4 für die Studienteilnehmerinnen unter Einbezug von Alter, Atopie, atopischer Dermatitis und Katzenhaltung



Verwendete Abkürzungen: OR = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall

5 Diskussion

Das Ziel dieser Fall-Kontroll-Studie war, zu untersuchen, ob sich die verminderte Allergieprävalenz bei Personen, die regelmäßigen Bauernhofkontakt haben, u.a. durch orofäkale Infektionen erklären lässt. Dabei wurden insbesondere Marker für Infektionskrankheiten untersucht, die in landwirtschaftlich dominierten, ländlichen Regionen Deutschlands häufig auftreten.

Es ergaben sich für das Untersuchungskollektiv Prävalenzen positiver Serologiebefunde für *Helicobacter pylori* und *Toxoplasma gondii* von jeweils 30%. Mit zunehmendem Alter stieg die Seroprävalenz beider Infektionen statistisch signifikant an.

Regelmäßiger Aufenthalt im Tierstall vor dem dritten Lebensjahr hatte den größten Einfluss auf die Seroprävalenz von *T. gondii*.

Es fanden sich außer dem Alter keine statistisch signifikanten Einflussfaktoren für die Infektion mit *H. pylori*. Tendenziell waren Rohmilchkonsum, niedriger sozioökonomischer Status und weibliches Geschlecht mit einer erhöhten *H. pylori* Prävalenz assoziiert.

Stallkontakt in der Kindheit, Rohmilchkonsum in der Kindheit und Infektionen mit *T. gondii* und *H. pylori* waren unabhängig voneinander invers mit der Atopieprävalenz korreliert.

Hinsichtlich des IgG4 fanden sich große Unterschiede zwischen den Ergebnissen für Männer und Frauen. Bei Männern fand sich ein Zusammenhang zwischen Lebensalters und einem hohen IgG4-Titer. In der gleichen Gruppe fand sich eine signifikante positive Assoziation mit Atopie und dem IgG4-Titer. Atopische Dermatitis und Katzenhaltung waren invers mit IgG4 assoziiert. Bei den Frauen zeigten sich hingegen keine statistisch signifikanten Einflussfaktoren für IgG4.

5.1 Diskussion der Methoden

Für die Durchführung der vorliegenden Studie wurde ein Fall-Kontroll-Design gewählt. Die Vorteile dieser Methode liegen in ihrer Praktikabilität bei vergleichsweise geringem Aufwand und relativ niedrigen Kosten. Weitere Vorteile sind, dass gleichzeitig mehrere verschiedene Faktoren ohne weiteren Aufwand einbezogen werden können. Diese Art des Studiendesigns eignet sich besonders für Untersuchungen von weniger häufigen Krankheiten oder Symptomen (90).

Ein Nachteil liegt in der begrenzten Zuverlässigkeit anamnestischer Angaben. In diesem Zusammenhang muss eine Verzerrung der Erinnerung (recall bias) in Betracht gezogen werden. Ursache dieser ist, dass Fälle eventuell genauer über ihre Exposition berichten können als Kontrollen. Ebenfalls von Nachteil ist, dass es sich bei den von uns ermittelten Prävalenzen um Lebenszeitprävalenzen handelt, da der Zeitpunkt der Infektion nicht bekannt ist (90).

Der verwendete ausführliche Fragebogen wurde vor Durchführung der vorliegenden Studie in einer Pilotstudie mittels eines Test-Retest-Verfahrens (Vergleich von Erst- und Zweitbefragung) auf Akzeptanz und Reliabilität getestet und für geeignet befunden. Durch die Überarbeitung von noch missverständlichen Fragen wurde der Fragebogen als Messinstrument für die Hauptstudie optimiert. Nicht zufriedenstellende Fragen wurden in den endgültigen Fragebogen nicht aufgenommen. Somit kann die Reliabilität des Fragebogens als hoch angesehen werden (91).

Die Fragebogen-Rücklaufquote von 69% entspricht der anderer Studien, die in Norddeutschland durchgeführt wurden und ist typisch für bevölkerungsbezogene Stichproben (42). Bei der telefonischen Nacherhebung konnten alle Probanden befragt werden.

In der vorliegenden Studie wurde der Antikörperstatus für *T. gondii* und *H. pylori* serologisch bestimmt. In Bezug auf *H. pylori* existieren alternativ zu dem serologischen Verfahren auch andere Verfahren. Zu diesen zählen der C^{13} -Atemtest und der Stuhl-Antigentest. Ein invasives Verfahren stellt der Urease-Schnelltest dar, der stets an eine Gastroskopie gebunden ist. Vorteil des Stuhlantigentests und des Urease-Schnelltests ist die Möglichkeit, eine floride Infektion von einer abgeheilten Infektion sicher unterscheiden zu können. Ein Nachteil des Urease-Schnelltests ist die Durchführung einer Gastroskopie, die im Rahmen dieser Studie nicht möglich war. Daher schien das serologische Verfahren am besten geeignet: Probanden, die in der Vergangenheit eine Infektion mit *H. pylori* durchgemacht hatten, die aber aufgrund

einer antibiotischen Therapie frei von Erregern waren, konnten aufgrund der weiterhin existierenden Antikörper identifiziert werden (92). Nicht unterschieden werden konnten Probanden, die eine floride Infektion durchgemacht hatten von Teilnehmern, bei denen lediglich eine positive Immunreaktion nach Kontakt mit *H. pylori* erfolgt war. Die Suszeptibilität eines Organismus gegenüber einem Infektionserreger ist von vielen Faktoren abhängig, eine wesentliche Rolle spielt die Immunkompetenz des Wirtes. Andere wesentliche Faktoren sind die Virulenz und die inkorporierte Menge des Erregers. Es ist bekannt, dass im Falle von *H. pylori* die Erregerdosis in direktem Zusammenhang mit der Höhe der Seroprävalenz steht (93). Bei infektionsassoziierten Fragen wurde daher stets nach Regelmäßigkeit der Exposition gefragt.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Infektionsmarker

Die vorliegende Studie ist die erste, die die Prävalenz von *Toxoplasma gondii* und *Helicobacter pylori* bevölkerungsbezogen in einer ländlichen Umgebung Deutschlands untersuchte.

5.2.1.1 *Toxoplasma gondii*

5.2.1.1.1 Prävalenz von T. gondii

Bei etwa einem Drittel der untersuchten jungen Erwachsenen aus diesem ländlichen Teil Niedersachsens konnten Antikörper gegen *Toxoplasma gondii* nachgewiesen werden.

Zur Prävalenz von *T. gondii*-Infektionen gibt es weltweit kaum Studien, in denen Männer miteinbezogen wurden (49;94;95). Toxoplasmose-Titer werden in der Regel nur bei Frauen im Rahmen einer Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung bestimmt. Experten schätzen basierend auf diesen Daten aktuell weltweit eine Durchseuchung von etwa 30% (96). Dies konnte in dieser Studie für die Untersuchungsregion bestätigt werden.

Mit zunehmendem Alter stieg die Prävalenz von *T. gondii* in unserer Population signifikant an. Dieses Ergebnis könnte Resultat eines Kohorten-Effekts sein, es ist aber auch möglich, dass es sich um einen echten Alters-Effekt handelt. Mit zunehmendem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit, infiziert zu sein, da eine Infektion bei der Exposition gegenüber dem Erreger jederzeit erfolgen kann.

Unsere Untersuchung gibt Hinweise darauf, dass Landwirtschaft in Zusammenhang mit Antikörpern gegen *T. gondii* steht. Unseres Wissens gibt es bisher weltweit keine Studie, die Zusammenhänge zwischen landwirtschaftlichen Faktoren und der Infektionen mit *T. gondii* untersuchte.

In einigen Studien wurden in Deutschland in ländlichen Regionen für Frauen höhere Durchseuchungsraten von *T. gondii* beschrieben als in Städten (62;97). Eine Durchseuchungsstudie zu *T. gondii* in Mecklenburg-Vorpommern fand auf dem Land eine *T. gondii*-Seroprävalenz von 64% (62). Auch in Osteuropa besteht in ländlichen Gegenden eine erhöhte Seroprävalenz für *T. gondii* (65). In Skandinavien wurde dieser Unterschied zwischen Stadt und Land dagegen nicht beschrieben (95;98).

