

Aus der Arbeitsgruppe Arbeits- und Umweltepidemiologie  
& Net-Teaching

Leitung: Prof. Dr. K. Radon MSc

des Instituts und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. D. Nowak

der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Assoziation zwischen Umweltbedingungen und kindlichem  
Asthma bronchiale im südlichen Zentralchile**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorgelegt von

Jennifer-Cosima Baer

aus Freiburg im Breisgau

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Katja Radon MSc

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Matthias Griese

Prof. Dr. Ronald G. Schmid

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

Tag der mündlichen Prüfung: 27.10.2011

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Asthma bronchiale.....</b>	<b>1</b>
1.1.1	Epidemiologie.....	2
1.1.2	Klinisches Bild .....	4
1.1.3	Pathophysiologie .....	6
1.1.4	Diagnostik und Therapie .....	9
<b>1.2</b>	<b>Ätiologie des Asthma bronchiale.....</b>	<b>14</b>
1.2.1	Bekannte Risikofaktoren .....	14
1.2.2	Marker der Hygiene.....	15
1.2.3	Ernährung .....	19
1.2.4	Inhalative Allergene .....	19
<b>1.3</b>	<b>Lateinamerika .....</b>	<b>21</b>
1.3.1	Epidemiologie des Asthma bronchiale in Lateinamerika.....	21
1.3.2	Die Hygienehypothese in Lateinamerika .....	22
<b>1.4</b>	<b>Chile .....</b>	<b>23</b>
1.4.1	Vorstellung des Landes und der Studienregion.....	23
1.4.2	Epidemiologie des Asthma bronchiale in Chile .....	26
1.4.3	Das chilenische Gesundheitssystem .....	28
1.4.4	Diagnostik und Therapie des Asthma bronchiale in Chile .....	31
<b>2</b>	<b>Zielsetzung.....</b>	<b>36</b>

<b>3</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>37</b>
3.1	Valdivia EncontRando Munich - Estudio Epidemiológico; Valdivia meets Munich - An epidemiologic study .....	37
3.2	Untersuchungskollektiv .....	38
3.2.1	Fälle .....	39
3.2.2	Kontrollen .....	42
3.3	Untersuchungsablauf .....	44
3.4	Fragebogen .....	45
3.5	Medizinische Untersuchungen .....	48
3.6	Statistische Auswertung .....	55
3.6.1	Hauptanalysen .....	55
3.6.2	Zusatzmodelle.....	56
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>58</b>
4.1	Deskriptive Daten .....	58
4.1.1	Die Studienpopulation .....	58
4.1.2	Atopiestatus .....	61
4.1.3	Bekannte Risikofaktoren für Asthma bronchiale .....	62
4.1.4	Marker der Hygiene.....	62
4.2	Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsmodelle .....	66
4.2.1	Bekannte Risikofaktoren für Asthma bronchiale .....	66
4.2.2	Marker der Hygiene.....	66
4.2.3	Sensitivitätsanalysen.....	68

<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>69</b>
<b>5.1</b>	<b>Diskussion der Methoden.....</b>	<b>69</b>
5.1.1	Studiendesign .....	69
5.1.2	Untersuchungskollektiv und Rekrutierungsorte .....	70
5.1.3	Teilnahmebereitschaft .....	72
5.1.4	Fragebogen und medizinische Untersuchungen .....	73
<b>5.2</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse .....</b>	<b>77</b>
5.2.1	Bekannte Risikofaktoren für Asthma bronchiale .....	77
5.2.2	Atopiestatus .....	79
5.2.3	Marker der Hygiene.....	81
5.2.4	Ausblick.....	89
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>91</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>92</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>106</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>138</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>140</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AD	Atopische Krankheiten (Atopic Diseases)
BMI	Body-Mass-Index
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CEV	Consultorio Externo Valdivia
CI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
FEV <sub>1</sub>	Forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde
GM	Geometrischer Mittelwert
GSD	Geometrische Standardabweichung (Geometric Standard Deviation)
HBV	Hospital Base Valdivia
ICS	Inhalatives Corticosteroid
LABA	Lang wirksames $\beta$ 2-Sympathomimetikum
LJ	Lebensjahr
MW	Mittelwert
N	Anzahl
n.a.	Nicht zutreffend (not applicable)
o.p.B.	Ohne pathologischen Befund
OR	Odds Ratio
PEF	Expiratorischer Spitzenfluss (Peak Expiratory Flow)
RSV	Respiratory Syncytial Virus

SABA Schnell wirksames  $\beta$ 2-Sympathomimetikum

SD Standardabweichung

# 1 Einleitung

## 1.1 Asthma bronchiale

Weltweit sind aktuell ca. 300 Millionen Menschen an Asthma bronchiale erkrankt (95). Es ist die häufigste chronische Krankheit im Kindesalter und verantwortlich für den größten Teil der Morbidität und den Verlust an Lebensqualität in diesem Alter (95). Gleichzeitig bleiben über das Wesen und die Pathomechanismen dieser Erkrankung fundamentale Fragen offen:

„1. Was ist Asthma?

2. Wer bekommt Asthma und warum?

3. Welche Faktoren können Exazerbationen und Behandlungserfolg anzeigen?“ (84)

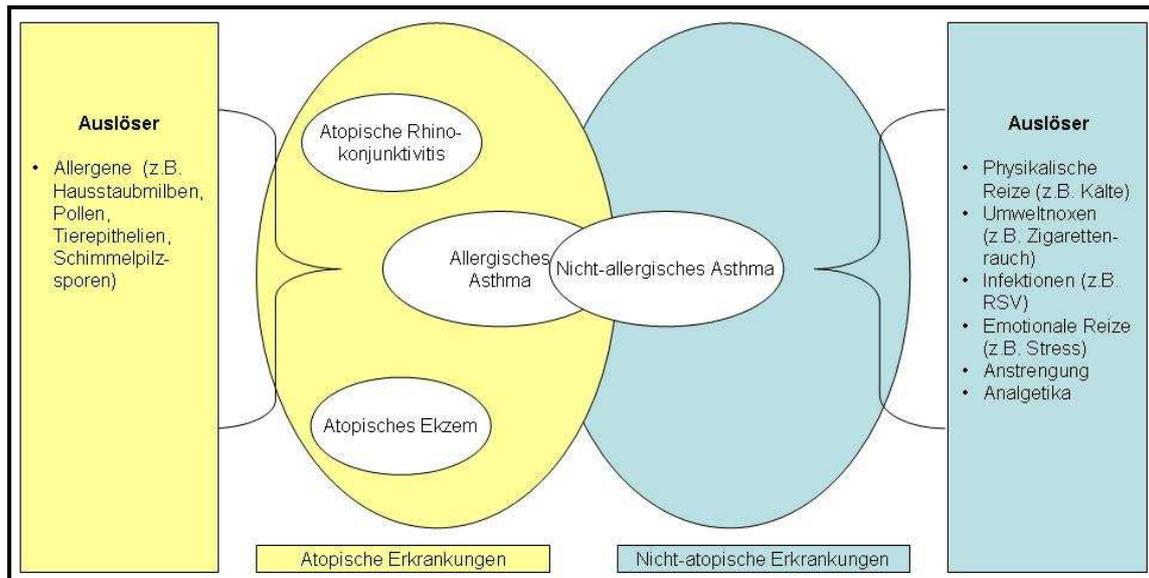
Dem zweiten Aspekt widmet sich diese Arbeit.

Es gibt bislang keine einheitliche Definition des Asthma bronchiale. Nach klinischen Gesichtspunkten wird es als eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Bronchialschleimhaut mit rezidivierenden Obstruktionen der unteren Atemwege und einer Überempfindlichkeit der Schleimhaut gegenüber immunologischen, physikalisch-chemischen und pharmakologischen Reizen beschrieben (97). Asthma bronchiale ist in Ursachen, Pathomechanismen und klinischer Ausprägung eine sehr heterogene Erkrankung. Generell wird nach der auslösenden Faktorengruppe zwischen allergischem und nicht-allergischem Asthma unterschieden (Abbildung 1).

Allergisches Asthma gehört zum Formenkreis der atopischen Erkrankungen. Atopie ist definiert als die (genetisch prädisponierte) Bereitschaft des Immunsystems, eine Sensibilisierung und darauf folgende Produktion von Antikörpern der Klasse E (IgE) gegen Umweltallergene zu entwickeln. Typische klinische Manifestationen atopischer Erkrankungen sind das allergische Asthma, die allergische Rhinokonjunktivitis (Heuschnupfen) und das atopische Ekzem (Neurodermitis) (77).

Beim nicht-allergischen Asthma hingegen ist keine IgE-vermittelte allergische Sensibilisierung nachweisbar. Die Auslöser sind hier primär Infektionen des oberen Respirationstraktes sowie physikalische oder chemische Reize (z. B. Kälte, Analgetika, Umweltnoxen) (82). Jedoch gibt es viele Überschneidungen, so ist auch beim allergischen Asthma Anstrengung oder eine Infektion der oberen Atemwege ein häufiger Triggerfaktor. Nur ca. 15% aller Asthmaerkrankungen lassen sich eindeutig der einen oder anderen Gruppe zuordnen (97).

**Abbildung 1: Asthmaphänotypen und atopische Erkrankungen (modifiziert nach (82))**



### 1.1.1 Epidemiologie

Die erste ISAAC-Studie (International Study on Asthma and Allergies in Childhood Phase I) erfasste 1992 bis 1998 die weltweite Prävalenz von Asthma, Heuschnupfen und atopischem Ekzem anhand eines standardisierten Fragebogens (75). Es zeigten sich starke geografische Unterschiede in der Prävalenz dieser Erkrankungen: Weltweit waren insgesamt wohlhabende Industrienationen mit einem westlich geprägten Lebensstil bis zu zwanzigfach stärker betroffen als weniger wohlhabende Länder. Ein westlich geprägter Lebensstil wird charakterisiert durch eine geringe Familiengröße, hohe Hygienestandards in der häuslichen Umgebung und der Ernährung, einen hohen Grad an Urbanisierung und einen geringen Grad an physischer Aktivität im Alltag (31). Innerhalb Europas war ein starker Nordwest-Südost-Gradient zu beobachten mit der weltweit höchsten Prävalenz des Asthma bronchiale bei 13- bis 14-Jährigen in England (31%) und der niedrigsten europäischen Prävalenz in dieser Altersgruppe in Albanien (3%).

In Deutschland sind aktuell circa 4 bis 5% der Erwachsenen und 10% der Kinder an Asthma bronchiale erkrankt (97). 45% der Erstmanifestationen finden bereits im ersten Lebensjahr statt und sind hier häufig schwer von einer infektiösen, obstruktiven Bronchitis zu unterscheiden (23). 70% der Kinder erkranken vor dem 5. Lebensjahr (107).

In der Nachfolgestudie von ISAAC I (8), die im Mittel sieben Jahre nach der ersten Erhebung durchgeführt wurde, zeigte sich eine klare Zunahme der Prävalenz besonders in den Ländern, die vormals weniger stark betroffen waren (8, 46).

Besondere Aufmerksamkeit erregte auch die Entwicklung der Prävalenz atopischer Erkrankungen in Ostdeutschland kurz nach der Wiedervereinigung: Während hier vor der Wiedervereinigung die Prävalenz allergischer Rhinitis und des Asthmas noch deutlich geringer war als in den alten Bundesländern, fand in dem ersten Jahrzehnt nach der Wiedervereinigung, parallel zu der Anpassung der ostdeutschen Lebensweise an die westdeutsche, ein starker Anstieg der Prävalenz atopischer Erkrankungen statt (17, 64, 169, 178). Aktuell ist die Prävalenz atopischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter in den neuen Bundesländern vergleichbar mit Westdeutschland (152). Bei Betrachtung der neuesten Entwicklung der Asthmaprävalenz sprechen einige Studien dafür, dass ein Plateau erreicht wurde oder die Asthmaprävalenz abnimmt (1, 8, 21, 147, 188). Eine große Metaanalyse weltweiter epidemiologischer Daten findet jedoch auch in Europa und den USA keine Anzeichen für eine Abnahme der Prävalenz, im Gegenteil, die Asthmaprävalenz scheint weltweit eher zu steigen (4).

Die starken geografischen Unterschiede und der schnelle Anstieg der Prävalenz in den letzten Dekaden lassen sich nicht allein durch genetische Unterschiede zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen erklären (46). Als möglichen Grund für die geografische Verteilung der Asthmaprävalenz werden Unterschiede zwischen dem ökonomischen Status und dem Lebensstil der einzelnen Länder postuliert. Somit wäre eine Erklärung für den starken Anstieg der Asthmaprävalenz, wie er in Ostdeutschland nach der Wiedervereinigung stattfand und auch in Schwellenländern wie Chile beobachtet wird, die in beiden Ländern erfolgte bzw. erfolgende „Verwestlichung“ des Lebensstils (8, 64).

Asthma ist weltweit der häufigste Grund für Schulausfälle und Einschränkung der Lebensqualität bei Kindern (9, 95). Todesfälle durch Asthma hingegen sind selten. In Deutschland starben im Jahr 2004 laut aktuellem Bericht der WHO-Organisation Global Initiative For Asthma 5 von 100.000 Asthmatikern an ihrer Erkrankung (95).

Abgesehen von dem Leidensdruck der Betroffenen ist auch die volkswirtschaftliche Belastung durch Asthma groß. Von der European Respiratory Society werden Gesamtkosten für Europa von jährlich 17,7 Milliarden Euro geschätzt (45). Pro Asthmapatient werden die Kosten auf 2.200 Euro (bei leichtem Asthma) bis zu 9.300 Euro (bei schwerem Asthma) pro Jahr beziffert. Der größte Anteil der Kosten entsteht hierbei durch ausgefallene Arbeitstage; Asthma ist nach COPD für die meisten der Arbeitsunfähigkeitstage in der EU verantwortlich (45).

### **1.1.2 Klinisches Bild**

Das klinische Bild des Asthmas zeichnet sich durch rezidivierende, anfallsartige Kurzatmigkeit, begleitet von pfeifenden oder giemenden Atemgeräuschen und Reizhusten aus. Der Hauptauslöser eines Asthmaanfalls ist bei allergischem Asthma die Exposition gegenüber Allergenen (meist Aeroallergene wie Blüten-, Gräser- oder Baumpollen, Hausstaubmilben oder Schimmel) nach vorangegangener Sensibilisierung.

Umweltbedingte Reize wie Kälte oder trockene Luft, Atemwegsinfekte, körperliche Anstrengung und emotionale Reize wie Lachen, Weinen und Stress sind für das nicht-allergische Asthma und die Mischformen als Trigger verantwortlich (97). Asthmatische Anfälle manifestieren sich meist nachts oder in den frühen Morgenstunden, da, bedingt durch die zirkadiane Rhythmik der Cortisol-Ausschüttung, der körpereigene Cortisol-Spiegel zu diesem Zeitpunkt am niedrigsten ist. Ein asthmatischer Anfall kündigt sich oft durch ein Engegefühl in der Brust und einen unproduktiven Reizhusten an (11, 107). Mit der zunehmenden Atemnot im Anfall steigen der Puls und die Atemfrequenz, das Kind wirkt ängstlich und stützt sich häufig nach vorn mit den Händen ab, um die Atemhilfsmuskulatur zu nutzen. Der Thorax wirkt überbläht und durch die verstärkte Atemanstrengung sind oft interkostale, epigastrische und juguläre Einziehungen zu beobachten. Bei starker Obstruktion kann eine leichte Zyanose zu sehen sein (11, 23, 107).

Die Ausprägung des Schweregrades variiert vom leichten intermittierenden Asthma, bei dem die Symptome meistens nur Husten und leichte Atemnot sind und bei dem Anfälle in einem Abstand von mehr als 2 Monaten auftreten (circa 75% der pädiatrischen Patienten in Deutschland), bis zum schweren Asthma mit täglichen Anfällen, häufigen und hartnäckigen Exazerbationen und einer starken Einschränkung der Lebensqualität sowie einer verkürzten Lebenserwartung. Dieses betrifft etwa 10% der pädiatrischen Patienten in Deutschland (23, 82, 97).

Bei etwa der Hälfte der asthmatischen Kinder in Deutschland findet sich eine spontane Remission, während die anderen 50% auch im Erwachsenenalter noch an ihrer Krankheit leiden. Gerade bei langjährigen Patienten sind häufig eine Ausdehnung des Spektrums der auslösenden Faktoren (von beispielsweise anfänglich nur Allergenen auf zusätzlich kalte Luft und Anstrengung) sowie eine immer stärkere Bronchokonstriktion im Anfall zu beobachten.

Diese Symptome stehen in Zusammenhang mit der bronchialen Hyperreagibilität (BHR). Hier wird zwischen der unspezifischen BHR (gegen z. B. Methacholin, Histamin, kalte Luft etc.) und der spezifischen BHR (gegen Aeroallergene) unterschieden. Eine unspezifische BHR ist bei praktisch allen Asthmatikern nachweisbar (81, 82).

Bei schwerem Asthma zeigt sich in der Lungenfunktionsprüfung auch im anfallsfreien Intervall ein erhöhter Atemwegswiderstand. Dieser beruht auf dem sogenannten Remodelling, einem irreversiblen strukturellen Umbau der Atemwege (12, 51, 81, 82). Klinische Folge des Remodelling ist ein fortschreitender Verlust an Lungenfunktion. Die Ausprägung, der Zeitpunkt und die klinischen Folgen des Remodelling und der BHR sind hierbei von Patient zu Patient äußerst unterschiedlich. Während die Bronchokonstriktion spontan oder mit Bronchodilatoren reversibel ist und die Exazerbationen mit antientzündlichen Medikamenten unterdrückt oder zumindest abgemildert werden können, gibt es bislang keine etablierte präventive oder kausale Behandlung des Remodelling (38, 173).

### 1.1.3 Pathophysiologie

Pathophysiologisch steht sowohl bei allergischen als auch bei nicht-allergischen Asthmatikern eine starke Entzündungsreaktion des Bronchialsystems auf eigentlich harmlose Reize, wie Pollen oder kalte Luft, im Vordergrund.

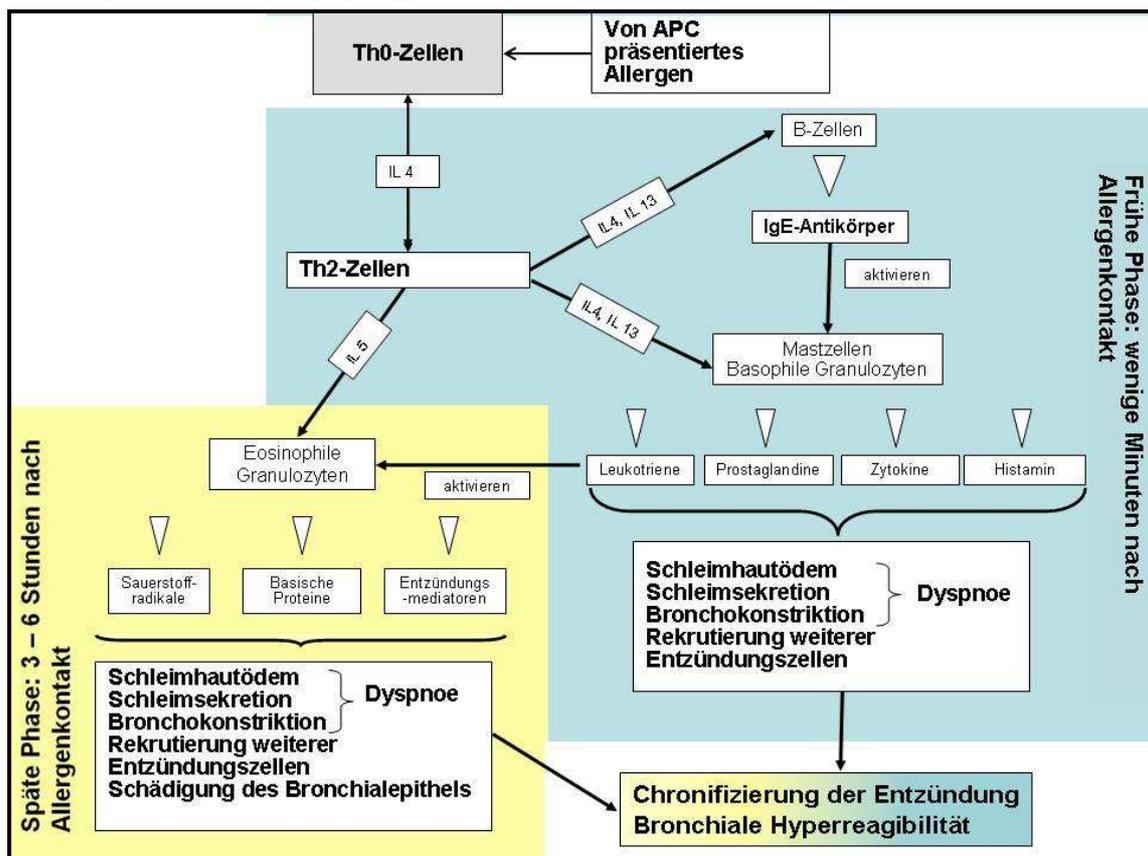
#### **Allergisches Asthma**

Bei der allergischen Form löst ein durch Antigen-präsentierende Zellen (APC) prozessiertes Allergen über T-Helferzellen des Typ II (Th2), IgE, Mastzellen und eosinophile Granulozyten (Effektorzellen) eine allergische Reaktion aus (11). Diese entzündlichen Vorgänge lassen sich zeitlich und nach dem beteiligten Zellmuster in zwei Phasen unterteilen (Abbildung 2).

Die **frühe Phase** ist charakterisiert durch eine erhöhte Anzahl und Aktivierung von Immunzellen sowohl der spezifischen als auch der unspezifischen Antwort und führt, nach dem Muster der allergischen Sofortreaktion, binnen Minuten nach Kontakt mit dem Triggerfaktor zum asthmatischen Anfall. Hierbei bewirken die von den Zellen freigesetzten Mediatoren (vor allem Interleukine und proinflammatorische Substanzen) eine gegenseitige Verstärkung und Rekrutierung weiterer Entzündungszellen und die pathologischen Veränderungen in der Bronchialschleimhaut. Durch Leukotriene und Prostaglandine wird die Gefäßpermeabilität gesteigert, was zu einem Ödem führt. Die ebenfalls von diesen Mediatoren ausgelöste Bronchokonstriktion und verstärkte Sekretbildung reduzieren den Atemwegsdurchmesser zusätzlich. Folgen sind akute Atemnot und ein oft produktiver Reizhusten (11, 51, 81, 82).

**Späte Phase:** Durch Mediatoren aus Th2 und Mastzellen wird die Entzündung perpetuiert. Es werden weitere Entzündungszellen wie neutrophile und eosinophile Granulozyten in das Bronchialgewebe rekrutiert (51, 69). Diese spielen eine zentrale Rolle bei der ca. 2 bis 8 Stunden nach Allergenkontakt stattfindenden Spätphase der Entzündungsreaktion. Eosinophile Granulozyten leiten durch proinflammatorische Mediatoren (vor allem Leukotriene) eine neuerliche Schleimhautschwellung und Hypersekretion ein und schädigen durch toxische Substanzen (unter anderem basische Proteine) das Bronchialepithel sowie den Flimmerzellapparat (11). Die Folge ist eine zweite Phase der Dyspnoe, welche unbehandelt Tage anhalten kann (107). Durch die vermehrte Sekretproduktion und die gleichzeitige Schädigung des für den Sekretabtransport verantwortlichen Flimmerzellapparates entsteht ein Sekretstau, der die Dyspnoe verschlimmert, einen produktiven Reizhusten triggert und Exazerbationen begünstigt (11, 51).

**Abbildung 2: Früh- und Spätphase der asthmatischen Entzündungsreaktion bei allergischem Asthma (modifiziert nach (82, 154))**



## **Nicht-allergisches Asthma**

Bei diesem sind die genauen Vorgänge weniger geklärt (3). Douwes et al. zeigten in einem Review, dass nur ca. 50% aller Asthmafälle auf eine eosinophile Entzündung der Atemwege zurückzuführen sind (41). Eine wichtige Rolle scheint beim nicht-allergischen Asthma vielmehr die Aktivierung des angeborenen Immunsystems eventuell über Makrophagen und Epithelzellen der Bronchialschleimhaut zu spielen. In der Folge kommt es zu einer Aktivierung von neutrophilen Granulozyten, die in die Bronchialschleimhaut einwandern und hier eine starke Entzündungsreaktion auslösen. Diese führt, wie beim allergischen Asthma, zu reversibler Atemwegsobstruktion und bronchialer Hyperreagibilität (41). Wichtige Auslösefaktoren des nicht-allergischen Astmas sind unter anderem bakterielle Endotoxine, Viren und Umweltreize wie kalte Luft, Zigarettenrauch oder Ozon (3, 41, 131). Möglicherweise finden im akuten Asthmaanfall auch häufig beide Vorgänge parallel statt (41).

## **Bronchiale Hyperreagibilität**

In der Entstehung und Entwicklung des Asthma bronchiale spielt bronchiale Hyperreagibilität (BHR) die entscheidende Rolle (51, 81). Die beiden Hauptcharakteristika der BHR sind eine übermäßige Sensibilität, also eine Linksverschiebung der Dosis-Antwort-Kurve von Bronchokonstriktoren wie Methacholin und eine übermäßige Reagibilität, also übermäßige Atemwegsobstruktion als Antwort auf bronchokonstriktive Reize (81).

Das anatomisch-histologische Korrelat des Remodelling ist eine Verdickung und Fibrosierung der Bronchialschleimhaut mit einer Hypertrophie und Hyperplasie der darunter liegenden glatten Muskelzellschicht sowie des Drüsenkörpers (51, 81). Durch direkte Lumenverengung der Atemwege und Elastizitätsverlust führen diese Vorgänge beim Asthmatiker zu einer zunehmenden Einschränkung der Lungenfunktion, was in einem erhöhten Atemwegswiderstand und einem verminderten Tiffeneau-Index (Abschnitt „Lungenfunktionsprüfung“) auch im anfallsfreien Intervall und in Ruhe messbar wird.

Entzündung und Remodelling stehen miteinander in engem Zusammenhang, sind jedoch weder zeitlich noch kausal in eine eindeutige Reihenfolge zu bringen. Vielmehr scheint es, als wären es zum einen parallel, zum anderen mit großem zeitlichem Abstand ablaufende Vorgänge, die sich gegenseitig verstärken, aber auch hemmen

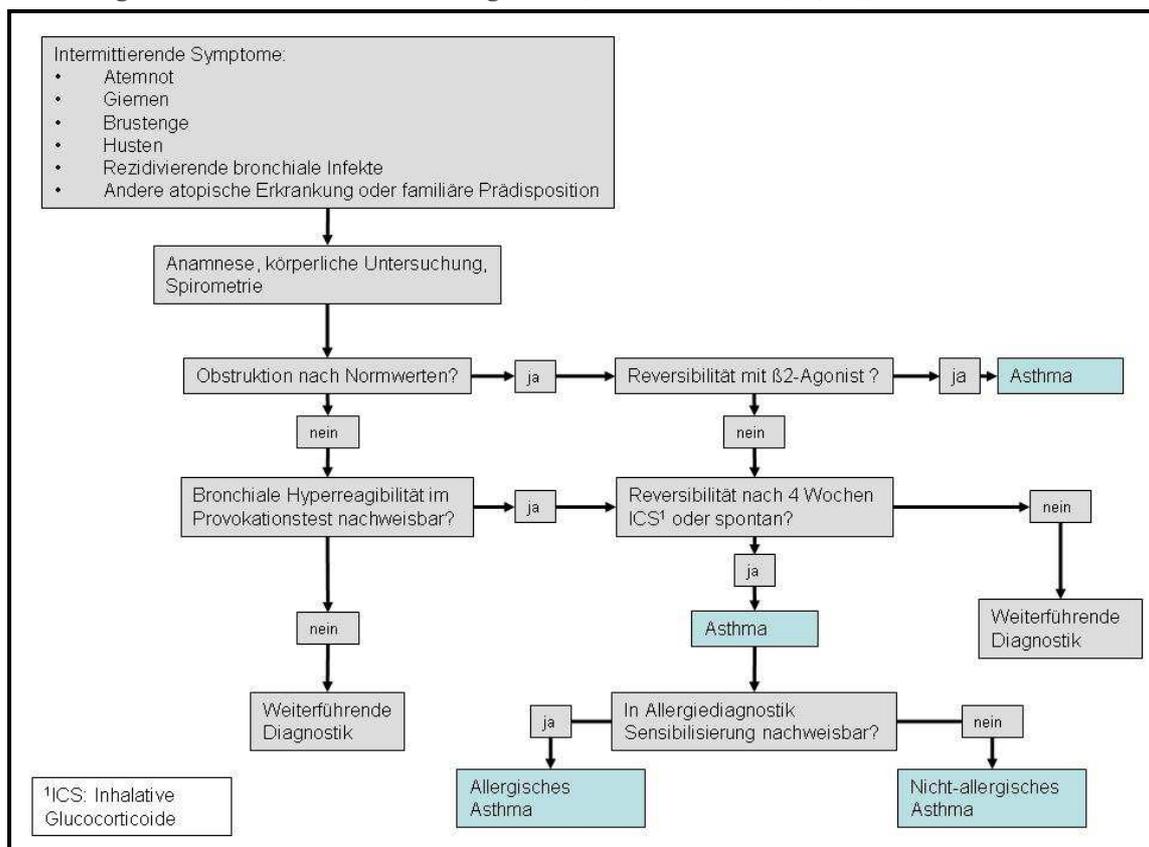
können. So fördern z. B. Leukotriene die Kollagenproduktion aus Fibroblasten und damit die Fibrosierung der Bronchialschleimhaut (81, 82). Neuere Studien zeigen, dass die Umbauvorgänge der Atemwege bei Kindern möglicherweise schon Jahre vor der klinischen Manifestation der Krankheit stattfinden (12).

### 1.1.4 Diagnostik und Therapie

#### Diagnostik

Die Diagnostik des Asthma bronchiale beruht auf der Anamnese, dem körperlichen Untersuchungsbefund und der Lungenfunktionsdiagnostik einschließlich der bronchialen Provokation. Das Flussschema der Asthmadagnostik für Kinder ab 6 Jahren nach den Empfehlungen der Deutschen Atemwegliga ist in Abbildung 3 dargestellt. Weitere Untersuchungsverfahren dienen dem Ausschluss von Differentialdiagnosen wie z. B. die Untersuchung der Natrium- und Chloridionenkonzentration im Schweiß zum Ausschluss einer zystischen Fibrose.

Abbildung 3: Flussschema der Asthmadagnostik (modifiziert nach (21, 24))



**Anamnese:** Anamnestische Faktoren, die für das Vorliegen eines Asthma bronchiale sprechen, sind:

- Asthma oder Atopie in der Familienanamnese
- Wiederholte Anfälle von Husten oder Atemnot vor allem in der Nacht und in den frühen Morgenstunden, oft in zeitlichem Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Triggerfaktoren
- Gleichzeitiges Vorliegen einer anderen allergischen Erkrankung

Die **klinische Untersuchung** kann im anfallsfreien Intervall unauffällig sein. Im Anfall finden sich Tachypnoe, Tachykardie, ein abgeschwächtes Atemgeräusch mit verlängertem Expirium und expiratorisches Giemen, Pfeifen und Brummen. Das Ausmaß möglicher Auskultationsphänomene korreliert jedoch nicht mit der Schwere der Atemwegsobstruktion. Bei sehr schwerer Obstruktion oder Sekretverlegung der Bronchien können die auskultatorischen Befunde auch völlig fehlen (sogenannter „Silent Chest“) (11).

Die **Lungenfunktionsprüfung** (Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie) gehört zur Basisdiagnostik des Asthmas. Die Spirometrie ist abhängig von der Mitarbeit des Patienten und deshalb erst ab einem Alter von ca. 5 Jahren empfohlen. Für kleinere Kinder stehen weniger von der Mitarbeit abhängige Verfahren wie die Ganzkörperplethysmographie zur Verfügung. Folgende Werte werden meist zur Bewertung einer Obstruktion (in Bezug auf alters- und geschlechtsspezifische Normwerte) herangezogen (23):

- Forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde ( $FEV_1$ ): das Luftvolumen, das nach tiefer Inspiration maximal in der ersten Sekunde ausgeatmet werden kann
- Vitalkapazität (VC) / Forcierte Vitalkapazität (FVC): das Luftvolumen, das nach maximaler Inspiration maximal ausgeatmet werden kann
- Tiffeneau-Index ( $FEV_1/VC \times 100$ ): beschreibt die relative Einsekundenkapazität in Bezug auf die Vitalkapazität

- Atemwegswiderstand (Raw): Wird in der Ganzkörperplethysmographie gemessen und beschreibt den Strömungswiderstand in den Atemwegen bei definierter Atmung

Man spricht von einer bronchialen Obstruktion, wenn der Tiffeneau-Index  $< 75\%$  des Normwertes ist (23). Eine weitere messbare Eigenschaft des Asthmas ist, im Unterschied beispielsweise zur COPD, die Reversibilität der bronchialen Obstruktion. Diese ist entweder spontan oder durch Bronchodilatoren erreichbar. Als reversibel wird die Obstruktion gewertet, wenn nach Applikation von Bronchodilatoren der Tiffeneau-Index um  $\geq 15\%$  zu- oder der Atemwegswiderstand um  $\geq 50\%$  abnimmt (23). Bei einem schweren Asthma ist häufig keine Reversibilität messbar (23). Bei normalen Lungenfunktionswerten und fortbestehender Verdachtsdiagnose kann die bronchiale Hyperreagibilität (BHR) in einem Provokationstest mit unspezifischen Reizstoffen (z. B. Kochsalz, Methacholin, kalte Luft, Anstrengung) nachgewiesen werden. Das Ergebnis wird als positiv gewertet, wenn die FEV<sub>1</sub> des Patienten nach Inhalation des Reizstoffes um  $> 15\%$  abfällt oder der Atemwegswiderstand um  $> 100\%$  steigt (23). Als Hilfsmittel zur täglichen Überwachung in der häuslichen Umgebung werden auch tragbare Peak-Flow-Meter genutzt (Peak-Flow: Exspiratorischer Spitzenfluss). Hierbei sind der Vergleich zu den persönlichen Bestwerten sowie die zirkadianen Schwankungen der Werte wichtig (23).