5.2.1.1.2 Landwirtschaftliche Faktoren

Insbesondere diejenigen Probanden, die sich in der frühen Kindheit im Stall aufgehalten haben, hatten signifikant häufiger Antikörper gegen *T. gondii* gebildet als der Rest der Studienpopulation. Dieser signifikante Zusammenhang galt insbesondere für Teilnehmer, die sich im Säuglingsalter im Tierstall aufhielten. Es ist anzunehmen, dass Kinder, die sich in diesem Alter im Stall aufhalten, auf dem Boden krabbeln und Dinge in den Mund stecken, die sie dort finden. Auf diese Art und Weise könnten orofäkale Erreger wie *T. gondii* in den Verdauungstrakt der Kinder gelangen und die Bildung von Antikörpern auslösen. Die Infektion mit *T. gondii* erfolgt generell in der Regel in Kindheit. Die Anfälligkeit von Kindern gegenüber *T. gondii* erklärt man sich durch deren niedrigere Konzentration an proteolytischen Enzymen im Verdauungstrakt (63).

Probanden, die den Beruf des Landwirtes ausübten, hatten ebenfalls häufiger Antikörper gegen *T. gondii* gebildet als Studienteilnehmer in anderen Berufen. Auch andere Studien fanden erhöhte Prävalenzen von *T. gondii* in Berufsgruppen, die gegenüber Tieren exponiert sind (42;65). Dies trifft insbesondere auf Arbeiter zu, die Kontakt zu Tieren oder beruflichen Umgang mit Tierprodukten haben wie beispielsweise Waldarbeiter, Schlachter und Landwirte (65). Die genaue Ursache dieser erhöhten Prävalenz ist ungewiss. Ob eine horizontale Übertragung zwischen unterschiedlichen Spezies eine ursächliche Rolle spielen könnte, ist bisher nicht eindeutig geklärt worden. Die Aussagekraft unserer Ergebnisse in diesem Zusammenhang ist jedoch eingeschränkt, da die Zahl an Landwirten niedrig war (n=16).

5.2.1.1.3 Ernährungsgewohnheiten

Rohmilchkonsum im Säuglings- und Einschulungsalter war in unserer Population signifikant mit positiven *T. gondii*-Titern assoziiert. Es wurde in einer Studie festgestellt, dass der Konsum von unpasteurisierter Ziegenmilch zur akuten Infektion mit *T. gondii* führen kann (63). Da Tachyzoiten von *T. gondii* auch in Kuhmilch nachgewiesen wurden, ist bei häufigem Rohmilchkonsum eine Infektion denkbar (63).

Alle Familien in unserer Studie, die in der Landwirtschaft tätig waren, hatten Viehproduktion, 92% von ihnen bauten auch Gemüse an. Daraus könnte man schließen, dass Kinder, die sich in ihrer frühen Kindheit regelmäßig in Tierställen aufhielten, auch Zugang zu Agrarprodukten hatten und möglicherweise ungewaschene kontaminierte Feldfrüchte konsumierten. Katzen, als Quelle von Oozysten, halten sich sowohl in Tierställen, als auch auf Anbauflächen auf. In unserer Studie stand Katzenhaltung allein in keinem signifikanten Zusammenhang mit der Infektion mit *T. gondii*. Es kann daher anhand der Ergebnisse nicht geklärt werden, ob die Tierställe die Hauptinfektionsquelle für *T. gondii* sind, oder ob die beobachteten Ergebnisse durch den Konsum ungewaschener Feldfrüchte verursacht werden.

5.2.1.2 Helicobacter pylori

5.2.1.2.1 Prävalenz von *H. pylori*-Antikörpern

Knapp ein Drittel (31%) der Seren der untersuchten Studienpopulation aus dieser Region Niedersachsens war positiv für *Helicobacter pylori*.

Obwohl ein großer Teil der Infektionen bereits in der Kindheit erfolgt, stieg mit zunehmendem Alter die Prävalenz der *Helicobacter*-Infektion signifikant an. Analog zur Infektion mit *T. gondii* ist die Zunahme der Prävalenz erklärbar durch einen möglichen Kohorten-Effekt, es ist aber ebenso möglich, dass es sich um einen echten Alterseffekt handelt. Eine Infektion mit *Helicobacter pylori* wird, sofern sie aufgrund von Beschwerden diagnostiziert wird, in der Regel erfolgreich antibiotisch therapiert. Wird keine Eradikation durchgeführt, persistiert der Erreger unbegrenzt lange in der intestinalen Schleimhaut (67). Antikörper gegen *H. pylori* können auch nach einer Eradikation aufgrund des immunologischen Gedächtnisses serologisch viele Jahre nachgewiesen werden (99).

5.2.1.2.2 Ernährungsgewohnheiten

Unsere Ergebnisse zeigten eine signifikante Assoziation zwischen Rohmilchkonsum im Erwachsenenalter und der Infektion mit *Helicobacter pylori*. Es gibt verschiedene

Übertragungswege für *Helicobacter pylori*. Da *H. pylori* in unpasteurisierter Milch nachgewiesen wurde (69;70), muss auch dieser Infektionsweg in Betracht gezogen werden. Die Anzahl der Studienteilnehmer, die zum aktuellen Zeitpunkt Rohmilch konsumierten, war jedoch nur gering (n=20). Die meisten Probanden, die angaben, jemals Rohmilch konsumiert zu haben, hatten dies in ihrer Kindheit oder Jugend getan. Um einen statistisch deutlicheren Zusammenhang zwischen Rohmilchkonsum und der Infektion mit *H. pylori* herzustellen, wäre eine geringere Zeitspanne zwischen Konsum und Untersuchung notwendig.

Es muss zusätzlich in Erwägung gezogen werden, dass Probanden, die Rohmilch konsumiert hatten, sich darüber hinaus bezüglich anderer Lebens- und Ernährungsgewohnheiten vom Rest der Population unterscheiden könnten (100).

5.2.2 Atopie

5.2.2.1.1 Prävalenz allergischer Erkrankungen

Einige Studien haben in den vergangenen Jahren Zusammenhänge zwischen Bauernhofkontakt und Allergien untersucht. In diesen Studien zeigte sich regelhaft eine geringere Prävalenz allergischer Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen, die sich auf Bauernhöfen aufhielten (17-21;39;43;101-103). Ein entsprechender allergieprotektiver Effekt bei Erwachsenen durch landwirtschaftliche Exposition wurde bisher kontrovers diskutiert. Auswirkungen auf das Immunsystem des Erwachsenen sind in der Vergangenheit jedoch selten untersucht worden (42;103;104).

Die Allergieprävalenz von Landwirten war in anderen Studien gegenüber der ländlichen Bevölkerung vermindert (103). Auch in dieser Studie waren in der Gruppe der Landwirte allergische Erkrankungen vergleichsweise selten. Es muss jedoch beachtet werden, dass Landwirte im Vergleich zur durchschnittlichen Bevölkerung seltener über Atemwegssymptomen klagen (42). Aus diesem Grund wurden zur Bestimmung des Atopiestatus spezifisches IgE für ubiquitäre und landwirtschaftliche Allergene als objektiver Parameter herangezogen und nicht Symptome der allergischen Rhinitis.

Allergische Symptome der Probanden standen in deutlichem Zusammenhang mit atopischen Erkrankungen in der Familie. Allergiker hatten insbesondere signifikant häufiger Geschwister mit atopischen Erkrankungen. Diese Zusammenhänge zeugen einerseits von einer genetischen Disposition unter Geschwistern und lassen andererseits Schlüsse auf mögliche gemeinsame Risikofaktoren für allergische Sensibilisierung in der Kindheit zu.

Auch das Geschlecht scheint Einfluss auf die Allergiegenese zu haben. In unserer Studie waren Männer häufiger von Allergien betroffen als Frauen. Dieser Zusammenhang widerspricht den Ergebnissen anderer Studien an Erwachsenen, die ergaben, dass Frauen häufiger Atopiker sind als Männer (103). Es ist jedoch bis heute nicht eindeutig festgestellt worden, wie der Geschlechtsunterschied zustande kommt. Es wird angenommen, dass hormonelle Ursachen zugrunde liegen (105).