Mit einem **Hautpricktest** kann die Sensibilisierung auf Allergene nachgewiesen und so die Unterscheidung zwischen allergischem und nicht-allergischem Asthma erleichtert werden (15, 23). Das Messen des gesamten und spezifischen IgE liefert gegebenenfalls weitere Informationen über den Atopiestatus (23).

## **Therapie**

Es ist aktuell weder möglich, das Entstehen von Asthma durch präventive Maßnahmen zu verhindern, noch steht eine kausale Therapie der Erkrankung zur Verfügung (15).

So sind die Ziele der Asthmatherapie, eine möglichst vollständige Kontrolle der Krankheitssymptome (Atemnot, Husten, nächtliches Erwachen etc.) zu erreichen sowie Exazerbationen und Notfälle sowie den irreversiblen Umbau der Atemwege und die damit einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion so weit als möglich zu vermeiden. Gerade bei Kindern ist es wichtig, durch eine adäquate und einfach

anwendbare Therapie eine normale physische Leistungsfähigkeit zu erreichen und damit die soziale Integration und Entwicklung zu gewährleisten (15, 23).

Beruhend auf dem Erkenntnis, dass sowohl beim allergischen als auch beim nicht-allergischen Asthma der vorherrschende Pathomechanismus die bronchiale Entzündung ist, stehen kontinuierlich eingesetzte, anti-entzündlich wirksame Medikamente im Zentrum der medikamentösen Asthmatherapie (17) (Tabelle 1). Hierfür werden in erster Linie inhalative Corticosteroide (ICS, z. B. Budesonid) genutzt. Diese sind sehr effektiv in der Kontrolle der Entzündungsmechanismen und haben, inhalativ angewendet, relativ wenige corticoidspezifische Nebenwirkungen (82). Um die Wirkung der in großem Ausmaß für die Bronchokonstriktion, Sekretmobilisation und das Schleimhautödem verantwortlichen Leukotriene zu hemmen, können Leukotrienantagonisten (z. B. Montelukast) angewandt werden. Lang wirksame Bronchodilatoren (LABA, z. B. Formoterol) sind zur Prävention des Asthmaanfalls bedeutsam (15, 23, 82).

Binnen weniger Minuten wirksame Bronchodilatoren (SABA, z. B. Salbutamol) stehen für die kurzfristige Symptomlinderung zur Verfügung und können bei leichtem intermittierendem Asthma als alleinige Medikation eingesetzt werden (23). Ein erhöhter Bedarf oder eine geringere Wirksamkeit dieser Medikamente zeigt eine ungenügende Kontrolle der Erkrankung an und sollte zu einer Neuevaluation der Schweregradeinteilung und der Medikation führen (15, 23).

Wichtige präventive Maßnahmen sind das Meiden bekannter Triggerfaktoren (z. B. Tabakrauch oder Allergene). Ebenfalls von großer Bedeutung sind psychosoziale Betreuung und Patientenschulungen im Umgang mit der Erkrankung und den Medikamenten (z. B. richtiger Einsatz des Inhalationsgerätes, Notfalltherapie etc.) (15, 23).

**Tabelle 1: Einteilung nach Schweregrad und entsprechende Therapieempfehlungen nach der aktuellen Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga (23)**

Schweregradeinteilung	Aktuelle Therapieempfehlungen nach Leitlinien der Deutschen Atemwegsliga	
	Dauertherapie	Bedarfstherapie
<p><b>Stufe 1: intermittierend</b>  <b>Klinik:</b> Intermittierend Husten, leichte Atemnot, symptomfreies Intervall &gt; 2 Mon.  <b>Lungenfunktion:</b> Nur intermittierend obstruktiv, Lungenfunktion oft noch normal: FEV<sub>1</sub> &gt; 80% des Sollwertes, PEF-Tagesvariabilität &lt; 20%                      Im anfallsfreien Intervall o.p.B.</p>	Entfällt	SABA
<p><b>Stufe 2: geringgradig persistierend</b>  <b>Klinik:</b> Intervall zwischen Episoden &lt; 2 Mon.  <b>Lungenfunktion:</b> Nur episodisch obstruktiv, dann Lungenfunktion pathologisch: FEV<sub>1</sub> &lt; 80% des Sollwertes                      PEF-Tagesvariabilität &lt; 20%-30%                      Im anfallsfreien Intervall meist o.p.B.</p>	ICS in niedriger Dosis Alternative: Versuch mit Montelukast oder Cromonen für 4-8 Wochen	SABA
<p><b>Stufe 3: mittelgradig persistierend</b>  <b>Klinik:</b> An mehreren Tagen/Woche und auch nächtlich Symptome  <b>Lungenfunktion:</b> Auch im Intervall obstruktiv                      FEV<sub>1</sub> &lt; 80% des Sollwertes                      PEF-Tagesvariabilität &gt; 30%</p>	ICS in mittlerer Dosis Zusätzlich eine der folgenden Optionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Steigerung der Dosis des ICS</li> <li>• Montelukast</li> <li>• Theophyllin</li> <li>• LABA</li> </ul>	SABA
<p><b>Stufe 4: schwergradig persistierend</b>  <b>Klinik:</b> Täglich Symptome, häufig nächtlich                      Asthmasymptome  <b>Lungenfunktion:</b> Auch im Intervall obstruktiv                      FEV<sub>1</sub> &lt; 60% des Sollwertes                      PEF-Tagesvariabilität &gt; 30%</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ICS in hoher Dosis</li> <li>• LABA</li> </ul> Zusätzlich eine oder mehrere der folgenden Optionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retardiertes Theophyllin</li> <li>• Montelukast</li> <li>• systemisches Glucocorticoid in der niedrigsten noch effektiven Dosis</li> </ul>	SABA

FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde  
 ICS: Inhalatives Corticosteroid  
 LABA: Lang wirksames β2-Sympathomimetikum  
 o.p.B.: Ohne pathologischen Befund  
 PEF: Peak Expiratory Flow: Expiratorischer Spitzenfluss  
 SABA: Schnell wirksames β2-Sympathomimetikum

## 1.2 Ätiologie des Asthma bronchiale

Auch wenn über die zugrunde liegenden Faktoren in der Entstehung des Asthma bronchiale noch viele Fragen offenbleiben, konnten einige Risikofaktoren bereits eindeutig identifiziert werden.

### 1.2.1 Bekannte Risikofaktoren

#### Genetik

Kinder asthmatischer und atopischer Eltern haben ein erhöhtes Risiko, später selbst an Asthma zu erkranken (87, 149). Sind beide Eltern an Asthma erkrankt, beträgt das Asthmarisiko für das Kind 80% (107).

Bisher konnten mehr als 100 Gene und Genloci identifiziert werden, die in Zusammenhang mit der Ausprägung eines oder mehrerer pathophysiologischer Merkmale des Asthma bronchiale stehen (5, 115). So wurde 1999 von Baldini et al. gezeigt, dass bestimmte SNPs (Single Nucleotid Polymorphismen) im CD 14 Promoter<sup>1</sup> zu erniedrigten IgE-Spiegeln führen und damit protektiv für atopische Erkrankungen sind (7, 13). In Zusammenhang mit Entzündungsvorgängen und dem Umbau der Atemwege konnte das Kandidaten-Gen ADAM33 identifiziert und kloniert werden (7).

Trotz des wichtigen Einflusses der genetischen Prädisposition auf Entstehung, Verlauf und medikamentöse Beeinflussbarkeit des Asthmas kann die Erkrankung nicht allein auf Basis individueller genetischer Eigenschaften und Veränderungen erklärt werden. Man geht vielmehr davon aus, dass Asthma aus der Interaktion zwischen genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren entsteht. Die jeweilige Gewichtung dieser Pole ist variabel und zum einen von dem Maß der genetischen Vulnerabilität, zum anderen sowohl vom Zeitpunkt als auch von der Art der Umweltexposition abhängig (7, 134). Ein Beispiel hierfür ist die unterschiedliche Wirkung des sogenannten „Bauernhofeffekts“ (siehe Abschnitt 1.2.2 „Marker der Hygiene“) auf die spätere Neigung zu Asthma und Atopien. Diese scheint je nach dem Zeitpunkt und der Dauer der Exposition unterschiedlich zu sein (42, 134).

---

1 Promoter: die Region eines Genes, die für die Expression eines bestimmten Proteins, z. B. eines Signalstoffs, verantwortlich ist.

## **Tabakrauchexposition**

Tabakrauchexposition (sowohl aktiv als auch passiv) wurde in vielen Studien eindeutig als Risikofaktor sowohl für die Entwicklung als auch für die Aggravation der Symptome des Asthma bronchiale identifiziert (7, 32, 40). Auch intrauterine Tabakrauchbelastung des Kindes erhöht das Asthmarisiko; ihre Vermeidung ist somit eine der wichtigsten primärpräventiven Maßnahmen (23).

### **1.2.2 Marker der Hygiene**

Strachan postulierte 1989 die sogenannte Hygienehypothese, als er ein inverses Verhältnis zwischen der Familiengröße und der Lebenszeitprävalenz von atopischen Erkrankungen beobachtete (158). Er ging davon aus, dass die Anzahl durchgemachter Infektionen, übertragen vor allem durch den Kontakt zu älteren Geschwistern, entscheidenden Einfluss auf das Immunsystem ausübt. Auf molekularer Ebene entspricht diesem Bild das Gleichgewicht zwischen zwei sich gegenseitig hemmenden Populationen der T-Helferzellen, den Th1- und den Th2-Zellen. Während Th1-Zellen mit der Immunantwort auf Bakterien, Viren und Autoimmunerkrankungen assoziiert sind, spielen Th2-Zellen eine zentrale Rolle in der Parasitenabwehr und bei atopischen Erkrankungen (185). Eine mangelnde Stimulation der Th1-Zellen durch die mikrobielle Umgebung resultiert nach dieser anfänglichen Hypothese in einer enthemmten Th2-Produktion und damit in atopischen Erkrankungen (185).

Auf epidemiologischer Ebene wurden verschiedene Umweltfaktoren vor dem Hintergrund der Hygienehypothese untersucht.

#### **Familiengröße, Besuch einer Kindertagesstätte, durchgemachte Infektionen**

In mehreren Studien wurde ein protektiver Effekt der Familiengröße auf atopische Erkrankungen und Asthma bestätigt (74, 158, 169). Dieser scheint bei einer größeren Anzahl älterer Geschwister besonders stark ausgeprägt zu sein (60). Auch Kinder, die regelmäßig eine Tagesstätte besucht hatten, zeigten eine geringere Neigung zu atopischen Erkrankungen (14, 158). In der Folge wurden sowohl der Kontakt zu anderen Kindern als Marker für die Gesamtheit der durchgemachten Infektionen als auch einzelne Infektionen gezielt untersucht. Bei der gezielten Untersuchung einzelner Infektionen ist die Studienlage kontrovers. Protektive Effekte wurden unter anderem für *Toxoplasma gondii*, Tuberkulose, Wurm- und Parasiteninfektionen gefunden (17). So fanden mehrere epidemiologische Studien ein inverses Verhältnis zwischen

Tuberkulose-Infektion, erhaltener Tuberkulose-Impfung und der späteren Entwicklung atopischer Erkrankungen (17, 116, 170). Während Hepatitis-A-Infektionen einen protektiven Effekt zu haben scheinen, wiesen mehrere Studien einen adversen Effekt für RSV-Infektionen (Respiratory Syncytial Virus) nach. Der zugrunde liegende Pathomechanismus könnte eine starke Stimulation einer Th2-dominierten Immunantwort durch das RSV-Virus sein (7).

### **Endotoxine**

Ein anderer Ansatz ist, nicht nur krankheitserregende Keime zu untersuchen, sondern auch den allgemeinen Hygienestatus, also die gesamte mikrobielle Belastung im Lebensumfeld. Besonders der Gehalt von Endotoxinen (Bestandteil der Zellwand gramnegativer Bakterien) im Staub zeigte sich hierfür als wichtiger Marker (47). Endotoxine und andere mikrobielle Substanzen im Staub werden durch das Immunsystem erkannt und lösen eine Th1-gesteuerte inflammatorische Antwort aus (22). Durch dauerhaften Kontakt mit dem Immunsystem können sie eine Art Toleranz gegenüber häufigen Allergenen, wie Pollen oder Tierepithelien, bewirken (22).

### **Wohnort, Bauernhofkontakt**

Man geht davon aus, dass Kinder, die auf dem Land aufwachsen, einer höheren bakteriellen Belastung ausgesetzt sind. Diese entsteht unter anderem durch direkten oder indirekten Kontakt mit Kot von Wiederkäuern, Mykobakterien aus der Erde, Schimmelpilzsporen und Bakterien in der Nahrung. Viele Studien fanden einen protektiven Effekt des Lebens auf dem Land für allergische Sensibilisierung und atopische Erkrankungen (22, 113, 166). Besonders in europäischen Studien wurde ein protektiver Effekt des Lebens auf dem Land, und hier besonders des Lebens auf einem Bauernhof, für Asthma und Allergien beschrieben (22, 134, 137, 141). So fanden Braun-Fahrlander et al. in ländlichen Regionen Deutschlands, Österreichs und der Schweiz bei Bauernhofkindern höhere Endotoxinwerte als bei der vergleichbaren Landbevölkerung und stellten gleichzeitig ein inverses Verhältnis zwischen der Endotoxinlast in der häuslichen Umgebung und atopischen Erkrankungen fest (22). Midodzi et al. fanden in einer groß angelegten kanadischen Longitudinalstudie an anfänglich nicht-asthmatischen Kindern ein deutlich reduziertes Asthmarisiko bei Bauernhofkindern verglichen mit Kindern aus ländlichen Regionen, die nicht auf einem Bauernhof lebten (101). Eine neuseeländische Studie zur Wirkung des Zeitpunkts und der Dauer der Exposition fand ein inverses Verhältnis zwischen der Anzahl der auf

einem Bauernhof verbrachten Lebensjahre und dem Risiko für Asthma (42). Radon et al. zeigten in einer Querschnittsstudie in Deutschland ein besonders geringes Risiko für allergische Rhinitis bei Erwachsenen, die während des ersten Lebensjahres oder zwischen dem dritten und dem fünften Lebensjahr auf einem Bauernhof gelebt hatten (134).

### **Elterliche Bildung und sozioökonomischer Status**

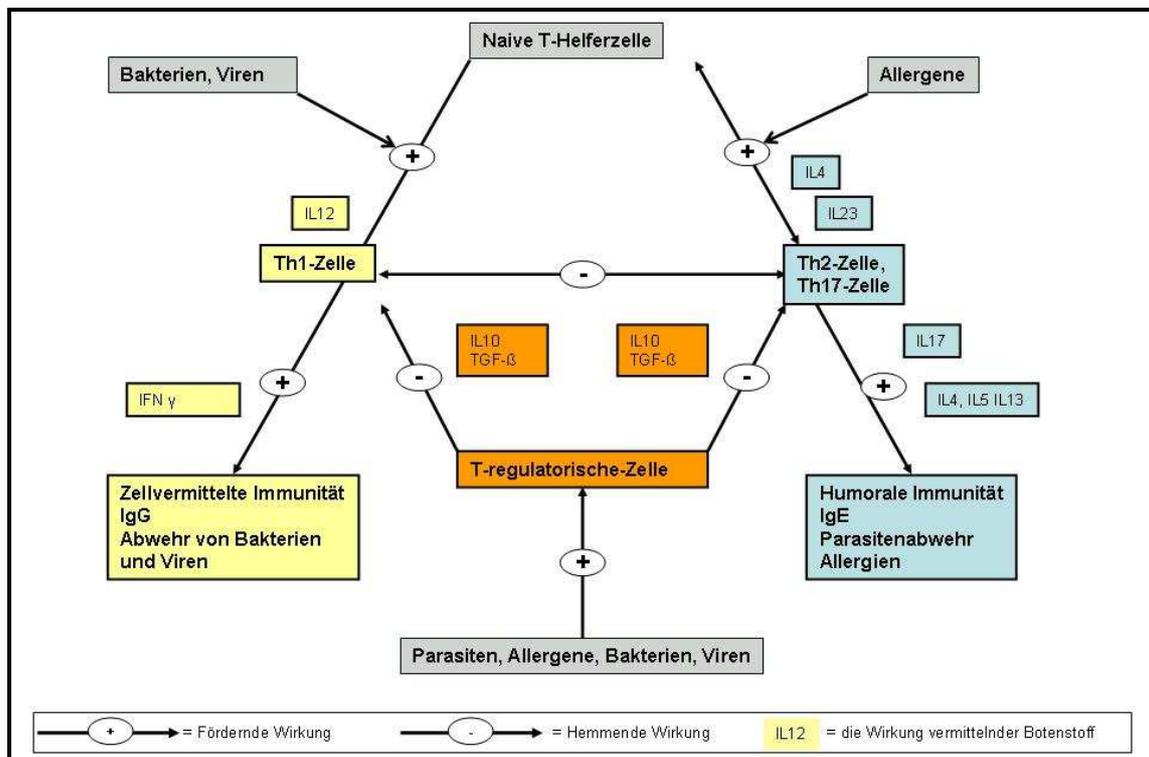
Während mehrere Studien zu dem Einfluss der elterlichen Bildung und des sozioökonomischen Status eine Häufung atopischer Erkrankungen (insbesondere von allergischer Rhinitis) bei Kindern aus wohlhabenden Familien fanden (62, 168), sind die Ergebnisse in Bezug auf Asthma kontrovers (62, 145). In neueren US-amerikanischen und lateinamerikanischen Studien offenbart sich eine besonders hohe Asthmaprävalenz bei Kindern aus sozial schwachen Familien (32, 186) und hierbei, insbesondere in Lateinamerika, ein höherer Anteil von nicht-allergischem Asthma (32, 91, 128). Dies steht im Widerspruch zur Hygienehypothese, denn gerade in dicht besiedelten Stadtvierteln mit einem niedrigen sozioökonomischen Status finden sich häufig höhere Endotoxinwerte und eine größere Verbreitung von gastrointestinalen Parasiten (32, 91). Möglicherweise wird aber bei der finanziell schlechtergestellten Stadtbevölkerung die protektive Wirkung des niedrigen Hygienestands durch andere, in verschiedenem Maße mit niedrigem sozioökonomischen Status assoziierte Risikofaktoren abgeschwächt oder ausgelöscht. Beispiele hierfür sind Tabakrauch- und Allergenexposition (z. B. gegenüber Küchenschaben-Allergenen und Schimmelpilzsporen), Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht und späteres Übergewicht (32, 135, 136, 145). Eine andere Möglichkeit ist, dass Kindern, die in einer urbanen Umgebung aufwachsen, der Kontakt zu Tieren und damit die Endotoxinexposition fehlt. Haus- und Stalltierhaltung war in vielen Studien mit einer hohen Endotoxinkonzentration im Hausstaub vergesellschaftet (16, 22, 131, 140).

### **Parasitosen**

Eine Beobachtung, die zunächst nicht mit der oben beschriebenen Hygienehypothese vereinbar war, ist die in mehreren Studien gezeigte niedrige Prävalenz atopischer Erkrankungen unter Bevölkerungsgruppen mit einer hohen Prävalenz von Parasitosen (106, 130). Da Parasiten wie Allergene die Population der Th2-Zellen stimulieren, wäre hier eine erhöhte Atopieprävalenz zu erwarten gewesen. Eine mögliche molekulare Erklärung ist die Identifikation eines dritten T-Helferzelltyps, der sogenannten

regulatorischen T-Zellen (Treg). Diese zeichnen sich durch die Sekretion der Th1- und Th2-suppressiven Zytokine TGF- $\beta$  und IL10 aus (130, 185). Parasiten sind, um im Wirtsorganismus überleben zu können, auf eine Toleranz dessen Immunsystems angewiesen. Diese bewirken sie möglicherweise durch eine Stimulation der Treg-Zellen, die dann die Th2-Antwort supprimieren (106, 130). Diesen Mechanismus nimmt man auch für die protektive Wirkung des Zusammenlebens mit einer Katze vor späteren Katzen-Allergien an (49, 185). Für die wichtige Rolle der Treg-Zellen spricht auch, dass bei atopischen Patienten nach erfolgreicher Hyposensibilisierung ein erhöhter Spiegel dieser Zellen im Blut gefunden wurde (185). Möglicherweise können Treg-Zellen, stimuliert durch Parasiten, Allergene, Viren oder Bakterien, sowohl Th1- als auch Th2-Zellen regulieren. Eine mangelnde Stimulation der Treg in einem Parasiten- und keimarmen Umfeld führte zu einer mangelnden Kontrolle der Th1- und Th2-Zellen und damit zu atopischen Erkrankungen (89) (Abbildung 4). Neuere experimentelle Studien identifizierten einen weiteren Zelltyp, die Th17-Zellen (benannt nach dem von ihnen produzierten Interleukin 17). Diese scheinen sowohl die Wirkung der Th2-Zellen zu verstärken als auch eine neutrophile Atemwegsentzündung zu bewirken (109). Man geht davon aus, dass auch Th17-Zellen von Treg-Zellen reguliert werden, die genauen Mechanismen sind hier jedoch noch unklar (50).

**Abbildung 4: Regulation der Th1- und Th2-Populationen durch Treg-Zellen (modifiziert nach (50, 185))**



### **1.2.3 Ernährung**

#### **Übergewicht, Adipositas**

Ein hoher BMI (Body-Mass-Index) ist mit einem erhöhten Asthma- und Atopierisiko assoziiert (135, 171). Radon und Schulze zeigten 2006, dass übergewichtige Erwachsene ein erhöhtes Asthma- und Atopierisiko haben, auch wenn sie auf einem Bauernhof aufwuchsen. Möglicherweise löscht also die spätere Übergewichtigkeit den protektiven Effekt des Bauernhofkontakts aus (135). Pathophysiologisch könnte hier die bei übergewichtigen Menschen häufige unspezifische Entzündungsreaktion eine wichtige Rolle spielen (135, 136). So fanden Radon et al. 2008 eine positive Korrelation zwischen dem bei übergewichtigen Menschen erhöhten proinflammatorischen Proteohormon Leptin und atopischer Sensibilisierung (136).

#### **Stillen**

Der protektive Effekt des Stillens vor atopischen Erkrankungen wurde in vielen Studien nachgewiesen (79, 117, 118). So wird Stillen von der Deutschen Atemwegsliga als Primärprävention vor Asthma bronchiale und von der AWMF<sup>2</sup> zur Primärprävention vor allergischen Erkrankungen empfohlen (10, 23). Eine Stlldauer von unter 3 Monaten hat sich als Risikofaktor erwiesen (118). Bezüglich der maximalen exklusiven Stlldauer zeigte eine finnische Geburtskohortenstudie, dass der späte Beginn des Zufütterns (nach mehr als vier Monaten) mit einem erhöhten Risiko für Allergien gegen Nahrungsmittel und inhalative Allergene verbunden ist (114).

### **1.2.4 Inhalative Allergene**

Inhalative Allergene, z. B. von Hausstaubmilben, sind die entscheidenden Auslösefaktoren für einen Asthmaanfall bei Atopikern und die Reduktion der Allergenlast ist ein wichtiger Bestandteil der Therapie und der Sekundärprävention des allergischen Asthmas (23). In Bezug auf die Rolle von Allergenen bei der Entstehung von Asthma ist die Studienlage kontrovers. Einige Untersuchungen zeigen, dass die Allergenexposition ursächlich für die Entwicklung eines allergischen Asthmas sein kann (7, 17, 31, 56). So wurde z. B. die Exposition gegenüber Küchenschaben-Allergenen als wichtiger Risikofaktor für die Asthmaentstehung und erhöhte IgE-Produktion identifiziert (6). Auf der anderen Seite zeigten Studien, dass gerade der

---

2 AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften.

langjährige und regelmäßige Kontakt mit Katzen zu einer verminderten Immunantwort auf deren Allergene führt (49). Auch Interventionsstudien zur Wirkung der Reduktion der Allergenbelastung wiesen für Asthma und atopische Sensibilisierung inkongruente Resultate auf. Auf der einen Seite konnte z. B. in der Isle-of-Wight-Studie durch eine stringente Reduktion der Hausstaubmilben-Allergene und Meidung von Nahrungsmittel-Allergenen von Geburt an die Prävalenz von Asthma und atopischer Sensibilisierung reduziert werden (155). Auf der anderen Seite zeigte sich z. B. in der PIAMA-Interventionsstudie kein protektiver Effekt auf Asthma und Atopien trotz erfolgter deutlicher Reduktion von Hausstaubmilben in Matratzen (33). Auch gibt es wenig Evidenz dafür, dass sich die innerhäusliche Allergenbelastung innerhalb der letzten Jahrzehnte stark geändert hat, während die Asthmaprävalenz signifikant anstieg (122).

**Tabelle 2: Potenzielle Risikofaktoren für die Entstehung des Asthmas im Kindesalter**

Faktor	Zusammenhang mit	
	allergischem Asthma	nicht-allergischem Asthma
Männliches Geschlecht (7)	↑	↑
Familiäre Prädisposition für Asthma oder AD (87, 107, 149)	↑	↑
Tabakrauchexposition (7, 23, 40)	↑	↑
Allergenbelastung (7, 17, 31, 56)	↑↓	—
Küchenschaben-Allergene (6)	↑	—
Schimmelpilz-Allergene (86)	↑	—
Leben auf dem Bauernhof (22, 134, 137, 141)	↓	—
Leben auf dem Land (22, 113, 166)	↓	—
Hohe Anzahl an Geschwistern (74, 157)	↓	—
Regelmäßiger Besuch einer Kindertagesstätte (14)	↓	—
Niedriger sozioökonomischer Stand der Eltern (32, 91, 157, 186)	↓	↑↓
Infektion mit Mycobakterium Tuberculosis, BCG-Impfung (116)	↓	—
RSV-Infektionen (7)	—	↑
Infektionen mit Parasiten oder Würmern (106, 130)	↓	—
Stillzeit > 3 Monate (79, 118)	↓	—

↓ : Evidenzen überwiegend für ein erniedrigtes Risiko  
 ↑ : Evidenzen überwiegend für ein erhöhtes Risiko  
 ↑↓ : Evidenzen sowohl für ein erhöhtes als auch für ein erniedrigtes Risiko  
 — : Keine oder sehr wenig Evidenzen für einen protektiven oder adversen Effekt  
 AD: atopische Krankheiten  
 RSV: Respiratory Syncytial Virus

## **1.3 Lateinamerika**

### **1.3.1 Epidemiologie des Asthma bronchiale in Lateinamerika**

In Lateinamerika ist die Asthmaprävalenz ebenso hoch und ebenso variabel wie in Industrienationen (91). Laut Daten der oben beschriebenen ISAAC-III-Studie schwankt die Prävalenz von Asthmasymptomen bei 6- bis 7-Jährigen in den einzelnen Ländern zwischen 8% (Mexiko) und 38% (Costa Rica) (8). Bei Betrachtung der geografischen Verteilung ist eine mit der Nähe zum Äquator steigende Asthmaprävalenz zu beobachten (93, 156). Eine weitere Querschnittsstudie zeigte denselben Effekt für Asthma und atopisches Ekzem innerhalb von Brasilien: Je näher das Studienzentrum am Äquator lag und je höher die durchschnittliche Jahrestemperatur war, desto höher war die Prävalenz des ärztlich diagnostizierten Asthmas und des atopischen Ekzems (156).

In den meisten lateinamerikanischen Ländern ist Asthma ein schwerwiegendes Gesundheitsproblem, das erst langsam in den Mittelpunkt der nationalen und internationalen Aufmerksamkeit rückt (93). In einer großen panamerikanischen Studie im Jahr 2003 gaben 79% der Erwachsenen und 68% der Kinder an, durch ihr Asthma in ihren Alltags- und Freizeitaktivitäten eingeschränkt zu sein. Mehr als 56% hatten mindestens einmal pro Woche tagsüber Asthmasymptome, 45% erwachten mindestens einmal pro Woche nachts wegen Asthmaanfällen. Mehr als die Hälfte der Erwachsenen und Kinder waren in dem vergangenen Jahr stationär im Krankenhaus oder mussten Nothilfe in Anspruch nehmen. Nur 2% der untersuchten Asthmapatienten erfüllten alle WHO-Kriterien eines kontrollierten Asthmas (111). In Mexiko starben laut einem aktuellen Bericht der WHO in den letzten Jahren im Durchschnitt 14,5 von 100.000 Asthmatikern pro Jahr an ihrer Erkrankung, in Kolumbien waren es 10 (von 100.000) (95). Demgegenüber stehen in Deutschland und in den USA 5 Todesfälle pro 100.000 Erkrankte und Jahr (95). Gründe für diese hohe Morbidität und Mortalität in vielen Ländern Lateinamerikas sind eine nicht ausreichende Anwendung der nationalen und internationalen Guidelines für das Asthmanagement, eine ungenügende Aufklärung und Schulung der Patienten und, insbesondere für ärmere Bevölkerungsschichten, der schwierige Zugang zu medizinischer Behandlung und der zu hohe Preis von Medikamenten (52, 111).

### **1.3.2 Die Hygienehypothese in Lateinamerika**

Mehrere Studien deuten darauf hin, dass die oben beschriebene Hygienehypothese in Lateinamerika weniger anwendbar ist als in den westlichen Industrienationen. In Lateinamerika ist gerade in Regionen mit einem hohen Parasitenbefall, einer hohen Prävalenz von respiratorischen und gastrointestinalen Infektionen sowie in Bevölkerungsgruppen mit einem niedrigen sozioökonomischen Status die Asthmaprävalenz hoch (91, 93, 111). Die im Sinne der Hygienehypothese als protektiv geltenden Faktoren stellen hier also möglicherweise sogar ein erhöhtes Risiko für Asthma dar. Durch ihr Zusammenspiel scheint auch ein anderer Asthmaphänotyp zu entstehen. Dieser ist charakterisiert durch einen größeren Anteil von schweren Asthmaerkrankungen, besonders in den ersten beiden Lebensjahren und vor allem bei den sozial schwächeren Bevölkerungsgruppen. Auch zeichnet sich in einigen lateinamerikanischen Ländern eine höhere Prävalenz von nicht-allergischem Asthma ab (32, 91, 146).

Zur Verteilung der Prävalenz auf ländliche und städtische Gebiete in Lateinamerika gibt es bisher wenig empirische Daten. Im Rahmen von ISAAC II wurden große Unterschiede zwischen der Asthmaprävalenz in einer ländlichen Provinz Ecuadors (1%) und einer städtischen Region Brasiliens (26%) beobachtet (32, 179).

Ein ebenfalls wichtiger Aspekt ist die in Lateinamerika rasch zunehmende Urbanisierung. Diese geht möglicherweise mit einer Erhöhung des Asthmarisikos einher. Schätzungen zufolge leben aktuell 64% der Lateinamerikaner in Städten, in Europa sind es 73% und in Nordamerika 75% (32). Wichtige Folgen der Urbanisierung sind unter anderem Änderungen der Ernährungsgewohnheiten und der Allergenexposition (hauptsächlich perenniale Innenraumallergene), Abnahme der körperlichen Aktivität und Änderungen des mikrobiellen Umfelds (32). In Lateinamerika scheinen die mit dem urbanen Umfeld verbundenen Lebensumstände eine wichtige Rolle zu spielen, denn hier ist gerade in Städten die Asthmaprävalenz besonders hoch (32, 52).

Bisher gibt es in Lateinamerika insbesondere für pädiatrische Studienpopulationen sehr wenige Studien zu dem Zusammenhang zwischen Asthma und Markern der Hygiene. Eine Studie an jungen Erwachsenen in einer ländlichen Gegend Chiles fand widersprüchliche Resultate bezüglich der untersuchten Marker der Hygiene. So waren

z. B. die Anzahl der Geschwister und der Kontakt zu Hunden invers mit atopischen Erkrankungen assoziiert, während Kontakt zu Katzen und Geflügel das Risiko für allergische Rhinitis erhöhte (163). Über mit Urbanisierung assoziierte Risikofaktoren für Asthma und Allergie bei Kindern gibt es bisher eine Studie in Ecuador und Brasilien, deren Ergebnisse noch nicht veröffentlicht sind (31). Die vorliegende Arbeit untersucht Kinder aus überwiegend urbanem oder kleinstädtischem Umfeld in Chile und kann so erste Hinweise über wichtige Risikofaktoren in einer urbanen Population geben. Wichtige Marker der Hygiene wie die Endotoxinexposition und die Prävalenz von Parasitosen wurden objektiv erfasst. So können aktuelle Daten zur Anwendbarkeit der Hygienehypothese für Kinder in Lateinamerika gewonnen werden.

## **1.4 Chile**

### **1.4.1 Vorstellung des Landes und der Studienregion**

Wie im Folgenden dargelegt, hat in Chile in den letzten Dekaden ein tief greifender epidemiologischer Wandel stattgefunden. Gleichzeitig mit diesem Wandel sind die Prävalenzen von Asthma und atopischen Erkrankungen deutlich gestiegen. In diesem Sinne ist Chile heute vergleichbar mit Ostdeutschland nach der Wiedervereinigung (siehe Abschnitt 1.1.1 „Epidemiologie“), auch hier fand gleichzeitig mit einer profunden Änderung der Lebensumstände ein deutlicher Anstieg der Prävalenz von Asthma und atopischen Erkrankungen statt. In Chile bietet sich also die einzigartige Möglichkeit, auf Grundlage der in Deutschland gemachten Erfahrungen die Hypothesen über das Zusammenspiel zwischen Umweltfaktoren und der Entwicklung des kindlichen Immunsystems in einem Land im epidemiologischen Wandel zu überprüfen und zu vertiefen. Chile liegt im äußeren Südwesten Lateinamerikas und grenzt an Peru, Bolivien und Argentinien. Schmal und lang gestreckt reicht es mit einer Länge von 4300 km und einer Breite von durchschnittlich 175 km von der Atacamawüste bis zur Antarktis.