5.2.2.1.2 Ernährungsgewohnheiten

Bestimmte Formen der Ernährung scheinen insbesondere im Kindesalter für die Entwicklung einer allergischen Disposition von Bedeutung zu sein. Nicht-Atopiker hatten häufiger in der Kindheit, besonders im 6. Lebensjahr, Rohmilch konsumiert als Atopiker. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit vorangegangenen Studien (17). Dieser Zusammenhang unterstützt die Hypothese, dass täglicher Konsum von naturbelassenen Lebensmitteln, die weder antimikrobiell noch hygienisch aufbereitet sind, vor atopischen Erkrankungen schützen kann (51;102). Es gibt verschiedene Ansätze, den Effekt traditioneller Ernährungsgewohnheiten zu erklären. Es ist denkbar, dass die regelmäßige orale Aufnahme von Mikroben über Nahrungsmittel zu einer adäquaten Stimulation des mukosaassoziierten lymphatischen Gewebes führt. Ebenfalls möglich ist, dass der intestinale Kontakt zu den Erregern die Kolonisation mit der physiologischen Darmflora unterstützt (44).

5.2.2.1.3 Stallkontakt

Regelmäßiger Stallkontakt in der Kindheit erwies sich als wichtigster protektiver Faktor vor allergischen Erkrankungen. Die Atopiker in unserer Studienpopulation hatten in den ersten drei Lebensjahren signifikant seltener auf einem Bauernhof gelebt als die Kontrollgruppe. Besonders diejenigen, die sich vor dem 6. Lebensjahr im Stall aufhielten, zeigten seltener allergische Symptome. Eine mögliche Ursache für diesen Effekt ist ein Selektionseffekt. Dies würde bedeuten, dass Eltern, deren Kinder allergische Erkrankungen entwickelten, vom Bauernhof wegzogen bzw. ihren Kindern nicht mehr erlaubten, sich in Ställen aufzuhalten. Durch Messungen von Endotoxin-Konzentrationen, als Marker der mikrobiellen Exposition, in ländlichen Wohnungen konnte jedoch nachgewiesen werden, dass es Zusammenhänge zwischen der Endotoxin-Exposition unabhängig von Stallkontakt und der verminderten Prävalenz von Allergien gibt (46). Eine früher durchgeführte Studie zeigte, dass insbesondere das erste Lebensjahr bedeutsam für den „Stall-Effekt“ ist (43). Der genaue Mechanismus dieses Effekts ist jedoch nicht bekannt. Es ist anzunehmen, dass das unreife Immunsystem im

Kleinkindalter empfänglicher für modifizierende Einflussfaktoren ist (102). Andererseits muss insbesondere bei Kindern im Säuglings- und Kindergartenalter, die sich im Stall aufhalten, auch die orale Aufnahme von Mikroben in Betracht gezogen werden. Ausgehend von der Annahme einer oralen Aufnahme, beispielsweise beim Umherkrabbeln oder Spielen, ist eine häufigere bzw. stärkere Stimulierung des Immunsystems im Vergleich zu älteren Kindern und Erwachsenen anzunehmen (44). Der Zusammenhang zwischen Stallkontakt und Allergieprävalenz konnte durch keinen anderen Faktor, den wir in Betracht zogen, in seiner Aussage geschwächt werden. Nachdem das Modell für frühkindlichen Stallkontakt adjustiert wurde, zeigte es sich, dass die Odds Ratio für Atopie durch weitere Faktoren schrittweise gesenkt werden konnte. Bei diesen Faktoren handelte es sich neben dem Stallkontakt um Antikörper gegen *T. gondii*, *H. pylori* und Rohmilchkonsum im 6. Lebensjahr. Es ist daher davon auszugehen, dass diese Faktoren unabhängig voneinander auf die Allergieentwicklung wirken. Einzeln bestand, außer für Stallkontakt, zwischen diesen Faktoren und Atopie kein statistisch signifikanter inverser Zusammenhang. In der Kombination konnte die Odds Ratio für Atopie jedoch bis auf 0,4 gesenkt werden. Dieser Zusammenhang gibt Hinweise darauf, dass der „Bauernhof-Effekt“ nicht durch einen einzigen Einflussfaktor erklärt werden kann, sondern ein Zusammenspiel vieler Faktoren ist.

5.2.3 IgG4

Unsere Untersuchungen zeigen große Unterschiede zwischen den Ergebnissen von Männern und Frauen für IgG4. Für Frauen fand sich kein statistisch signifikanter Einflussfaktor auf die Höhe des IgG4. Atopie, atopische Dermatitis und Katzenhaltung standen dagegen in signifikantem Zusammenhang mit dem IgG4-Spiegel bei Männern. Aus der Literatur gehen derartige Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezüglich des IgG4 nicht hervor.

Zudem zeigte sich bei den Männern tendenziell ein Anstieg der Prävalenz eines erhöhten Spiegels von IgG4 mit zunehmendem Alter, während dies in der Gruppe der Frauen mit dem Alter tendenziell abnahm. Bei Gesunden ist ein Anstieg der Konzentration von der Geburt bis zum 15. Lebensjahr beschrieben, danach fällt die Konzentration von IgG4 stetig ab. Geschlechtsunterschiede wurden hierbei bislang nicht untersucht (75). Es muss jedoch bedacht werden, dass sich unsere Studienpopulation stark von der durchschnittlichen deutschen Bevölkerung hinsichtlich des Lebensraums unterscheidet. Des Weiteren ist es möglich, dass in dieser ländlich geprägten Region Niedersachsens noch größere Unterschiede im Lebensstil zwischen Männern und Frauen bestehen als im städtischen Umfeld.

In Studien an Kindern wurde eine allergieprotektive Synthese von IgG4, ausgelöst durch Exposition gegenüber Katzenantigenen, beschrieben. Ersten Berichten aus Skandinavien zufolge litten Kinder aus Familien, die eine Katze hielten, seltener an allergischem Asthma (106;107). Diese Beobachtung ließ sich in vielen Studien durch objektive Tests an atopischen und nicht-atopischen Kindern bestätigen (10;86;108). Es zeigte sich, dass diese Kinder Antikörper der Klasse IgG gegen Fel d 1 gebildet hatten. Es wurde postuliert, dass diese sie vor der Entwicklung von weiteren Allergien schützten. Genauere Untersuchungen zeigten, dass es sich bei diesen Antikörpern hauptsächlich um die Subklasse IgG4 handelte. Man erklärte sich diese veränderte Reaktion des Immunsystems entweder durch die Exposition gegenüber hohen Konzentrationen oder durch langfristige Exposition gegenüber Allergenen (88;89). Inzwischen haben einige Studien diesen Zusammenhang untersucht, die meisten jedoch an Kindern (86;109;110).

Die vorliegende Studie gibt keinen Hinweis darauf, dass ein derartiger protektiver Zusammenhang zwischen Allergenexposition und IgG4-Bildung bei Erwachsenen besteht. In den Untersuchungen zeigte sich insbesondere bei den männlichen Studienteilnehmern ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Atopie und IgG4-Spiegeln, jedoch war dieser nicht inverser Natur. Eine Verschiebung der Antikörperbildung zulasten IgE und zugunsten des IgG4 konnte daher nicht nachgewiesen werden.

Es muss jedoch bedacht werden, dass es sich bei der Studienpopulation der vorliegenden Studie um Erwachsene handelt, deren Immunsystem andersartig auf Allergenexposition reagiert als das sich entwickelnde Immunsystem von Kindern. Auch sollte berücksichtigt werden, dass auch eine Vielzahl respiratorischer Allergene an der Bildung von IgE und IgG4 beteiligt sind, die möglicherweise das Bild der Immunreaktion durch orofäkale Infektionen verändern. Es ist bekannt, dass respiratorische Allergene zu einem Anstieg von IgG-Subklassen mit zunehmendem Alter führen. Um genauere Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen orofäkalen Antigenen und IgG4 zu gewinnen, sind jedoch Studien an größeren Kollektiven, die auch jüngere Probanden einschließen, notwendig.

5.3 Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie geben Hinweis darauf, dass die Prävalenz von Allergien bei Personen mit Bauernhof-Kontakt auch durch orofäkale Infektionen mit *T. gondii* und *H. pylori* zusätzlich vermindert wird. Die Identifikation von unabhängigen allergieprotektiven Faktoren könnte dazu beitragen, dass in der Zukunft der Entwicklung von Allergien auch bei Kindern, die nicht in landwirtschaftlicher Umgebung aufwachsen, vorgebeugt werden kann.

Bei den ermittelten Seroprävalenzen von *T. gondii* und *H. pylori* handelt es sich um Lebenszeitprävalenzen. Es ist unklar, in welchem Lebensalter sich die Probanden infizierten. Demzufolge ist es nicht möglich, Aussagen über den Zeitraum zwischen Infektion und Allergie-Protektion zu machen. Um genauere Erkenntnisse über diesen zeitlichen Rahmen zu erhalten werden Kohortenstudien benötigt, die diesen Zusammenhang auch an Kindern und Jugendlichen untersuchen.

In unserer Studie zeigten sich große Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezüglich der Einflussfaktoren auf das IgG4. Derartige Unterschiede im Zusammenhang mit IgG4 sind in der Literatur bisher nicht beschrieben worden. Zukünftige Studien mit größeren Fallzahlen müssen klären, ob dieser Zusammenhang auch bei Kindern und in anderen Kohorten reproduzierbar ist.

6 Zusammenfassung

Die Prävalenz allergischer Erkrankungen hat in den vergangenen Jahren weltweit zugenommen. Studien haben gezeigt, dass Kinder, die auf einem Bauernhof aufwachsen, seltener an Allergien leiden als Kinder ohne Stallkontakt. Ebenfalls als allergieprotektiv haben sich in der Vergangenheit orofäkale Infektionen und die körpereigene Bildung des IgG4 erwiesen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob eine erhöhte Prävalenz orofäkaler Infektionen und ein damit verbundener Anstieg des IgG4-Titers ursächlich sein könnte für die verminderte Prävalenz allergischer Erkrankungen bei Personen mit Bauernhofkontakt.

Die Studie wurde eingebettet in die Niedersächsische Lungenstudie NiLS und als Fall-Kontroll-Studie (n=321) angelegt. Probanden der Studie waren 18-44-jährigen Bewohner einer Region in Niedersachsen, die landwirtschaftlich besonders geprägt ist. Die Teilnehmer der Studie wurden gebeten, einen Fragebogen auszufüllen. Zusätzlich wurde eine Zufallsstichprobe zu einer körperlichen Untersuchung und Blutentnahme eingeladen. Aus den Blutproben der Teilnehmer der eingebetteten Fall-Kontroll-Studie wurden spezifisches IgE gegen ubiquitäre und landwirtschaftliche Allergene, IgG-Antikörper gegen *T. gondii* und *H. pylori* sowie IgG4 bestimmt. In der vorliegenden Studie wurden Probanden mit spezifischen IgE im Serum als Fälle, solche mit niedrigen Werten als Kontrollen bezeichnet. Spezifische Faktoren wurden darüber hinaus in Telefoninterviews erhoben.

Bei 31% der Probanden wurden Antikörper gegen *T. gondii* festgestellt. Aufenthalt im Stall im Säuglingsalter war der wichtigste Prädiktor für eine Infektion mit *T. gondii*. 31% der Bevölkerung wiesen Antikörper gegen *H. pylori* auf. Mit zunehmendem Alter stieg die Seroprävalenz signifikant an, als stärkster Risikofaktor erwies sich Rohmilchkonsum. Es fanden sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen orofäkalen Infektionen und IgG4. Darüber hinaus zeigte sich, dass orofäkale Infektionen, regelmäßiger Stallkontakt und Rohmilchkonsum vor dem 6. Lebensjahr unabhängig voneinander additiv mit einer verminderten Prävalenz allergischer Erkrankungen assoziiert waren.

In der Zukunft werden prospektive Geburtskohorten benötigt, um die Bedeutung orofäkaler Infektionen für die Entstehung von Allergien genauer zu untersuchen.

7 Literaturverzeichnis

- (1) Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355(21):2226-2235.
- (2) Grize L, Gassner M, Wuthrich B, Bringolf-Isler B, Takken-Sahli K, Sennhauser FH et al. Trends in prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in 5-7-year old Swiss children from 1992 to 2001. *Allergy* 2006; 61(5):556-562.
- (3) Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347(12):911-920.
- (4) Woolcock AJ, Peat JK. Evidence for the increase in asthma worldwide. *Ciba Found Symp* 1997; 206:122-134.
- (5) Upton MN, McConnachie A, McSharry C, Hart CL, Smith GD, Gillis CR et al. Intergenerational 20 year trends in the prevalence of asthma and hay fever in adults: the Midspan family study surveys of parents and offspring. *BMJ* 2000; 321(7253):88-92.
- (6) von Mutius E, Weiland SK, Fritzsche C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998; 351(9106):862-866.
- (7) Nowak D, Heinrich J, Jorres R, Wassmer G, Berger J, Beck E et al. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: west and east Germany. *Eur Respir J* 1996; 9(12):2541-2552.
- (8) Weiland SK, von Mutius E, Hirsch T, Duhme H, Fritzsche C, Werner B et al. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. *Eur Respir J* 1999; 14(4):862-870.
- (9) Busse WW. The relationship between viral infections and onset of allergic diseases and asthma. *Clin Exp Allergy* 1989; 19(1):1-9.
- (10) 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):963-972.
- (11) Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299(6710):1259-1260.
- (12) Schaub B, Lauener R, von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(5):969-977.
- (13) Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000; 55 Suppl 1:S2-10.
- (14) von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 1994; 308(6930):692-695.

- (15) von Mutius E. The influence of birth order on the expression of atopy in families: a gene-environment interaction? *Clin Exp Allergy* 1998; 28(12):1454-1456.
- (16) Von Hertzen LC, Haahtela T. Asthma and atopy - the price of affluence? *Allergy* 2004; 59(2):124-137.
- (17) 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):187-193.
- (18) 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.
- (19) 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):1563-1566.
- (20) 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.
- (21) Gassner-Bachmann M, Wuthrich B. [Farmers' children suffer less from hay fever and asthma]. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125(31-32):924-931.
- (22) 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):817-823.
- (23) Wierenga EA, Snoek M, Jansen HM, Bos JD, van Lier RA, Kapsenberg ML. Human atopen-specific types 1 and 2 T helper cell clones. *J Immunol* 1991; 147(9):2942-2949.
- (24) Yazdanbakhsh M, Rodrigues LC. Allergy and the hygiene hypothesis: the Th1/Th2 counterregulation can not provide an explanation. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113(23-24):899-902.
- (25) Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: regulation of differentiation and role in protection and immunopathology. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 98(4):279-285.
- (26) Holt PG, Sly PD, Bjorksten B. Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8(2):53-58.
- (27) Martinez FD, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999; 354 Suppl 2:SII12-SII15.
- (28) Heinrich J, Bolte G, Holscher B, Douwes J, Lehmann I, Fahlbusch B et al. Allergens and endotoxin on mothers' mattresses and total immunoglobulin E in cord blood of neonates. *Eur Respir J* 2002; 20(3):617-623.

- (29) Eder W, Klimecki W, Yu L, von Mutius E, Riedler J, Braun-Fahrlander C et al. Association between exposure to farming, allergies and genetic variation in CARD4/NOD1. *Allergy* 2006; 61(9):1117-1124.
- (30) van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet* 2000; 356(9243):1723-1727.
- (31) Wills-Karp M, Santeliz J, Karp CL. The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nat Rev Immunol* 2001; 1(1):69-75.
- (32) Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002; 296(5567):490-494.
- (33) Mills KH. Regulatory T cells: friend or foe in immunity to infection? *Nat Rev Immunol* 2004; 4(11):841-855.
- (34) Gad M, Pedersen AE, Kristensen NN, Claesson MH. Demonstration of strong enterobacterial reactivity of CD4+. *Eur J Immunol* 2004; 34(3):695-704.
- (35) Kapsenberg ML. Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. *Nat Rev Immunol* 2003; 3(12):984-993.
- (36) Kalliomaki M, Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3(1):15-20.
- (37) Akdis M, Blaser K, Akdis CA. T regulatory cells in allergy. *Chem Immunol Allergy* 2006; 91:159-173.
- (38) Renz H, Blumer N, Virna S, Sel S, Garn H. The immunological basis of the hygiene hypothesis. *Chem Immunol Allergy* 2006; 91:30-48.
- (39) Klintberg B, Berglund N, Lilja G, Wickman M, Hage-Hamsten M. Fewer allergic respiratory disorders among farmers' children in a closed birth cohort from Sweden. *Eur Respir J* 2001; 17(6):1151-1157.
- (40) Stern DA, Riedler J, Nowak D, Braun-Fahrlander C, Swoboda I, Balic N et al. Exposure to a farming environment has allergen-specific protective effects on TH2-dependent isotype switching in response to common inhalants. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(2):351-358.
- (41) Radon K, Schottky A, Garz S, Koops F, Szadkowski D, Radon K et al. Distribution of dust-mite allergens (Lep d 2, Der p 1, Der f 1, Der 2) in pig-farming environments and sensitization of the respective farmers. *Allergy* 2000; 55(3):219-225.
- (42) Radon K, Danuser B, Iversen M, Jorres R, Monso E, Opravil U et al. Respiratory symptoms in European animal farmers. *Eur Respir J* 2001; 17(4):747-754.
- (43) 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):1129-1133.