Abbildung 5: Politische Karte von Chile mit Darstellung der 15 Verwaltungsregionen (108)



Chile befindet sich im demografischen, wirtschaftlichen und sozialen Wandel. Seit dem Ende der Pinochet-Regierung 1990 ist das Wirtschaftswachstum stabil, das Pro-Kopf-Einkommen ist seit 2001 im Mittel um jährlich 4% gestiegen (119, 121). Der Anteil der Personen, die nach chilenischer Definition unter der Armutsgrenze<sup>3</sup> leben, ist von 39% im Jahr 1990 auf 14% im Jahr 2007 gesunken (99, 119). Die Urbanisierung nimmt zu, aktuell leben 87% der chilenischen Bevölkerung in Städten, 1992 waren es noch 84% (71). Gleichzeitig zu den wirtschaftlichen und sozialen Veränderungen vollzieht sich in Chile auch ein epidemiologischer Wandel: Die Kindersterblichkeit ist von 15 pro 1000 Lebendgeburten im Jahr 1990 auf 8 pro 1000 Lebendgeburten im Jahr 2004 gesunken (37, 121). Die aktuelle Lebenserwartung für Kinder, die in den Jahren 2005 bis 2010 zur Welt kamen, liegt bei 78 Jahren (37).

Durch Impf- und Präventionsprogramme des Gesundheitsministeriums konnten Infektionskrankheiten erfolgreich reduziert werden. In Zusammenarbeit mit

---

3 Nach Definition des chilenischen Ministeriums für Planung und Kooperation (Ministerio de Planificación y Cooperación (MIDEPLAN)) gelten die Menschen als „arm“, deren monatliches Einkommen unter dem Mindesteinkommen zur Befriedigung der Grundbedürfnisse liegt. Dieses lag im Jahr 2006 bei 68 €/Monat für Stadtbewohner und 46 €/Monat für Landbewohner (73).

internationalen Gesundheitsorganisationen wurde in Chile ein Impfkalendar (PAI)<sup>4</sup> entwickelt, der weitgehend dem der deutschen STIKO<sup>5</sup> entspricht. Die hier aufgeführten Impfungen sind für die betreffende Altersgruppe obligatorisch und kostenlos. Sie werden im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt. Die aktuelle Durchimpfungsrate wird vom chilenischen Gesundheitsamt mit 94% für BCG, 95% für die Fünffach-Impfung<sup>6</sup> und 92% für die Dreifach-Impfung<sup>7</sup> angegeben (37). Seit 2000 ist in Chile kein Fall von Masern mehr dokumentiert worden. Die Inzidenz von Typhus ist von 121 pro 100.000 Personen im Jahr 1978 auf 4 pro 100.000 Personen im Jahr 2003 gesunken (102). Die Tuberkulose-Inzidenz konnte durch Hygienemaßnahmen (z. B. haben aktuell 93% der chilenischen Haushalte Zugang zu Trinkwasser und 83% sind an die Kanalisation angeschlossen (36)) von 60 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen im Jahr 1982 auf 16 pro 100.000 Personen im Jahr 2005 gesenkt werden (37, 88).

### **Valdivia, Región de los Ríos**

Valdivia liegt im Süden Chiles und ist mit rund 130.000 Einwohnern die Hauptstadt der Región de los Ríos (XIV. Region). Die wirtschaftlichen Schwerpunkte der Region sind Land- und Forstwirtschaft. 2006 erwirtschaftete die Region 5% des chilenischen Bruttoinlandsprodukts. Die Arbeitslosigkeit lag im Jahr 2006 mit 6% unter dem nationalen Durchschnitt von 8%. In der XIV. Region leben mit 14% ebenso viele Menschen unter der Armutsgrenze wie im Rest des Landes. Das durchschnittliche Einkommen ist niedriger als der nationale Durchschnitt (36). Aktuell leben 69% der Bevölkerung in Städten, weniger als im chilenischen Durchschnitt.

15% der Bevölkerung geben an, einer indigenen Bevölkerungsgruppe anzugehören, davon zählen sich 99% zu den Mapuche (36). Diese Prävalenzen liegen höher als im Rest des Landes, insgesamt zählten sich bei einer nationalen Umfrage 2006 7% der Chilenen zur indigenen Bevölkerung (100).

---

4 PAI: Programa Nacional Ampliado de Inmunizaciones: erweitertes nationales Impfprogramm.

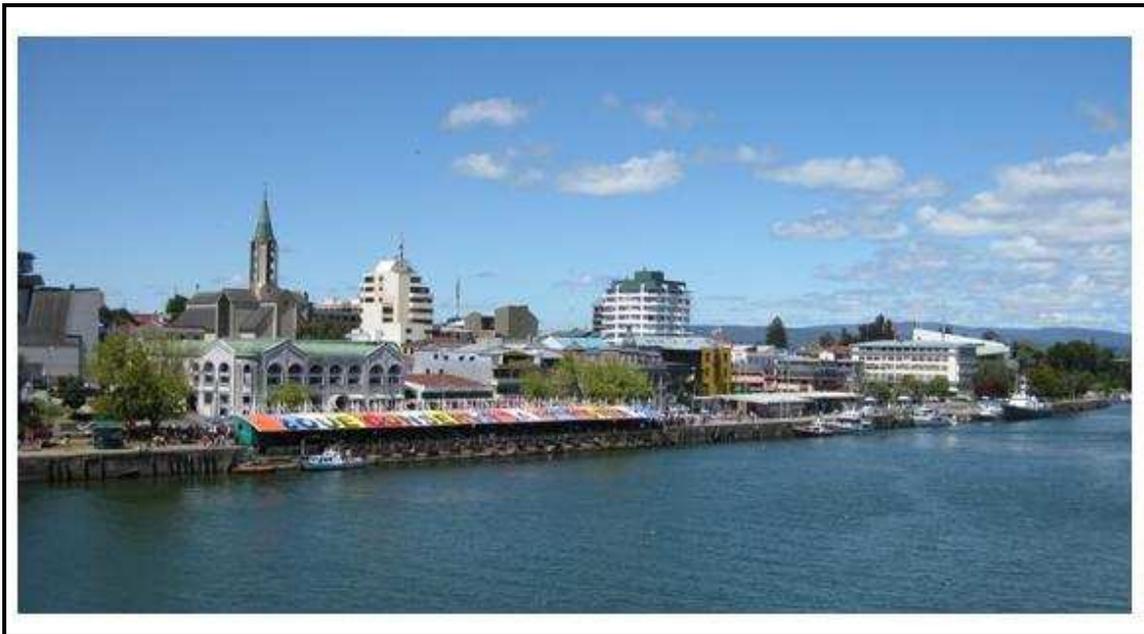
5 STIKO: Ständige Impfkommission des Robert-Koch-Institutes.

6 Fünffach-Impfung: Diphtherie, Tetanus, Pertussis (DTP), Haemophilus Influenzae B, Hepatitis B. Die Prävalenzangaben gelten für die dritte Wiederholungsimpfung, weitere Wiederholungen für DTP sind mit 18 Monaten und 4 Jahren empfohlen (37).

7 Dreifach-Impfung: Masern, Mumps, Röteln. Die Prävalenzangabe gilt für den Impfstatus mit 12 Monaten, mit 6 Jahren ist eine Wiederholung empfohlen (37).

Wie im Rest des Landes fand auch in der Región de los Ríos ein tief greifender epidemiologischer Wandel statt. Die aktuellen Zahlen wichtiger Gesundheitsindikatoren wie Kindersterblichkeit (8/1000 Lebendgeburten) und Lebenserwartung (76 Jahre für Kinder, die in den Jahren 2005 bis 2010 geboren sind) entsprechen den nationalen Durchschnittswerten. Die Inzidenz von Tuberkulose lag im Jahr 2005 mit 17 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner etwas höher als im Rest des Landes, die Inzidenz von Hepatitis B mit 12 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner leicht unter dem nationalen Schnitt von 16 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner.

**Abbildung 6: Valdivia, Blick auf den Río Valdivia und das Stadtzentrum**



Für die vorliegende Studie wurden Fälle und Kontrollen im Hospital Base Valdivia (HBV) und im Consultorio Externo Valdivia (CEV) rekrutiert. Beide Einrichtungen werden im Material- und Methodenteil ausführlicher beschrieben (siehe Material und Methoden, Abschnitt 3.2 „Untersuchungskollektiv“, hier „Rekrutierungsorte“).

### **1.4.2 Epidemiologie des Asthma bronchiale in Chile**

Wie auch in westlichen Industrienationen erfolgte in Chile in den letzten Jahren gleichzeitig mit der Abnahme der Infektionskrankheiten eine deutliche Zunahme von Asthma, Allergien und Autoimmunerkrankungen. Zwischen den Erhebungen von ISAAC I (1994) und III (2002) stieg in der Gruppe der 13- bis 14-Jährigen die Prävalenz der Asthmasymptome von 10% auf 16%. Die Prävalenz atopischer Krankheiten (allergische Rhinitis und atopisches Ekzem) verdoppelten sich sogar im gleichen Zeitraum von 11% auf 22% (8). Im Unterschied zu anderen

lateinamerikanischen Ländern (wie z. B. Brasilien) scheint in Chile wie in Europa der allergische Phänotyp des Asthma bronchiale vorzuherrschen (32, 92, 146). Ebenfalls im Unterschied zu anderen lateinamerikanischen Zentren, insbesondere zu Brasilien, ist in Chile kein Anstieg der Asthmaprävalenz mit steigender Nähe zum Äquator und steigenden Temperaturen zu beobachten (92).

Als eines von den drei Studienzentren der ersten und dritten ISAAC-Studie hat die Universidad Austral de Chile (UACH) in Valdivia wesentlich zu der Datengewinnung über die Entwicklung von Asthma und atopischen Erkrankungen in Chile beigetragen. Auch für Valdivia zeigte sich, wie im Rest des Landes, eine starke Zunahme der Asthmaprävalenz. In der Gruppe der 13- bis 14-Jährigen stieg diese von 12% im Jahr 1994 auf 16% im Jahr 2002. Bei den 6- bis 7-Jährigen lag die Prävalenz 2002 bei 16% und damit höher als in Deutschland und auch höher als im Rest des Landes (92).

Parallel zu den Veränderungen der übertragbaren und nicht-übertragbaren Erkrankungen rückt in Chile ein anderes, „westliches“ Gesundheitsproblem in den Vordergrund: Mit der Änderung der Ernährungsgewohnheiten (es werden in steigendem Maße Softdrinks und Fast Food konsumiert (164)) ist der Anteil der übergewichtigen Bevölkerung in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen (164). Aktuell sind laut einem Bericht des chilenischen Gesundheitsministeriums 22% der Kinder unter 6 Jahren übergewichtig und knapp 10% adipös<sup>8</sup>. Ca. 30% der Erwachsenen sind übergewichtig oder adipös (103). Chile hat damit die höchste Prävalenz von infantiler und adulter Adipositas in Lateinamerika (2). Demgegenüber ist Unterernährung bei Kindern, in Chile noch bis in die achtziger Jahre ein schwerwiegendes Gesundheitsproblem (164), heute fast nicht mehr existent. Aktuell sind lediglich 0,3% der Kinder unter 6 Jahren unterernährt (37).

---

8 Die WHO hat für die meisten Länder weltweit für jeweilige Körpergrößen von Kindern geschlechtsspezifische Gewichtsverteilungen mit Median und Standardabweichungen ( $\sigma$ ) ermittelt (182). Auf Basis dessen gelten Kinder mit einem Körpergewicht (KG)  $> M + 1 \sigma$  als übergewichtig und Kinder mit  $KG > M + 2 \sigma$  als adipös.

### 1.4.3 Das chilenische Gesundheitssystem

Chiles Gesundheitssystem basiert noch heute im Wesentlichen auf der von Pinochet nach dem Staatsstreich 1973 vorgenommenen Gesundheitsreform (161). Seine neoliberale Reform begründete die Konkurrenz zwischen dem öffentlichen und dem privaten Sektor und förderte vor allem die privaten Versicherer (161).

#### Die öffentlichen Versicherungen

Der öffentliche Gesundheitssektor, der sogenannte FONASA<sup>9</sup>, wurde 1979 gegründet und entspricht dem traditionellen sozialstaatlichen Modell: Die Versicherten bezahlen monatlich einen bestimmten Anteil ihres Einkommens und erhalten gesundheitliche Versorgung (55). Die Mittel dieser öffentlichen Krankenkasse setzen sich aus den monatlichen Beiträgen der Versicherten (7% des versteuerbaren Einkommens) und den Steuereinnahmen der Regierung zusammen (55, 161). Aus diesen Mitteln wird die gesundheitliche Versorgung aller Beitragszahler und auch die der Versicherten, die keine Beiträge leisten können (FONASA A und PRAIS<sup>10</sup>), finanziert. Nach Einkommensklasse werden die Allgemeinversicherten folgenden Gruppen zugeordnet (54, 121, 161):

- FONASA A, PRAIS: Versicherte ohne Einkommen (Mittellose)
- FONASA B: Versicherte mit sehr niedrigem Einkommen, monatliches versteuerbares Einkommen  $\leq 159.000$  chilenische Pesos (ca. 229 €<sup>11</sup>)
- FONASA C: Versicherte mit niedrigem Einkommen, monatliches versteuerbares Einkommen  $\geq 159.000$  chilenische Pesos (ca. 229 €) und  $\leq 232.140$  chilenische Pesos (ca. 334 €)
- FONASA D: Versicherte mit höherem Einkommen, monatliches versteuerbares Einkommen  $> 232.140$  chilenische Pesos (ca. 334 €)

---

9 FONASA: Fondo Nacional de Salud: nationaler Gesundheitsfonds, öffentliche Versicherung.

10 PRAIS: Programa de Reparación y Ayuda Integral en Salud y Derechos: Programm für Wiedergutmachung und gesamtheitliche Hilfe in Gesundheit und Recht. In dieses Programm werden Opfer der Militärdiktatur und deren überlebende Angehörige aufgenommen (53).

11 Alle Angaben in Euro basierend auf dem Wechselkurs vom 11.4.2010, abgerufen auf <http://de.finance.yahoo.com/waehrungen/waehrungsrechner/>.

Die zu leistenden monatlichen Beiträge und Zuzahlungen zu medizinischen Behandlungen und Medikamenten sind ebenfalls nach Einkommensklassen gestaffelt (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Leistungen und Zuzahlungen bei FONASA-Mitgliedern (nach (55))**

	<b>FONASA A, PRAIS</b>	<b>FONASA B</b>	<b>FONASA C</b>	<b>FONASA D</b>
<b>Monatliche Beiträge</b>	keine	7% des monatlichen Einkommens	7% des monatlichen Einkommens	7% des monatlichen Einkommens
<b>Zuzahlungen zu Leistungen (% der Kosten):</b>				
Allgemeinmedizinische Grundversorgung <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorsorgeuntersuchungen</li> <li>• Schwangerenversorgung</li> <li>• Versorgung bei chronischen Krankheiten (AUGE) (s.u.)</li> </ul>	keine	keine	keine	keine
Notwendige Medikamente	keine	keine	40%	65%
Behandlungen in spezialisierten Zentren	keine	keine	10%	20%
Notfallbehandlungen	keine	keine	10%	20%
Chirurgische Interventionen	keine	keine	10%	20%
Zahnärztliche Behandlungen	keine	30%	50%	80%

Allgemeine Kliniken stehen allen Patienten offen und bieten, zumindest in größeren urbanen Zentren, ein umfassendes Behandlungsspektrum in allen Fachbereichen inklusive intensivmedizinischer Behandlung und Notfallambulanz. Allerdings haben die Versicherten, insbesondere in den Spezialabteilungen, mit sehr langen Wartezeiten zu rechnen. So betrug die Wartezeit in der Asthmasprechstunde in dem öffentlichen Krankenhaus von Valdivia, dem Hospital Base, oft mehr als 3 Stunden. Zudem war es für die Patienten sehr schwierig, zusätzlich zu regulären Kontrollterminen (alle 3 Monate) bei akuter Verschlechterung zeitnah einen Termin zu erhalten (Beobachtungen der Autorin im Zeitraum November 2008 bis April 2009).

Im ambulanten Bereich stehen den Allgemeinversicherten sogenannte Consultorios zur Verfügung. Ein Consultorio ist in Chile eine Einrichtung zur allgemeinmedizinischen

und pädiatrischen Erst- und Grundversorgung, vergleichbar einer großen Gemeinschaftspraxis in Deutschland. Consultorios leisten keine Notfallversorgung.

### **Die privaten Versicherungen**

Die privaten Versicherungen, sogenannte ISAPRES<sup>12</sup>, wurden 1981 gegründet. Sie bieten individuelle Gesundheitsversorgung. Für die meisten Erkrankungen gibt es sowohl im ambulanten wie auch im stationären Bereich eine private Behandlungsmöglichkeit inklusive Notfallversorgung und intensivmedizinischer Behandlung. Prinzipiell dienen die privaten Kliniken und Praxen der Versorgung von ISAPRE-Mitgliedern, Allgemeinversicherte der Gruppen FONASA B, C und D sind aber bei entsprechenden Zuzahlungen berechtigt, Leistungen der privaten Anbieter in Anspruch zu nehmen.