- (44) Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000; 320(7232):412-417.
- (45) Schulze A, van Strien R, Ehrenstein V, Schierl R, Kuchenhoff H, Radon K. Ambient endotoxin level in an area with intensive livestock production. *Ann Agric Environ Med* 2006; 13(1):87-91.
- (46) 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):869-877.
- (47) 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):1230-1234.
- (48) Linneberg A, Ostergaard C, Tvede M, Andersen LP, Nielsen NH, Madsen F et al. IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults: the Copenhagen Allergy Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(4):847-853.
- (49) Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, Ferrigno L, Bonini S. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(3):381-387.
- (50) Holt PG. Infections and the development of allergy. *Toxicol Lett* 1996; 86(2-3):205-210.
- (51) Matricardi PM. Infections preventing atopy: facts and new questions. *Allergy* 1997; 52(9):879-882.
- (52) Wold AE. The hygiene hypothesis revised: is the rising frequency of allergy due to changes in the intestinal flora? *Allergy* 1998; 53(46 Suppl):20-25.
- (53) Denkers EY, Gazzinelli RT. Regulation and function of T-cell-mediated immunity during *Toxoplasma gondii* infection. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11(4):569-588.
- (54) Hill D, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8(10):634-640.
- (55) Feigin RD. The future of pediatric infectious diseases: manpower issues. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14(11):1023-1025.
- (56) Bobic B, Jevremovic I, Marinkovic J, Sibalic D, Djurkovic-Djakovic O. Risk factors for *Toxoplasma* infection in a reproductive age female population in the area of Belgrade, Yugoslavia. *Eur J Epidemiol* 1998; 14(6):605-610.
- (57) Buffolano W, Gilbert RE, Holland FJ, Fratta D, Palumbo F, Ades AE. Risk factors for recent toxoplasma infection in pregnant women in Naples. *Epidemiol Infect* 1996; 116(3):347-351.

- (58) French JG, Messinger HB, MacCarthy J. A study of *Toxoplasma gondii* infection in farm and non-farm groups in the same geographic location. *Am J Epidemiol* 1970; 91(2):185-191.
- (59) Kapperud G, Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskild A, Eng J. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy. Results of a prospective case-control study in Norway. *Am J Epidemiol* 1996; 144(4):405-412.
- (60) Frenkel JK, Hassanein KM, Hassanein RS, Brown E, Thulliez P, Quintero-Nunez R. Transmission of *Toxoplasma gondii* in Panama City, Panama: a five-year prospective cohort study of children, cats, rodents, birds, and soil. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53(5):458-468.
- (61) Sacks JJ, Roberto RR, Brooks NF. Toxoplasmosis infection associated with raw goat's milk. *JAMA* 1982; 248(14):1728-1732.
- (62) Fiedler K, Hulsse C, Straube W, Briese V. [Toxoplasmosis-antibody seroprevalence in Mecklenburg-Western Pomerania]. *Zentralbl Gynakol* 1999; 121(5):239-243.
- (63) Tenter AM, Heckerth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int J Parasitol* 2000; 30(12-13):1217-1258.
- (64) Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *BMJ* 2000; 321(7254):142-147.
- (65) Sroka J. Seroepidemiology of toxoplasmosis in the Lublin region. *Ann Agric Environ Med* 2001; 8(1):25-31.
- (66) Cremonini F, Gasbarrini A. Atopy, *Helicobacter pylori* and the hygiene hypothesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(6):635-636.
- (67) McCune A, Lane A, Murray L, Harvey I, Nair P, Donovan J et al. Reduced risk of atopic disorders in adults with *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15(6):637-640.
- (68) Kosunen TU, Hook-Nikanne J, Salomaa A, Sarna S, Aromaa A, Haahtela T. Increase of allergen-specific immunoglobulin E antibodies from 1973 to 1994 in a Finnish population and a possible relationship to *Helicobacter pylori* infections. *Clin Exp Allergy* 2002; 32(3):373-378.
- (69) Fujimura S, Kawamura T, Kato S, Tateno H, Watanabe A. Detection of *Helicobacter pylori* in cow's milk. *Lett Appl Microbiol* 2002; 35(6):504-507.
- (70) Dore MP, Sepulveda AR, Osato MS, Realdi G, Graham DY. *Helicobacter pylori* in sheep milk. *Lancet* 1999; 354(9173):132.
- (71) Oettgen HC, Geha RS. IgE in asthma and atopy: cellular and molecular connections. *J Clin Invest* 1999; 104(7):829-835.

- (72) Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991; 325(15):1067-1071.
- (73) Sunyer J, Anto JM, Sabria J, Roca J, Morell F, Rodriguez-Roisin R et al. Relationship between serum IgE and airway responsiveness in adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95(3):699-706.
- (74) Stanworth DR. Immunochemical aspects of human IgG4. *Clin Rev Allergy* 1983; 1(2):183-195.
- (75) Schauer U, Stemberg F, Rieger CH, Borte M, Schubert S, Riedel F et al. IgG subclass concentrations in certified reference material 470 and reference values for children and adults determined with the binding site reagents. *Clin Chem* 2003; 49(11):1924-1929.
- (76) Hoeger PH, Niggemann B, Haeuser G. Age related IgG subclass concentrations in asthma. *Arch Dis Child* 1994; 70(3):179-182.
- (77) Lilja G, Magnusson CG, Oman H, Johansson SG. Serum levels of IgG subclasses in relation to IgE and atopic disease in early infancy. *Clin Exp Allergy* 1990; 20(4):407-413.
- (78) Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(6):1025-1034.
- (79) Wachholz PA, Soni NK, Till SJ, Durham SR. Inhibition of allergen-IgE binding to B cells by IgG antibodies after grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(5):915-922.
- (80) Arruda LK, Chapman MD. The role of cockroach allergens in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7(1):14-19.
- (81) Olsson S, Hage-Hamsten M, Magnusson CG. IgG1, IgG4 and IgE antibody reactivity to mutant forms of the major dust mite allergen Lep d 2 among atopic and nonatopic subjects naturally exposed to *Lepidoglyphus destructor*. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 126(1):50-58.
- (82) Apelberg BJ, Aoki Y, Jaakkola JJ. Systematic review: Exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(3):455-460.
- (83) Peat JK, Tovey E, Toelle BG, Haby MM, Gray EJ, Mahmic A et al. House dust mite allergens. A major risk factor for childhood asthma in Australia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(1):141-146.
- (84) Litonjua AA, Milton DK, Celedon JC, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. A longitudinal analysis of wheezing in young children: the independent effects of early life exposure to house dust endotoxin, allergens, and pets. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(5):736-742.
- (85) Zirngibl A, Franke K, Gehring U, von Berg A, Berdel D, Bauer CP et al. Exposure to pets and atopic dermatitis during the first two years of life. A cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(6):394-401.

- (86) Platts-Mills TA, Vaughan JW, Blumenthal K, Pollart SS, Sporik RB. Serum IgG and IgG4 antibodies to Fel d 1 among children exposed to 20 microg Fel d 1 at home: relevance of a nonallergic modified Th2 response. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124(1-3):126-129.
- (87) Platts-Mills TA. The role of immunoglobulin E in allergy and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(8 Pt 2):S1-S5.
- (88) Aalberse RC, van der GR, van Leeuwen J. Serologic aspects of IgG4 antibodies. I. Prolonged immunization results in an IgG4-restricted response. *J Immunol* 1983; 130(2):722-726.
- (89) Rowntree S, Platts-Mills TA, Cogswell JJ, Mitchell EB. A subclass IgG4-specific antigen-binding radioimmunoassay (RIA): comparison between IgG and IgG4 antibodies to food and inhaled antigens in adult atopic dermatitis after desensitization treatment and during development of antibody responses in children. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80(4):622-630.
- (90) Tramisch HJ, Windeler J. Fall-Kontroll-Studien. Berlin: 2006.
- (91) Entdorf H, Radon K, Nowak D. Reliabilität eines Fragebogens zur Atemwegsgesundheit und Allergiestatus bei jungen Erwachsenen in ländlichen Regionen Niedersachsens (NiLS). 2005.
- (92) Azuma T, Kato T, Hirai M, Ito S, Kohli Y. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11(7):662-669.
- (93) Velasco EC, Fernandez Ferrer MA, Rodriguez MN. [Serologic diagnosis of *Helicobacter pylori* in endoscopy personnel. Serology in endoscopists]. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99(2):88-93.
- (94) Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M. *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999-2000. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(11):1371-1374.
- (95) Taylor MR, Lennon B, Holland CV, Cafferkey M. Community study of toxoplasma antibodies in urban and rural schoolchildren aged 4 to 18 years. *Arch Dis Child* 1997; 77(5):406-409.
- (96) Weiss LM, Kim K. The International Congress on Toxoplasmosis. *Int J Parasitol* 2004; 34(3):249-252.
- (97) Liesenfeld O, Nguyen TA, Pharke C, Suzuki Y. Importance of gender and sex hormones in regulation of susceptibility of the small intestine to peroral infection with *Toxoplasma gondii* tissue cysts. *J Parasitol* 2001; 87(6):1491-1493.
- (98) Ljungstrom I, Gille E, Nokes J, Linder E, Forsgren M. Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* among pregnant women in different parts of Sweden. *Eur J Epidemiol* 1995; 11(2):149-156.
- (99) Rauws EA, Langenberg W, Houthoff HJ, Zanen HC, Tytgat GN. *Campylobacter pyloridis*-associated chronic active antral gastritis. A prospective study of its

- prevalence and the effects of antibacterial and antiulcer treatment. *Gastroenterology* 1988; 94(1):33-40.
- (100) Floistrup H, Swartz J, Bergstrom A, Alm JS, Scheynius A, van Hage M et al. Allergic disease and sensitization in Steiner school children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(1):59-66.
- (101) Stern DA, Riedler J, Nowak D, Braun-Fahrlander C, Swoboda I, Balic N et al. Exposure to a farming environment has allergen-specific protective effects on TH2-dependent isotype switching in response to common inhalants. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(2):351-358.
- (102) Kilpelainen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(2):201-208.
- (103) Filipiak B, Heinrich J, Schafer T, Ring J, Wichmann HE. Farming, rural lifestyle and atopy in adults from southern Germany--results from the MONICA/KORA study Augsburg. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(12):1829-1838.
- (104) Portengen L, Sigsgaard T, Omland O, Hjort C, Heederik D, Doekes G. Low prevalence of atopy in young Danish farmers and farming students born and raised on a farm. *Clin Exp Allergy* 2002; 32(2):247-253.
- (105) PausJenssen ES, Cockcroft DW. Sex differences in asthma, atopy, and airway hyperresponsiveness in a university population. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91(1):34-37.
- (106) Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Bjorksten B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 1999; 29(5):611-617.
- (107) Svanes C, Jarvis D, Chinn S, Burney P. Childhood environment and adult atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(3 Pt 1):415-420.
- (108) Sporik R, Squillace SP, Ingram JM, Rakes G, Honsinger RW, Platts-Mills TA. Mite, cat, and cockroach exposure, allergen sensitisation, and asthma in children: a case-control study of three schools. *Thorax* 1999; 54(8):675-680.
- (109) Lau S, Illi S, Platts-Mills TA, Riposo D, Nickel R, Gruber C et al. Longitudinal study on the relationship between cat allergen and endotoxin exposure, sensitization, cat-specific IgG and development of asthma in childhood--report of the German Multicentre Allergy Study (MAS 90). *Allergy* 2005; 60(6):766-773.
- (110) Stern DA, Riedler J, Nowak D, Braun-Fahrlander C, Swoboda I, Balic N et al. Exposure to a farming environment has allergen-specific protective effects on TH2-dependent isotype switching in response to common inhalants. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(2):351-358.

8 Anhang

8.1 Fragebogen der Niedersächsischen Lungenstudie NiLs

Niedersächsische Lungenstudie
Postfach 22 53 • 49651 Cloppenburg

Tel./FAX: (044 71) 882832
E-Mail: email@nils-im-internet.de



Probandenetikett

Atemwegsgesundheit und Allergiestatus bei jungen Erwachsenen in ländlichen Regionen Niedersachsens

Fragebogen

Wissenschaftliche Leitung:
Dr. Katja Radon
Dr. Georg Praml
Prof. Dr. Dennis Nowak

Institut für Arbeits- und Umweltmedizin
Ludwig-Maximilians-Universität
Ziemssenstr. 1 • 80336 München
Tel.: 089-51602400; Fax: 089-51603957

Flg. NfL4-19.02.2002

Niedersächsische Lungenstudie
Postfach 22 53 • 49651 Cloppenburg

Tel./FAX: (044 71) 882832
E-Mail: email@nils-im-internet.de



Liebe Teilnehmerin, lieber Teilnehmer,

wir möchten Sie herzlich bitten, diesen Fragebogen zu Atemwegsgesundheit und Umweltfaktoren auszufüllen. Das Ausfüllen des Fragebogens beansprucht etwa 15 Minuten. Den ausgefüllten Fragebogen senden Sie bitte im beigefügten Rückkuvert **innerhalb der nächsten 7 Tage** an uns zurück.

Hier noch einige **Informationen zum Ausfüllen** des Fragebogens:

Zur Beantwortung der Fragen markieren Sie Ihre Antwort durch ein Kreuz in dem Antwortkästchen.

Wenn eine Zahlenangabe verlangt wird, schreiben Sie bitte die Zahl in die vorgegebenen Felder.

BEISPIEL: | 1 | 2 | Jahre

Bei offenen Fragen schreiben Sie bitte deutlich mit Blockbuchstaben in die vorgegebenen Felder.

BEISPIEL: | B | Ä | C | K | E | R | | | | | | |

Gehen Sie der Reihe nach vor, Frage für Frage. Überspringen Sie eine oder mehrere Fragen nur dann, wenn im Text ausdrücklich darauf hingewiesen wird.

BEISPIEL: JA 2

NEIN .. 1 Bitte weiter mit ⇒ Frage XX.

Wenn Sie "JA" ankreuzen, gehen Sie einfach zur nächsten Frage weiter. Wenn Sie "NEIN" ankreuzen, gehen Sie zu der Frage weiter, auf die der Pfeil weist!

Lassen Sie sich von unbekanntem medizinischen Ausdrücken nicht verunsichern. Falls Sie diese Krankheiten nicht hatten oder haben, brauchen Sie diese Bezeichnungen nicht zu kennen.

Bitte überprüfen Sie Ihre Angaben nach Beantwortung der Fragen noch einmal auf Vollständigkeit.

Sollten Sie noch Fragen haben, so stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.

Herzlichen Dank!

Katja Radon

Dr. Katja Radon

Studienkoordinatorin



14 Was ist oder war Ihr jetziger oder letzter Beruf/ Ihre jetzige oder letzte Tätigkeit (bitte beschreiben Sie so genau wie möglich)?:

15 In welcher Branche sind Sie derzeit bzw. waren Sie zuletzt beschäftigt (bitte beschreiben Sie so genau wie möglich)?:

16 Wann haben Sie mit Ihrer derzeitigen bzw. letzten Arbeitsstelle begonnen?

Monat: |__| |__| Jahr: |__| |__| |__| |__|

17 Falls Sie jetzt nicht mehr arbeiten: Seit wann arbeiten Sie nicht mehr?

Monat: |__| |__| Jahr: |__| |__| |__| |__| Bitte weiter mit ⇒ Frage 23

18 Haben Sie jemals Ihren Arbeitsplatz wechseln oder aufgeben müssen, weil er Ihre Atmung beeinträchtigte?

NEIN..... 1

JA..... 2 Was war dies für eine berufliche Tätigkeit (bitte beschreiben Sie so genau wie möglich)?:

19 Befinden sich im Umkreis von etwa 500 m um Ihren derzeitigen Arbeitsplatz ein oder mehrere größere Tierställe (beispielsweise mehr als 20 Rinder, 100 Schweine oder auch 1000 Stück Geflügel)?