Die monatlichen Raten und Zuzahlungen zu Gesundheitsleistungen sind bei den ISAPRES nach Alter, Geschlecht und individuellen gesundheitlichen Risikofaktoren gestaffelt. Prinzipiell kann sich in Chile jeder privat versichern, allerdings sind gerade bei schweren Erkrankungen die vom Versicherten zu leistenden monatlichen Prämien und Zuzahlungen sehr hoch (161). So stehen die ISAPRES hauptsächlich für wohlhabende Bürger mit niedrigen gesundheitlichen Risiken offen. 2003 betrug das durchschnittliche Einkommen der ISAPRE-Mitglieder mehr als das Vierfache des der FONASA-Mitglieder. Im ärmsten Fünftel der Bevölkerung sind nur 2% privat versichert, während 51% des reichsten Fünftels privat versichert sind. Insgesamt waren 2006 16% der chilenischen Bevölkerung ISAPRE-Mitglieder (161).

---

12 ISAPRE: Sistema de Instituciones de Salud Previsional: System der Institutionen der Gesundheitsvorsorge, private Versicherungen.

## **1.4.4 Diagnostik und Therapie des Asthma bronchiale in Chile**

### **Diagnostik**

Diagnostik und Behandlung asthmatischer Erkrankungen bei Kindern erfolgen in Chile nach nationalen Leitlinien (Guías Clínicas para el Diagnóstico y Tratamiento del Asma en el Menor de 15 Años) (9). Wie in Deutschland beruht die Asthmadiagnose auf den drei Säulen Klinik (Anamnese und Symptomatik), Lungenfunktionsprüfung und Ausschluss von Differentialdiagnosen. In Chile liegt das Hauptaugenmerk jedoch mehr auf der Klinik und dem Ausschluss von Differentialdiagnosen. So wird die Spirometrie zwar empfohlen, gilt aber nicht, wie in Deutschland, als notwendige Basisdiagnostik. Dafür ist eine Röntgenaufnahme des Thorax bei jedem Patienten Pflicht, der sich mit der Verdachtsdiagnose Asthma vorstellt. Diese Untersuchung ist in Deutschland als sinnvoll, aber nicht zwingend erforderlich eingestuft (23). Während in Deutschland mit z. B. der Ganzkörperplethysmographie mit arbeitsunabhängige Messverfahren der Lungenfunktion zur Verfügung stehen, erfolgt die Diagnose in Chile beruhend auf der Anamnese, der Symptomatik und die Familienanamnese. Abbildung 7 gibt einen Überblick über die drei Komponenten der Asthmadiagnostik in Chile.

Spirometrie, Provokationstest, Röntgen-Thorax und Pricktest werden in Chile in spezialisierten Zentren (Centro Diagnóstico Terapéutico, CDT) durchgeführt. Das CDT Valdivias ist das Policlínico Respiratorio im Hospital Base Valdivia. Bei der Einteilung der Schweregrade werden in Chile, anders als in Deutschland, auch Faktoren der Lebensqualität miteinbezogen. Dazu gehören versäumte Schultage und Anzeichen eines unkontrollierten Asthmas, wie der Besuch in Notfallambulanzen (9, 104).

**Abbildung 7: Asthmadiagnostik in Chile nach Guías Clínicas (modifiziert nach (9))**

Klinik	Lungenfunktionsprüfung	Differenzialdiagnosen
<p><b>Anamnese</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiederholte Episoden von Atemnot, Giemen und Reizhusten, besonders nachts und in den frühen Morgenstunden, die sich mit Bronchodilatoren bessern</li> <li>Auslösbarkeit o.g. Symptome durch physische oder emotionale Reize (Weinen, Lachen), Allergenkontakt oder respiratorische Infekte</li> <li>Chronischer oder rezidivierender Husten besonders im Herbst und Frühjahr</li> <li>Vorliegen anderer atopischer Symptome</li> <li>Asthma oder Atopie bei direkten Verwandten</li> </ul> <p><b>Körperliche Untersuchung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Auskultation: Giemen, verlängertes Expirium, Tachypnoe</li> <li>Inspektion: Thorakale Einziehungen</li> </ul>	<p><b>Spirometrie</b> (ab &gt; 5 Jahren)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Obstruktion: <math>FEV_1/FVC &lt; 5</math>. Perzentile der altersentsprechenden Referenzwerte</li> <li>Reversibilität: Anstieg der <math>FEV_1</math> um &gt; 12% nach Applikation von Salbutamol</li> </ul> <p><b>Provokationstest</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bronchiale Hyperreagibilität: Abfall der <math>FEV_1</math> um 15% nach Applikation von Methacholin</li> </ul> <p><b>Zusatzdiagnostik</b></p> <p><b>Pricktest</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Empfohlen zur Unterscheidung zwischen allergischem und nicht-allergischem Asthma und zur Identifikation der betreffenden Allergene</li> </ul> <p><b>Röntgen-Thorax</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Muss bei jedem Kind mit Erstdiagnose eines mittelschweren oder schweren Asthma bronchiale durchgeführt werden, um mögliche Komplikationen wie Atelektasen oder Pneumonien auszuschließen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zystische Fibrose: Schweißtest</li> <li>Tuberkulose: Röntgen-Thorax, Nachweis von Mycobacterium Tuberculosis in Blut, Magensaft oder Sputum</li> <li>Andere Infektionskrankheiten oder Immundefizienz: Laborchemische Untersuchungen</li> <li>Bronchopulmonale Dysplasien: Röntgen-Thorax</li> <li>Skeletale Dysplasien: Röntgen-Thorax</li> <li>Gastroösophagealer Reflux: pH-Metrie, ÖGD</li> </ul>

## Therapie

Neben der medikamentösen Therapie (Tabelle 4) wird auch in Chile viel Wert auf psychosoziale Betreuung und Schulung der Asthmapatienten gelegt. Allergischen Asthmatikern wird insbesondere die Reduktion von Hausstaubmilben (z. B. durch Benutzung von in Plastik eingeschweißten Matratzen oder durch regelmäßiges Waschen aller Bettbezüge) empfohlen (9). Spezielle Milbencover kommen in Chile wegen ihres hohen Preises nicht zum Einsatz.

**Tabelle 4: Einteilung nach Schweregrad und entsprechende Therapie nach aktuellen chilenischen Guidelines (9, 104)**

Schweregradeinteilung nach Norma Técnica (172)	Aktuelle Therapieempfehlungen nach chilenischen Leitlinien (9)	
	Dauertherapie	Bedarfstherapie
<b>Stufe 1: intermittierend/leicht</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequenz: Weniger als 5 asthmatische Krisen/Jahr, keine nächtlichen Symptome</li> <li>• Schulabwesenheit: keine</li> <li>• Besuche der Notfallambulanz: keine</li> <li>• Periode zwischen den Krisen: beschwerdefrei</li> <li>• Lungenfunktion (PEF-Tagesvariabilität, FEV<sub>1</sub>): normal</li> </ul>	entfällt	SABA 2-4 Hübe alle 4-6 Stunden
<b>Stufe 2: mittelschwer/persistierend</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequenz: Intervall zwischen Episoden &lt; 2 Monate, gelegentliche nächtliche Symptome</li> <li>• Schulabwesenheit: &gt; 1-mal/Monat</li> <li>• Besuche der Notfallambulanz: &lt; 3-mal/Jahr</li> <li>• Periode zwischen den Krisen: beschwerdefrei</li> <li>• Lungenfunktion: normal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Budesonid oder entsprechendes ICS (200-400 µg/Tag)</li> <li>• Klinische Kontrolle alle 3 Monate in allgemeinpädiatrischer Sprechstunde</li> </ul>	SABA 2-4 Hübe alle 4-6 Stunden
<b>Stufe 3: schwer persistierend</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequenz: &gt; 1-mal/Woche Symptome tagsüber, regelmäßig nächtliche Symptome</li> <li>• Schulabwesenheit: Insgesamt &gt; 1 Monat/Jahr</li> <li>• Besuche der Notfallambulanz: regelmäßig</li> <li>• Perioden zwischen den Krisen: persistierende Symptome (Husten und Giemen)</li> <li>• Lungenfunktion: pathologisch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Budesonid oder entsprechendes ICS (400-800 µg/Tag)</li> <li>• Salmeterol (LABA) + Fluticason (2 Hübe alle 12 Stunden)</li> <li>• klinische Kontrolle in spezialisiertem Zentrum</li> <li>• regelmäßige Überprüfung der Therapiewirksamkeit und der Compliance</li> <li>• Häusliches Monitoring mit Peak-Flow-Meter</li> </ul>	SABA 2-4 Hübe alle 4-6 Stunden

FEV<sub>1</sub>:

ICS:

LABA:

o.p.B.:

PEF

SABA:

Peak-Flow-Meter:

Spitzenflusses

ED:

Forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde

Inhalatives Corticosteroid

Lang wirksames β<sub>2</sub>-Sympathomimetikum

Ohne pathologischen Befund

Peak Expiratory Flow: Expiratorischer Spitzenfluss

Schnell wirksames β<sub>2</sub>-Sympathomimetikum

tragbares Gerät zur Messung des expiratorischen

Einzel Dosen

Mittelschweres und schweres Asthma bei Kindern (unter 15 Jahren) ist eine Krankheit, die in das **Programm AUGE**<sup>13</sup> aufgenommen wurde. Dieses dient der Qualitätssicherung im Management von 56 chronischen Erkrankungen aller Altersgruppen (54). Es soll allen Allgemeinversicherten, die an einer der betreffenden Krankheiten leiden, den zeitnahen Zugang zu der notwendigen Diagnostik und Behandlung mit gesicherter Qualität garantieren.

Die Aufnahme in das Programm AUGE erfolgt über das zuständige Consultorio. Von dort werden die Patienten in das spezialisierte Zentrum zur Diagnosestellung überwiesen. Entsprechend der Schweregradeinteilung findet die Behandlung bei leichtem Asthma im Consultorio statt, bei mittelschwerem und schwerem Asthma in einem spezialisierten Zentrum. Privatversicherte müssen einen speziellen Antrag stellen, um in das AUGE-Programm aufgenommen zu werden.

Innerhalb des Programms AUGE sind die Rechte der Versicherten in der Diagnostik, der Behandlung und die jeweilige Eigenbeteiligung genau festgelegt. Über die tatsächliche Umsetzung dieser Vorgaben in der Praxis kann die Autorin dieser Arbeit keine definitive Aussage machen. Problematisch schien allerdings, dass längst nicht alle Kinder mit mittelschwerem und schwerem Asthma in das Programm aufgenommen wurden. Teilweise weil die Patienten und ihre Familien das Programm AUGE nicht kannten, teilweise weil ihr Asthma trotz häufiger Symptome nicht als mittelschwer oder schwer diagnostiziert wurde (Beobachtung der Autorin im Zeitraum November 2008 bis April 2009).

**Diagnostik:** Jedes Kind mit der Verdachtsdiagnose Asthma bronchiale hat Anrecht auf entsprechende diagnostische Schritte (Anamnese, klinische Untersuchung und Lungenfunktionsprüfung) innerhalb von 20 Tagen nach Stellung der Verdachtsdiagnose. Wird die Verdachtsdiagnose bestätigt, haben alle Versicherten innerhalb von 7 Tagen Anrecht auf die notwendige weiterführende Diagnostik nach Guías Clínicas (Röntgen-Thorax und Pricktest).

---

13 AUGE: Acceso Universal con Garantías Explícitas en Salud: Allgemeiner Zugang zur Gesundheitsversorgung mit Anrecht auf festgeschriebene Leistungen, 2005 gegründetes Programm des FONASA.

**Behandlung:** Alle Asthmapatienten haben Anrecht auf die notwendige Behandlung in einem adäquaten Zeitrahmen, im Einzelnen umfasst dies:

- Beginn der Behandlung: 7 Tage nach Diagnosestellung
- Behandlung in spezialisierten Zentren: Innerhalb von 30 Tagen nach Diagnosestellung
- Regelmäßige Kontrollen: Je nach Schwere des Asthmas hat der Patient Anrecht auf regelmäßige Kontrollen (maximal mit dreimonatigen Abständen) in der ambulanten allgemeinpädiatrischen Versorgung (Consultorio) oder in einem spezialisierten Zentrum
- Medikamente: Alle Asthmapatienten haben Anrecht auf die notwendigen Medikamente (Bronchodilatoren, inhalative Glucocorticoide und die zugehörigen Hilfsmittel zur Inhalation) entsprechend ärztlicher Indikation

**Kosten:** Diese entsprechen den dargestellten allgemeinen Zuzahlungen (siehe Abschnitt 1.4.3 „Das chilenische Gesundheitssystem“, Tabelle 3):

- Allgemeinversicherte der Gruppen PRAIS und FONASA A und B haben vollen und kostenlosen Zugang zu allen Leistungen des AUGÉ-Programms und Anrecht auf kostenlose Medikamente
- Mitglieder der Gruppe C zahlen 10% der anfallenden Kosten bei Behandlungen in Spezialzentren und 40% der Kosten für Medikamente
- Mitglieder der Gruppe FONASA D zahlen 20% der anfallenden Kosten bei Behandlungen in Spezialzentren und 65% der Kosten für Medikamente
- ISAPRE-Mitglieder zahlen 20% der anfallenden Kosten bei Behandlungen in Spezialzentren

## 2 Zielsetzung

Die Hygienehypothese besagt, dass eine Folge der abnehmenden mikrobiellen Belastung – wie sie in den meisten Industrieländern in den letzten Jahrzehnten zu beobachten war – eine Fehlregulierung des Immunsystems nach sich zieht. Dies wiederum erhöhe das Risiko für die Entstehung atopischer Erkrankungen.

In Chile hat sich in den letzten Jahren ein demografischer, wirtschaftlicher und sozialer Wandel vom Entwicklungsland zum Schwellenland vollzogen. Auch der Lebensstil hat sich in Richtung des Lebensstils der Industrienationen verändert. Diese veränderten Lebensumstände könnten, im Sinne der Hygienehypothese, zu einer verminderten mikrobiellen Belastung geführt haben und somit in Zusammenhang mit dem beobachteten Anstieg der atopischen Erkrankungen stehen.

Ziel der Studie war es, vor dem Hintergrund der Hygienehypothese zu untersuchen, ob es einen inversen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen der mikrobiellen Belastung und dem Vorliegen von allergischem und nicht-allergischem Asthma bei Kindern in Valdivia (Chile) gibt.

Es wurde eine Fall-Kontroll-Studie an asthmatischen Kindern und einer nach Alter, Wohnort und Geschlecht häufigkeits-gematchten Kontrollgruppe von chirurgischen und allgemein pädiatrischen Patienten aus den gleichen medizinischen Versorgungseinrichtungen durchgeführt. Die Einteilung in allergisches und nicht-allergisches Asthma wurde mittels Pricktest vorgenommen. Als Marker der Hygiene wurden in einer Fragebogenerhebung Familiengröße, sozioökonomischer Status der Eltern, aktueller Tierkontakt und eventuelles Vorhandensein von Schimmel oder Feuchtigkeit im Wohnbereich ermittelt. Mittels klinischer Untersuchungen wurden der aktuelle Parasitenbefall im Stuhl und eventueller Flohbefall erfasst. Zudem wurde die aktuelle mikrobielle Belastung mittels Endotoxinanalysen im Hausstaub objektiviert.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Valdivia EncontRando Munich - Estudio Epidemiológico; Valdivia meets Munich - An epidemiologic study**

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen der Studie VERMEE erstellt. VERMEE untersucht in zwei Fall-Kontroll-Studien Asthma bronchiale und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) im Hinblick auf Marker der Hygiene, Ernährung und Genetik in Valdivia, Chile.

Leiterin der Studie ist Prof. Dr. Katja Radon, Leiterin der Arbeitsgruppe für Arbeits- und Umweltepidemiologie & Net-Teaching, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU). Chilenischer Projektpartner ist Prof. Dr. Mario Calvo, Pädiater und Dekan der medizinischen Fakultät der Universidad Austral, Valdivia. VERMEE wird durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG/BMZ Programme Research with developing countries) finanziert. Ein positives Votum liegt sowohl von der Ethikkommission der LMU München (24.08.2007, Nr. 230-07) als auch von der Ethikkommission der Universidad Austral (28.01.2008, Nr. 009) vor. Die Feldphase von VERMEE begann im November 2008 mit der Rekrutierung der Asthmafälle und der zugehörigen Kontrollen. Für die Untersuchung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen war die Rekrutierung von 100 Fällen und 200 Kontrollen vorgesehen. Zusätzlich wurden für DNA-Analysen 500 Blutspender aus der Bevölkerung rekrutiert.

In der vorliegenden Arbeit, die einen Teilbereich der VERMEE-Gesamtstudie darstellt, wurden 176 Asthmafälle und 310 Kontrollen im Zeitraum vom 01.11.2008 bis zum 15.12.2009 in die Studie aufgenommen und im Hinblick auf Marker der Hygiene analysiert. Auf die anderen Bereiche der VERMEE-Studie wird im Weiteren nicht eingegangen.