NEIN..... 0 Bitte weiter mit ⇒ Frage 23

JA, einer..... 1

JA, zwei..... 2

JA, mehr als zwei, und zwar (bitte eintragen) |__| |__| Ställe

20 Welche Tierarten werden in den größeren Tierställen im Umkreis von etwa 500 m um Ihren Arbeitsplatz gehalten? Bitte für jeden Stall im Umkreis von 500 m um Ihren Arbeitsplatz angeben! Bitte nennen Sie nur eine Tierart pro Stall!

	im nächst gelegenen Stall	im 2. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	im 3. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	im 4. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)
Rinder, Kühe.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
Sauen, Schweine.....	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2
Legehennen.....	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3
Masthähnchen.....	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4
Puten.....	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5
Enten.....	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 6
Pferde.....	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 7

21 Wie viele Tiere werden in diesen Ställen schätzungsweise gehalten? Bitte für jeden Stall im Umkreis von 500 m um Ihren Arbeitsplatz angeben!

	im nächst gelegenen Stall	im 2. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	im 3. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	im 4. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)
_____ Tiere	__ __ __ __ Tiere	__ __ __ __ Tiere	__ __ __ __ Tiere	__ __ __ __ Tiere

22 Wie weit sind diese Ställe schätzungsweise von Ihrem Arbeitsplatz entfernt? Bitte für jeden Stall im Umkreis von 500 m um Ihren Arbeitsplatz angeben!

	im nächst gelegenen Stall	im 2. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	im 3. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)	im 4. nächst gelegenen Stall (falls vorhanden)
der nächst gelegenen Stall	__ __ __ __ Meter	__ __ __ __ Meter	__ __ __ __ Meter	__ __ __ __ Meter



Atemwegsbeschwerden

- 23 Haben Sie jemals in den letzten 12 Monaten ein pfeifendes oder brummendes Geräusch in Ihrem Brustkorb gehört?**
 NEIN..... 1 Bitte weiter mit ⇒ Frage 25
 JA..... 2
- 24 Hatten Sie dieses Pfeifen oder Brummen, wenn Sie nicht erkältet waren?**
 NEIN..... 1
 JA..... 2
- 25 Sind Sie irgendwann in den letzten 12 Monaten durch einen Anfall von Luftnot aufgewacht?**
 NEIN..... 1
 JA..... 2
- 26 Sind Sie irgendwann in den letzten 12 Monaten wegen eines Hustenanfalls aufgewacht?**
 NEIN..... 1
 JA..... 2
- 27 Husten Sie gewöhnlich im Winter als erstes nach dem Schlafen?**
 NEIN..... 1
 JA..... 2
- 28 Husten Sie gewöhnlich im Winter während des Tages oder in der Nacht?**
 NEIN..... 1 Bitte weiter mit ⇒ Frage 30
 JA..... 2
- 29 Husten Sie derart mindestens 3 Monate jährlich?**
 NEIN..... 1
 JA..... 2
- 30 Haben Sie im Winter gewöhnlich als erstes am Morgen Auswurf?**
 NEIN..... 1 Bitte weiter mit ⇒ Frage 32
 JA..... 2



- 31 Haben Sie solchen Auswurf an den meisten Tagen für mindestens 3 Monate jährlich?**
 NEIN..... 1
 JA..... 2
- 32 Haben Sie jemals Asthma gehabt?**
 NEIN..... 1 Bitte weiter mit ⇒ Frage 37
 JA..... 2
- 33 Wurde dies durch einen Arzt bestätigt?**
 NEIN..... 1
 JA..... 2
- 34 Wie alt waren Sie, als Sie Ihren ersten Asthmaanfall hatten?**
 |__|__| Jahre
- 35 Wie alt waren Sie, als Sie Ihren letzten Asthmaanfall hatten?**
 |__|__| Jahre
- 36 Nehmen Sie gegenwärtig Medikamente gegen Asthma ein (einschließlich Inhalationen, Dosieraerosolen, Sprays, Inhalierpulver, Diskus oder Tabletten)?**
 NEIN..... 1
 JA..... 2
- 37 Haben Sie allergischen Schnupfen, zum Beispiel "Heuschnupfen"?**
 NEIN..... 1
 JA..... 2
- 38 Haben Sie jemals Ekzeme oder irgendwelche Arten von Hautallergien gehabt?**
 NEIN..... 1
 JA..... 2
- 39 Hatten Sie jemals einen juckenden Hautausschlag, der für mindestens 6 Monate immer wieder schlimmer und besser geworden ist?**
 NEIN..... 1
 JA..... 2



40 Haben Sie mindestens einmal pro Woche (Bitte für a), b) und c) beantworten)

- | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|
| | NEIN | JA |
| a) Eine gereizte Nase | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| b) Gereizte oder gerötete Augen | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| c) Einen gereizten Rachen oder ein Kratzen
im Hals, auch wenn Sie nicht erkältet sind..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

41 Hatten Sie jemals eine Nasennebenhöhlenentzündung (Stirnhöhlenentzündung, Kieferhöhlenentzündung)?

- NEIN, noch nie..... 1
- JA, einmal..... 2
- JA, mehr als einmal..... 3

42 Hatten Sie jemals eine Operation zur Entfernung von Nasenpolypen?

- NEIN..... 1
- JA..... 2

43 Wurden Sie schon einmal an den Nasennebenhöhlen (Stirnhöhlen, Kieferhöhlen) operiert?

- NEIN..... 1
- JA..... 2



Ihre Gesundheit

44 Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

- Ausgezeichnet..... 1
- Sehr gut..... 2
- Gut..... 3
- Weniger gut..... 4
- Schlecht..... 5

45 Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

JA, stark JA, etwas NEIN, überhaupt
eingeschränkt eingeschränkt nicht eingeschränkt

- a) Mittelschwere Tätigkeiten, z.B.
einen Tisch verschieben, Staub-
saugen, Kegeln, Golf spielen..... 1..... 2..... 3
- b) mehrere Treppenabsätze steigen..... 1..... 2..... 3

46 Hatten Sie in den vergangenen vier Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

- | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|
| | JA | NEIN |
| a) Ich habe weniger geschafft als ich wollte | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| b) Ich konnte nur bestimmte Dinge tun..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |

47 Hatten Sie in den vergangenen vier Wochen aufgrund von seelischen Problemen irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

- | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|
| | JA | NEIN |
| a) Ich habe weniger geschafft als ich wollte | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |
| b) Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 |



48 Inwieweit haben Schmerzen Sie in den vergangenen vier Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeit zu Hause und im Beruf behindert?

- Überhaupt nicht 1
 Ein bisschen 2
 Mäßig 3
 Ziemlich 4
 Sehr 5

49 In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen vier Wochen gegangen ist. Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile das Kästchen an, das Ihrem Befinden am ehesten entspricht.

Wie oft waren Sie in den vergangenen vier Wochen...

immer meistens ziemlich oft manchmal selten nie

a) Ruhig und gelassen 1 2 3 4 5 6

b) Voller Energie 1 2 3 4 5 6

c) Entmutigt und traurig 1 2 3 4 5 6

50 Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den vergangenen vier Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

- Immer 1
 Meistens 2
 Manchmal 3
 Selten 4
 Nie 5



Wohnung und Wohnumfeld

51 Wie viele Stunden pro Woche verbringen Sie durchschnittlich zu Hause? Bitte geben Sie eine Zahl zwischen 0 (=nie) und 168 Stunden (=immer) an.

|_|_|_| Stunden

52 Halten Sie eine Katze?

- NEIN 1
 JA 2

53 Halten Sie einen Hund?

- NEIN 1
 JA 2

54 Leben Sie derzeit auf einem Bauernhof?

- NEIN 1
 JA 2

55 Haben Sie in den ersten 3 Lebensjahren auf einem Bauernhof gelebt?

- NEIN 1
 JA 2

Falls Sie nie auf einem Bauernhof gelebt haben, bitte weiter mit ⇒ Frage 58

56 Bewirtschaftet(e) Ihre Familie den Hof? (Bitte für alle 3 Zeitpunkte ankreuzen)

- | | zur Zeit | in Ihrem
3. Lebensjahr | in Ihrem
1. Lebensjahr |
|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| als Vollerwerb (ganztags) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 1 |
| als Nebenerwerb oder Zuerwerb | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 2 |
| nur für den Eigenbedarf | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 |
| gar nicht | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 4 |
| WEISS NICHT | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 5 |

57 Was wird / wurde auf dem Hof betrieben / angebaut?

(Mehrere Antworten sind möglich)

- Ackerbau 1
 Sonderkulturen (z.B. Gemüse) 2
 Viehhaltung 3



58 Befanden sich im Umkreis von 500 m um die Wohnung, in der Sie bis zu Ihrem 3. Lebensjahr lebten, ein oder mehrere größere Tierställe (beispielsweise mehr als 20 Rinder, 100 Schweine oder auch 1000 Stück Geflügel)?