## 3.2 Untersuchungskollektiv

### Rekrutierungsorte

Rekrutierungsorte für Fälle und Kontrollen waren das universitäre Krankenhaus in Valdivia (Hospital Base Valdivia, HBV) und das Consultorio Externo Valdivia (CEV) (Abbildung 8). Beide sind staatliche Einrichtungen für die Versorgung allgemein versicherter Patienten (siehe Einleitung, Abschnitt 1.4.3 „Das chilenische Gesundheitssystem“).

Das Einzugsgebiet des Hospital Base Valdivia umfasst ganz Valdivia und die umliegenden Kleinstädte und Dörfer. Im Hospital Base wurden Fälle im Policlínico Respiratorio und Kontrollen auf der kinderchirurgischen Station (Cirugía Infantil) und in den kinderchirurgischen, allgemeinpädiatrischen, nephrologischen und neurologischen Sprechstunden im Policlínico de Pediatría sowie in der Notfallambulanz (Traumatología) und in den zahnärztlichen Sprechstunden rekrutiert. Das Policlínico de Pediatría ist ein Bereich innerhalb des Hospital Base und entspricht der deutschen pädiatrischen Ambulanz.

**Abbildung 8: Hospital Base Valdivia und Consultorio Externo Valdivia**



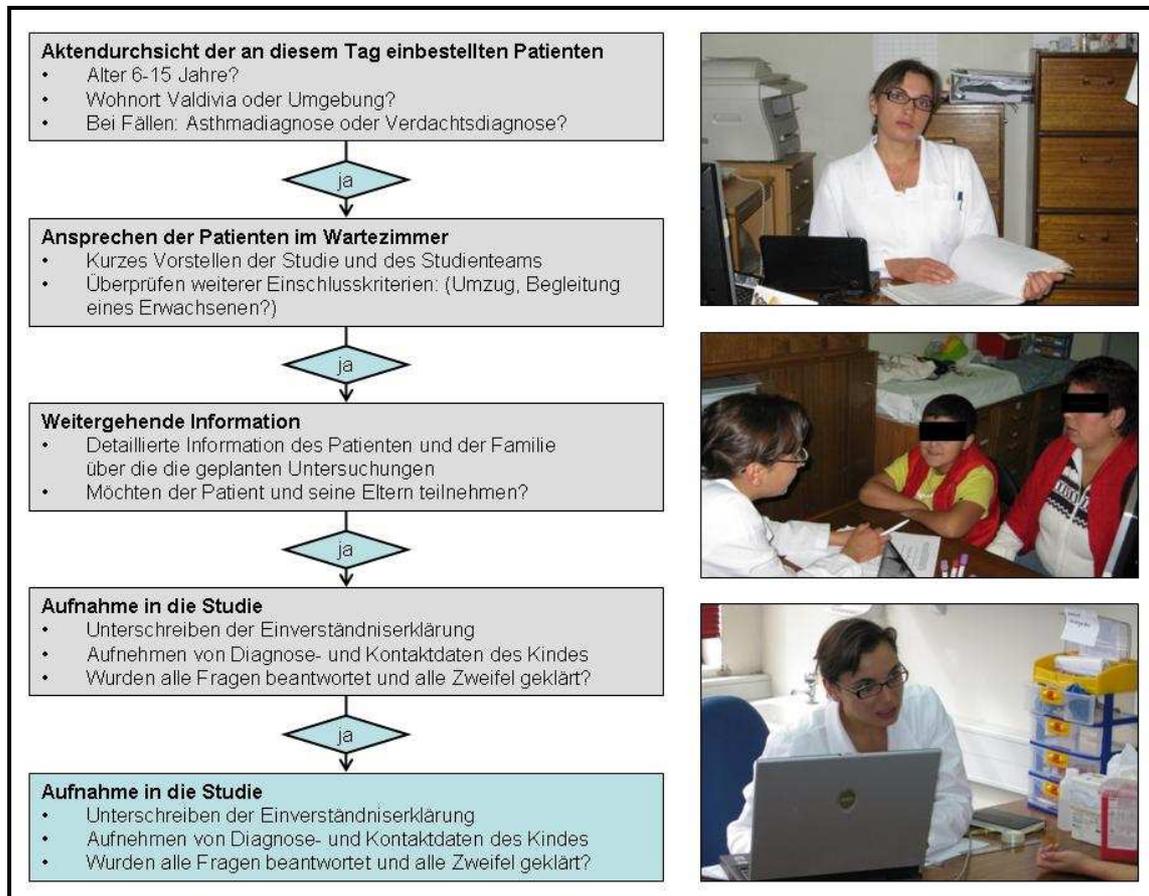
### Kontaktaufnahme

Fälle und Kontrollen, die laut Krankenakten bezüglich Alter und Wohnort die Einschlusskriterien erfüllten, wurden durch das Studienteam im Wartezimmer angesprochen, über die Studie informiert und um ihre Teilnahme gebeten (Abbildung 9).

Nach ausführlicher Aufklärung durch die Autorin dieser Arbeit bzw. die in der Studie mitarbeitende Krankenschwester (Study Nurse) unterschrieben Eltern und Kind jeweils

eine Einverständniserklärung und eine Datenschutzerklärung (siehe Anhang Nr. 4-6). Eltern und Kind konnten jedem Untersuchungsziel (Fragebogen, Blutentnahme, Pricktest, Stuhlprobe) einzeln zustimmen. Alle Teilnehmer erhielten ein Informationsschreiben zu der Studie (siehe Anhang Nr. 1-2).

**Abbildung 9: Ablauf der Kontaktaufnahme bis zum Einschluss in die Untersuchungen**



Die unterschriebene Einverständniserklärung im Original wurde getrennt von den Ergebnissen der medizinischen Untersuchungen in einem verschlossenen Schrank aufbewahrt, zu dem nur das Studienteam Zugang hatte.

### 3.2.1 Fälle

Die Fälle waren Kinder, die sich aufgrund eines diagnostizierten Asthmas im Hospital Base oder im Consultorio Externo in Behandlung befanden und zum Untersuchungszeitpunkt 6 bis 15 Jahre alt waren. Das Mindestalter wurde gewählt, weil in diesem Alter aufgrund der körperlichen und geistigen Entwicklung eine relativ sichere Asthmadiagnose möglich ist. Das Höchstalter wurde festgelegt, weil in Chile Kinder nur bis zu diesem Alter in pädiatrischen Einrichtungen behandelt werden. Der Einschluss als Fall erfolgte, wenn ein Kind vom behandelnden Kinderarzt laut

Krankenakte die Diagnose Asthma erhalten hatte und die Eltern die Fragen „Hatte ihr Kind jemals Asthma?“ und „Wurde diese Diagnose durch einen Arzt bestätigt?“ (Fragen Nr. 15 und 16 des Fragebogens) mit „ja“ beantworteten. Folgende Daten der Fälle wurden zusätzlich zu den Krankenakten entnommen:

- Alter des Kindes bei Erstmanifestation
- Bronchoobstruktive Krise nach dem Erreichen eines Alters von 3 Jahren
- Nachweis einer mit  $\beta$ 2-Sympathomimetika reversiblen bronchialen Obstruktion in der Spirometrie
- Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität im Provokationstest mit Methacholin

Vor Beginn der Rekrutierungsphase wurden alle Kinderärzte des Hospital Base und des Consultorio Externo durch die Autorin dieser Arbeit mittels Vorträgen, persönlicher Besprechungen und schriftlichen Informationsmaterials über die Studie unterrichtet und um ihre Mitarbeit gebeten. Alle Ärzte des Hospital Base und Consultorio Externo waren bereit, dem Studienteam Zugang zu den Krankenakten der einbestellten Patienten zu gewähren, und erlaubten, Patienten aus ihren Sprechstunden zu rekrutieren.

Insgesamt wurden von November 2008 bis Dezember 2009 424 Fälle angesprochen und um ihre Teilnahme gebeten, sofern sie die folgenden Einschlusskriterien erfüllten:

- **Alter:** Alle Teilnehmer mussten zwischen 6 und 15 Jahre alt sein.
- **Aktueller Wohnort:** Um zu gewährleisten, dass möglichst von allen Studienteilnehmern Hausstaubproben genommen werden konnten, wurden nur Patienten eingeschlossen, die nicht mehr als 100 km von Valdivia entfernt wohnten. Aufgrund der in Chile vor allem in ländlichen Gebieten häufig schwierigen Straßensituation mussten auch Patienten ausgeschlossen werden, deren Wohnorte nur zu Fuß oder mit einem Geländewagen erreichbar waren.
- **Geburtsland:** Es wurden nur Kinder eingeschlossen, die in Chile geboren waren, um Unterschiede der Genetik und frühkindlicher Umweltbedingungen möglichst gering zu halten.

- **Umzüge:** Um zu gewährleisten, dass die zum Untersuchungszeitpunkt gemessene Endotoxin- und Allergenbelastung im Wohnort des Kindes in etwa der der vergangenen Jahre entsprach, wurden nur Kinder eingeschlossen, die in ihrem Leben nicht oder nur innerhalb Valdivias umgezogen waren. So konnten von der aktuell im Rahmen der Studie gemessenen mikrobiellen Belastung Rückschlüsse auf die Belastung zum Zeitpunkt der Krankheitsentstehung gezogen werden. Bei Umzügen innerhalb der Stadt wurden die Kinder ausgeschlossen, die aus einem sogenannten Acampamento (Slum oder Armenviertel am Rande der Stadt, in dem es normalerweise kein fließendes Wasser und keine geteerten Straßen gibt) in einen sozialen Wohnungsbau umgezogen waren. Man kann davon ausgehen, dass sich solche Viertel bezüglich des Hygienestandards sehr von Vierteln mit Anschluss an Wasserversorgung, Kanalisation und das Straßennetz unterscheiden.
- **Pathologie:** Patienten, die wegen anderer respiratorischer Pathologien das Policlínico Respiratorio aufsuchten (z. B. Malformationen des Respirationstraktes, zystische Fibrose) wurden nicht eingeschlossen. Patienten mit der Verdachtsdiagnose Asthma wurden nur eingeschlossen, wenn die Diagnose im Studienverlauf durch den behandelnden Arzt bestätigt wurde.
- **Begleitperson:** Gelegentlich erschienen Kinder allein oder nur in Begleitung älterer Geschwister zu den Sprechstunden. In der Studie wurden nur Kinder in Begleitung eines Elternteils oder einer erziehungsberechtigten Person (z. B. Großeltern, rechtlicher Vormund) eingeschlossen.
- **Zustimmungsfähigkeit:** Alle Teilnehmer wurden auf die Freiwilligkeit der Teilnahme aufmerksam gemacht und darauf, dass aus der Nicht-Teilnahme keinerlei negative Konsequenzen entstehen. Es wurden nur Kinder eingeschlossen, bei denen das Untersuchungspersonal den Eindruck hatte, dass sowohl die Eltern als auch das Kind in der Lage waren, die Grundzüge der Studie, die Konditionen der Teilnahme und die geplanten Untersuchungen zu verstehen.

Aufgrund dieser Einschlusskriterien konnten 148 (35%) der angesprochenen Patienten nicht in die Studie aufgenommen werden (Abbildung 10). Die Teilnahmebereitschaft<sup>14</sup>

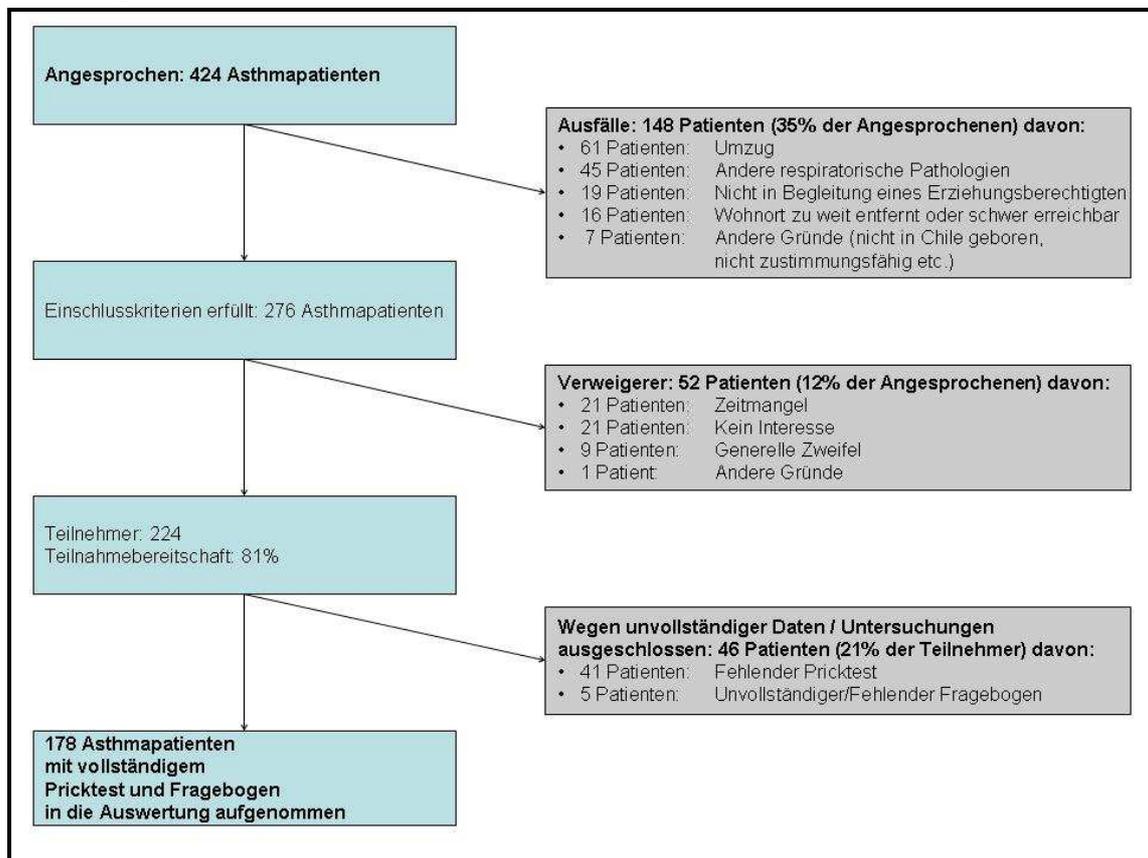
---

14 Teilnahmebereitschaft: N Teilnehmer / N angesprochen - N Ausfälle.

der Fälle betrug 81%. 52 Patienten (13%) verweigerten die Teilnahme aus den in Abbildung 10 dargestellten Gründen.

Um eine ausreichende Vergleichbarkeit zwischen Fällen und Kontrollen und eine sichere Bewertung des Atopiestatus zu ermöglichen, wurden nur Teilnehmer in die Analysen eingeschlossen, bei denen durch das Studienpersonal ein Pricktest durchgeführt werden konnte und von denen alle Daten aus der Fragebogenerhebung vorlagen. Von den 224 an der Studie teilnehmenden Asthmapatienten lagen von 178 ein vollständiger Fragebogen und ein vollständiger Pricktest vor. Bei 41 Fällen war die Durchführung des Pricktests nicht möglich, weil sie diesen verweigerten (N = 31) oder weil sie unter allergischem Asthma litten und dauerhaft antiallergische Medikamente einnahmen (N = 10).

**Abbildung 10: Teilnahmebereitschaft der Fälle**



### 3.2.2 Kontrollen

Als Kontrollen dienten Kinder zwischen 6 und 15 Jahren, die im Hospital Base auf der chirurgischen Station (Cirugía infantil), im Policlínico de Pediatría (der allgemeinpädiatrischen und kinderchirurgischen Ambulanz), in der Notfallambulanz und in der Zahnklinik sowie im Consultorio Externo in Behandlung waren. Wie in

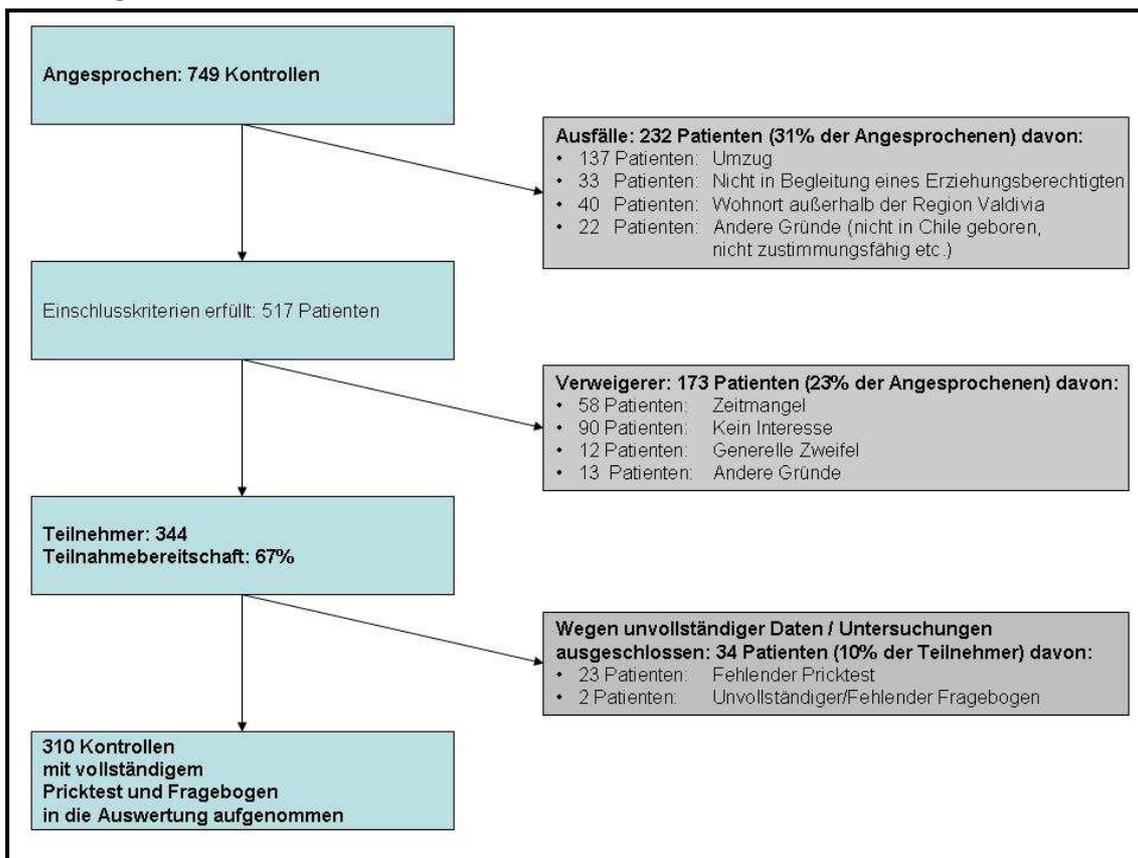
Abschnitt 3.2 unter „Rekrutierungsorte“ beschrieben, sind beides staatliche Institutionen zur Versorgung Allgemeinversicherter.