NEIN..... 0

JA, einer..... 1

JA, zwei..... 2

JA, mehr als zwei, und zwar (bitte eintragen)..... |__|__| Ställe

WEISS NICHT..... 77

59 Haben Sie sich in Ihrer Kindheit oder Schulzeit regelmäßig in einem Tierstall aufgehalten?

NEIN..... 1 Bitte weiter mit ⇒ Frage 61

JA..... 2

WEISS NICHT..... 3 Bitte weiter mit ⇒ Frage 61

60 Ab welchem Alter haben Sie sich regelmäßig in einem Tierstall aufgehalten?

|__|__| Jahre

61 In welcher Gemeinde/ Stadt haben Sie während Ihrer Kindheit gewohnt? (Bitte für alle 3 Zeitpunkte angeben)

a) in Ihrem 6. Lebensjahr |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|

b) in Ihrem 3. Lebensjahr |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|

c) in Ihrem 1. Lebensjahr |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|



Rauchen

62 Haben Sie schon einmal ein Jahr lang geraucht?

("JA" bedeutet mindestens 20 Päckchen Zigaretten im Leben oder 360g Tabak in Ihrem Leben oder ein Jahr lang mindestens eine Zigarette pro Tag oder eine Zigarre pro Woche)

NEIN..... 1 Bitte weiter mit ⇒ Frage 66

JA..... 2

63 Wie alt waren Sie, als Sie anfangen zu rauchen?..... |__|__| Jahre

64 Rauchen Sie jetzt (bzw. bis vor einem Monat)?

NEIN..... 1 In welchem Jahr haben Sie

mit dem Rauchen aufgehört?..... |__|__|__|__|

JA..... 2

65 Wie viel rauchen Sie zur Zeit durchschnittlich am Tag bzw. wie viel haben Sie früher durchschnittlich am Tag geraucht?

|__|__|__| Zigaretten

|__|__|__| Zigarren, Zigarillos

|__|__|__| Pfeifen

66 Sind Sie regelmäßig in den letzten 12 Monaten Tabakrauch anderer ausgesetzt gewesen? (Regelmäßig bedeutet an den meisten Tagen oder Nächten)

NEIN..... 1 Bitte weiter mit ⇒ Frage 68

JA..... 2

67 Wie viele Stunden pro Tag sind Sie dem Tabakrauch anderer Leute ausgesetzt?

|__|__| Stunden

8.2 Fragebogen der telefonischen Nachbefragung

Telefonfragebogen		Name:	Julia		
Name:	#Name	#Name?	#Name?	Datum:	11.4.
Erfolg:	#Nam	0=Nein,1=Ja	Kommentar:	9.4.x, Hofhund	
Untersuchungsdatum:	19.04.2002				
Telefonnummer:	#Name?	Anrufzeit:	#Name?	#Name?	oder #Name? #Name?
Telefonnummer:	#Name?	Anrufzeit:	#Name?	#Name?	oder #Name? #Name?
Mobiltelefon:	#Name?				
1. Hatten Sie jemals innerhalb einer Wohnung regelmäßigen Kontakt zu Katzen? Anmerkung: Regelmäßig heißt mindestens 1x pro Monat					
1 <input type="text"/> 0=Nein, 1= in der eigenen Wohnung, 2= NUR in einer anderen Wohnung, 3=weiss nicht					
2. Zu welchem der folgenden Zeitpunkte hatten Sie regelmäßigen Kontakt zu einer Katze? 0=nein, 1=ja, 2=weiss nicht					
jetzt	<input type="text"/>	Einschulung	<input type="text"/>	1. Lebensjahr	<input type="text"/>
3. Hatten Sie jemals innerhalb einer Wohnung regelmäßigen Kontakt zu Hunden? Anmerkung: Regelmäßig heißt mindestens 1x pro Monat					
0 <input type="text"/> 0=Nein, 1= in der eigenen Wohnung, 2= NUR in einer anderen Wohnung, 3=weiss nicht					
4. Zu welchem der folgenden Zeitpunkte hatten Sie regelmäßigen Kontakt zu einem Hund? 0=nein, 1=ja, 2=weiss nicht					
jetzt	<input type="text"/>	Einschulung	<input type="text"/>	1. Lebensjahr	<input type="text"/>
5. Haben Sie jemals Milch direkt vom Hof getrunken? Anmerkung: "Direkt vom Hof" meint direkt von der Kuh					
0 <input type="text"/> 0=Nein, 1= Abgekocht, 2= Nicht Abgekocht 3=weiss nicht					
6. Zu welchem der folgenden Zeitpunkte haben Sie Milch direkt vom Hof getrunken? 0=nein, 1=ja, 2=weiss nicht					
jetzt	<input type="text"/>	Einschulung	<input type="text"/>	1. Lebensjahr	<input type="text"/>
					Hauptübersicht
					Nächster

8.3 Lebenslauf der Autorin

Persönliche Daten:

Name: Julia Isabelle Eckart
Geburtstag und Ort: 07. August 1979, Geburtsort: München
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch und ungarisch

Schulbildung

09/1986 Einschulung an der Freien Waldorfschule Ismaning, Gesamtschule
1997 Austauschjahr an der Toronto Waldorf School in Toronto, Kanada
06/1999 Allgemeine Hochschulreife Werner-Heisenberg-Gymnasium Garching
1999 - 2006 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)

Beschäftigung:

2003 - 2005 Studentische Hilfskraft am Institut und an der Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin, LMU
Seit 2005 Tätigkeit als Knochenmarkskurier für transatlantische Transporte der Deutschen Knochenmarksspenderdatei und Ontime Courier GmbH.
Seit 06/2006 Assistenzärztin am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg, Abteilung für Endokrinologie, Angiologie und Pneumologie

Publikation:

08/2004 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”. Clinical Experimental Allergy 2004; 34(8):1178-1183.

8.4 Danksagung

Ich möchte mich besonders herzlich bei Frau PD Dr. Katja Radon für die Bereitstellung des Themas und die hervorragende Betreuung bedanken. Ich bin sehr dankbar für die stets konstruktiven Vorschläge und die schnelle kompetente Hilfe, die sie mir jederzeit geboten hat. Sie hat es mir ermöglicht, diese Arbeit mit Freude durchzuführen.

Bei Herrn Prof. Dr. med. D. Nowak möchte ich mich für die freundliche Aufnahme im Institut und die Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit bedanken.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Arbeits- und Umweltmedizin für die zahlreichen Hilfestellungen und die Motivation, die mir die Arbeit oft sehr erleichtert haben.

Frau Dr. med. D. Windstetter möchte ich für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Erhebung des telefonischen Fragebogens danken.

Mein Dank gilt ebenfalls Frau A. Kronseder, die mit großer Sorgfalt die Laboruntersuchungen für IgG4 vorgenommen hat.

Ebenso möchte ich dem Team in Niedersachsen für die Feldarbeit danken, die zu großen Teilen Grundlage für meine Arbeit war.

Herrn Dr. med. L. Leitritz und den Mitarbeitern des Pettenkofer Instituts möchte ich für die schnelle und sorgfältige Analyse der Seren auf *T. gondii* und *H. pylori* danken.

Herzlichen Dank auch an Frau K. Geißler für das Korrekturlesen der Arbeit.

Auch allen anderen, die mich unterstützt haben und hier nicht genannt werden, möchte ich meinen Dank aussprechen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei den Teilnehmern der Niedersächsischen Lungenstudie für die Geduld bedanken, die sie beim Beantworten unserer zahlreichen Fragen hatten und die Bereitschaft, so zahlreich an unserer Studie teilzunehmen.

Meinen Eltern möchte ich für die Motivation und finanzielle Unterstützung danken, ohne die es mir nicht möglich gewesen wäre, diese Arbeit durchzuführen.