Im Consultorio Externo werden die Patienten nicht nach ihrer Erkrankung, sondern nach ihrem Wohnviertel auf die einzelnen Sektoren verteilt. Das Consultorio nutzen vor allem die Anwohner aus den umliegenden Vierteln. Die chirurgische Ambulanz und die chirurgische Station im Hospital Base haben als spezialisierte Einrichtungen ein vergleichbar großes städtisches und ländliches Einzugsgebiet wie das Policlínico Respiratorio (Rekrutierungsort der Fälle im Hospital Base) (105).

Für die Kontrollen wurden die gleichen Einschlusskriterien verwendet wie für die Fälle. Außer schweren Immundefekten gab es keine Erkrankung, aufgrund welcher Kontrollen, die die allgemeinpädiatrischen oder chirurgischen Sprechstunden besuchten, ausgeschlossen wurden. Allerdings wurde auf das Rekrutieren von Teilnehmern aus der hämatologischen oder genetischen Sprechstunde verzichtet, da diese wegen ihrer Grunderkrankungen eventuell nicht im gleichen Maße einer mikrobiologischen Belastung ausgesetzt waren wie die Allgemeinbevölkerung. Dies bezieht sich z. B. auf onkologische Patienten, die wegen ihrer Immunsuppression vor vielen für Immungesunde ungefährlichen Keimen geschützt werden müssen. Um einen Selektionsbias zu vermeiden, wurden keine Kontrollen aus den Spezialsprechstunden für atopische Erkrankungen (z. B. allergische Rhinitis) rekrutiert, da diese Erkrankungen möglicherweise mit der gleichen Exposition assoziiert sind wie die Erkrankung der Fälle (allergisches Asthma) (139). Pro Fall wurde für diese Dissertation das Rekrutieren von mindestens einer Kontrolle angestrebt. Fälle und Kontrollen wurden nach Alter, Geschlecht und Wohnort (innerhalb oder außerhalb Valdivias) häufigkeits-gematcht (148).

Es wurden insgesamt im Hospital Base und Consultorio Externo 749 Kontrollpatienten angesprochen. Die Daten von 310 Kontrollpatienten wurden analysiert. Kontrollpatienten mussten am häufigsten wegen eines stattgefundenen Umzugs ausgeschlossen werden. 173 Patienten (23% aller Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten) verweigerten die Teilnahme an der Studie und nannten dafür die in Abbildung 11 aufgelisteten Gründe.

Abbildung 11: Teilnahmereitschaft der Kontrollen



### 3.3 Untersuchungsablauf

#### Ablauf und Zeitbedarf der Untersuchung

Die gesamte medizinische Untersuchung und Datenerhebung dauerte ca. 55 Minuten bei einem Kontroll- und ca. 65 Minuten bei einem Asthmapatienten (Abbildung 12). Die etwas längere Dauer bei den Asthmapatienten entstand dadurch, dass hier noch zusätzliche Daten zu der Asthmaerkrankung und Diagnose wie Erkrankungsbeginn oder bronchiale Hyperreagibilität (siehe Abschnitt 3.2.1 „Fälle“) erhoben wurden. Die einzelnen Untersuchungsschritte werden im Nachfolgenden erörtert.

**Abbildung 12: Ablauf und Dauer der medizinischen Untersuchung**

<b>Phase</b>	<b>Arbeitsschritt</b>	<b>geschätzte mittlere Dauer (min)</b>
Vorbereitung	Ansprechen potenzieller Studienteilnehmer, Abklären der Einschlusskriterien, Vorstellen der Studie, Unterschreiben der Einverständniserklärung	15
Medizinische Untersuchungen	Auftragen der Allergene für den Pricktest	03
	Fragebogenerhebung mittels CAPI <sup>15</sup> (währenddessen Einwirken der Allergene)	15
	Ablesen der Pricktest-Ergebnisse	02
	Wiegen und Messen des Patienten, Bewerten und Eintragen des Hauttyps nach Fitzpatrick-Skala	03
	Blutentnahme	05
	Übergabe des Stuhlröhrchens und Erklären der Probennahme	03
	Terminvereinbarung für den Hausbesuch	03
Nachbereitung	Eintragung der durchgeführten Untersuchungen sowie der Pricktest-Ergebnisse in die Access-Datenbank	06
	Bei Fällen: Übertragen der zusätzlichen Diagnosedaten in die Access-Datenbank	10
Insgesamt	Fälle	65
	Kontrollen	55

### 3.4 Fragebogen

Der Fragebogen (siehe Anhang Nr. 7) bestand aus primär validierten Fragen der ISAAC-II-Studie (International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase II) (57), der ECRHS-Studie (European Community Respiratory Health Survey II) (44) und der CAT-Studie (Chronische Autoimmunerkrankungen und Tierkontakt) (138). Die Fragen lagen zum Großteil auf Spanisch vor und waren im Rahmen der ISAAC-Studie auch in Chile schon verwendet worden. Nicht auf Spanisch vorliegende Fragen wurden durch die Autorin dieser Arbeit mit Unterstützung von Prof. Calvo übersetzt. Der gesamte Fragebogen wurde vor Studienbeginn in Zusammenarbeit mit dem chilenischen Studienteam auf die chilenischen sprachlichen und kulturellen Besonderheiten abgestimmt.

Der Fragebogen bestand aus folgenden Teilen:

- **Allgemeines:** Geburtsdatum, Geschlecht, Geburtsgewicht

<sup>15</sup> CAPI: Computer Assisted Personal Interview.

- **Gesundheit:** Symptome und gegebenenfalls Diagnose von Asthma bronchiale, allergischer Rhinitis, atopischem Ekzem, gegebenenfalls CED-Diagnose, durchgemachte Infektionskrankheiten, Impfstatus
- **Familie:** Anzahl der Geschwister, Diagnose von Asthma bronchiale, Atopien oder CED bei den Eltern
- **Häusliches Umfeld:** Wohnort (Stadt oder Land), Vorhandensein von Schimmel oder Feuchtigkeit in der Wohnung, Kindergarten- oder Krippenaufenthalt, regelmäßiger Kontakt zu Haus- und Nutztieren, verwendetes Heiz- und Kochmaterial
- **Ernährung:** Stilldauer, Rohmilchkonsum im ersten Lebensjahr, aktuelle Ernährungsgewohnheiten
- **Sozioökonomische Faktoren:** Schulbildung und Beruf der Eltern, ethnische Zugehörigkeit

Der Fragebogen wurde vorab an vier Kindern aus Valdivia und ihren Erziehungsberechtigten getestet. Dieser Test zeigte, dass der Fragebogen für die Zielgruppe gut verständlich war und in ca. 15 Minuten beantwortet werden konnte.

Der Fragebogen wurde den Probanden während der Untersuchung durch den Untersucher vorgelesen. Die Antworten der Probanden wurden direkt in eine passwortgeschützte Access-Datenmaske eingegeben (CAPI). Auf diese Weise konnte das Beantworten des Fragebogens optimal in den Untersuchungsablauf eingebaut werden, da die 15 Minuten Wartezeit zwischen Auftragen der Allergene für den Pricktest und dem Ablesen der Ergebnisse genutzt werden konnten. So konnte sichergestellt werden, dass von 99% aller Teilnehmer vollständige Fragebögen vorlagen. Bei Unsicherheiten seitens der Eltern konnte als Antwort auf die betreffende Frage auch „ich weiß es nicht“ eingetragen werden. Einzig bei den Fragen zur Diagnose von Asthma, Atopien oder CED wurden die betreffenden Krankheiten nur eingetragen, wenn die Teilnehmer bzw. ihre Eltern tatsächlich über eine ärztliche Diagnose berichteten. Ansonsten wurde „nein“ eingetragen (dies bedeutet, die betreffende Krankheit wurde nicht ärztlich diagnostiziert). Die Fragen wurden nicht durch den Untersucher erklärt oder umformuliert.

## **Sozioökonomischer Status**

Da der sozioökonomische Status der Eltern eines Kindes einen wichtigen Einfluss auf dessen spätere Neigung zur Entwicklung von Asthma und Allergie zu haben scheint, wurde dieser in der vorliegenden Studie miteinbezogen (32, 145, 186).

Als Näherungswert für den sozioökonomischen Status wurde der Bildungsstand der Eltern der Teilnehmer verwendet (35, 43). Dieser wurde je nach Anzahl der in der Schule und gegebenenfalls einer Ausbildungseinrichtung oder Universität abgeschlossenen Ausbildungsjahre in zwei Gruppen unterteilt:

- Niedrige Bildung: maximal 8 Jahre
- Mittlere Bildung: mehr als 8 Jahre

Diese Einteilung entspricht der Einteilung des chilenischen Schulsystems (120). Die zwei Gruppen Educación secundaria (8-12 Jahre) und Educación superior (Universität oder andere Weiterbildungseinrichtung) wurde zu mittlerer Bildung zusammengefasst. Bei der Zusammenfassung beider Elternteile erfolgte die Einteilung immer nach dem Elternteil mit der höheren Bildung. Dies entspricht der Einteilung in deutschen Studien (43). Das chilenische Statistikamt verwendet bei der Klassifikation des SES die Bildung des Haushaltsoberhauptes („jefe de hogar“). Das ist die Person, die die Verantwortung für das finanzielle Auskommen ihrer Familienmitglieder trägt (73). Man kann davon ausgehen, dass es sich hier meist um den besser gebildeten Elternteil handelt. 2002 waren mehr als 30% der Haushaltsoberhäupter in Chile Frauen (72).

## **Indigene Bevölkerung**

In der vorliegenden Studie wurden, wie in der nationalen Erhebung des chilenischen Statistikamtes zur indigenen Bevölkerung 2006 (100), die Kinder zu der Volksgruppe der Mapuche gerechnet, deren Eltern im Fragebogen selbst angaben, direkte Mapuche-Vorfahren zu haben. Eine andere häufig verwendete Methode ist die Analyse der Nachnamen, bisher gibt es keine Untersuchungen über die Konkordanz dieser Methoden. Die durch die direkte Befragung gewonnenen Angaben haben den Vorteil, dass sie mit denen des chilenischen Statistikamtes vergleichbar sind. Zudem erfasst die Analyse der Nachnamen jeweils nur die erste Generation mütterlicherseits, da Frauen zwar den Nachnamen von Mutter und Vater führen, aber nur den Nachnamen ihres Vaters an ihr Kind weitergeben.

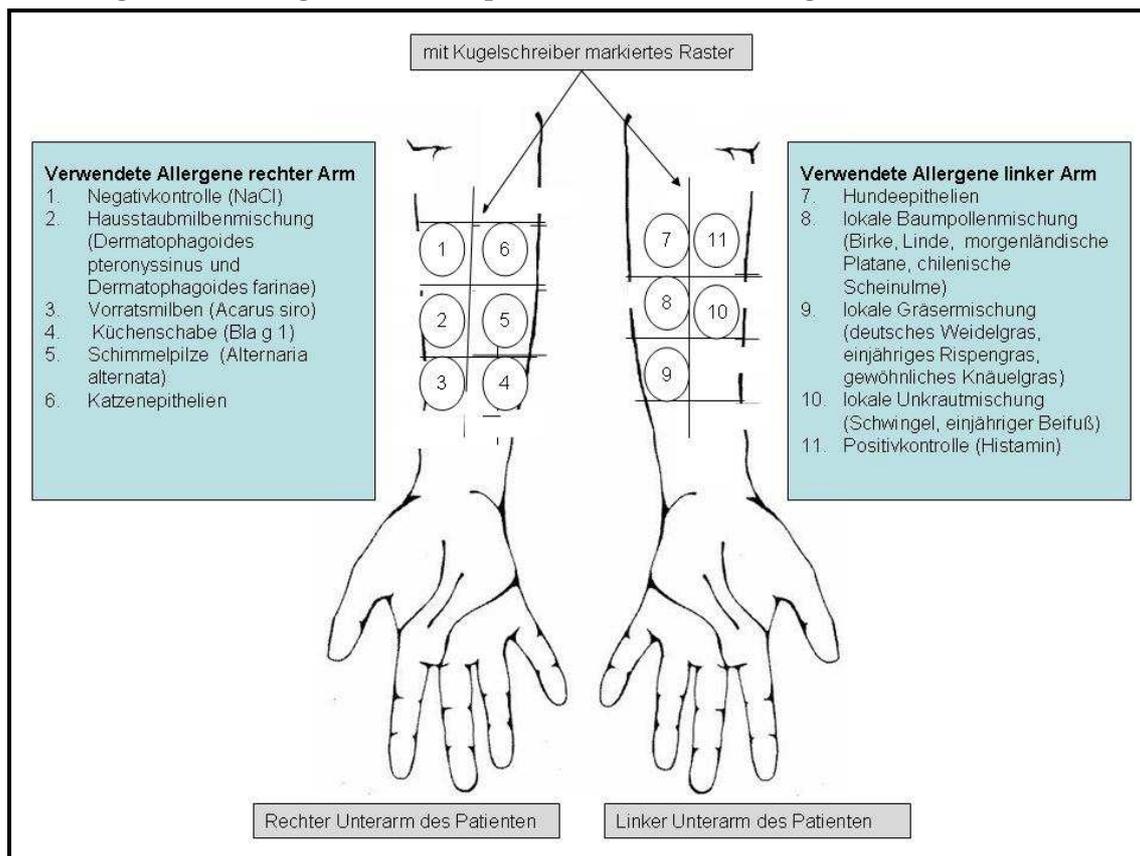
## 3.5 Medizinische Untersuchungen

### Hautpricktest

Dieser diente der Feststellung einer allergischen Sensibilisierung gegenüber Aeroallergenen. Hautpricktests haben eine gute Sensitivität für das Vorhandensein einer allergischen Sensibilisierung (94) und sind ein validiertes Instrument zum Erfassen des Atopiestatus (177). Er wurde bei allen Teilnehmern durchgeführt, die dazu bereit waren und angaben, in den letzten 7 Tagen keine antiallergischen Medikamente eingenommen zu haben. Vor dem Test wurden Eltern und Kind vom Untersucher über die möglichen Risiken und Nebenwirkungen (Jucken, Rötungen) aufgeklärt. Bei stärkeren allergischen Reaktionen konnte Fenistil-Gel zur Linderung des Juckreizes auf die Unterarme aufgetragen werden.

Für den Test wurden acht Inhalations-Allergene verwendet, die in Chile am häufigsten eine Sensibilisierung auslösen (24, 25, 89, 94). Zusätzlich wurden Küchenschaben-Allergene untersucht. Dies war von Interesse, da sich eine Sensibilisierung gegen Küchenschaben-Allergene bereits in mehreren Studien als unabhängiger Risikofaktor für Asthma bronchiale gezeigt hat (6, 126), bisher in Chile aber kaum untersucht wurde. Alle Allergene stammen aus dem Labor der Firma LETI und wurden über Farmacias Ahumada aus Santiago de Chile bezogen.

**Abbildung 13: Anordnung der beim Hautpricktest verwendeten Allergene**



Die Durchführung, das Ablesen und die Auswertung des Pricktests erfolgten nach dem standardisierten ISAAC-Protokoll (177). Alle Untersucher wurden vor Beginn ihrer Feldarbeit entsprechend den ISAAC-Empfehlungen geschult. Jeder Untersucher führte zu Beginn seiner Feldarbeit mindestens 3 Pricktests mit Histamin an einem Freiwilligen durch, der CV<sup>16</sup> musste dabei jeweils geringer als 20% sein.

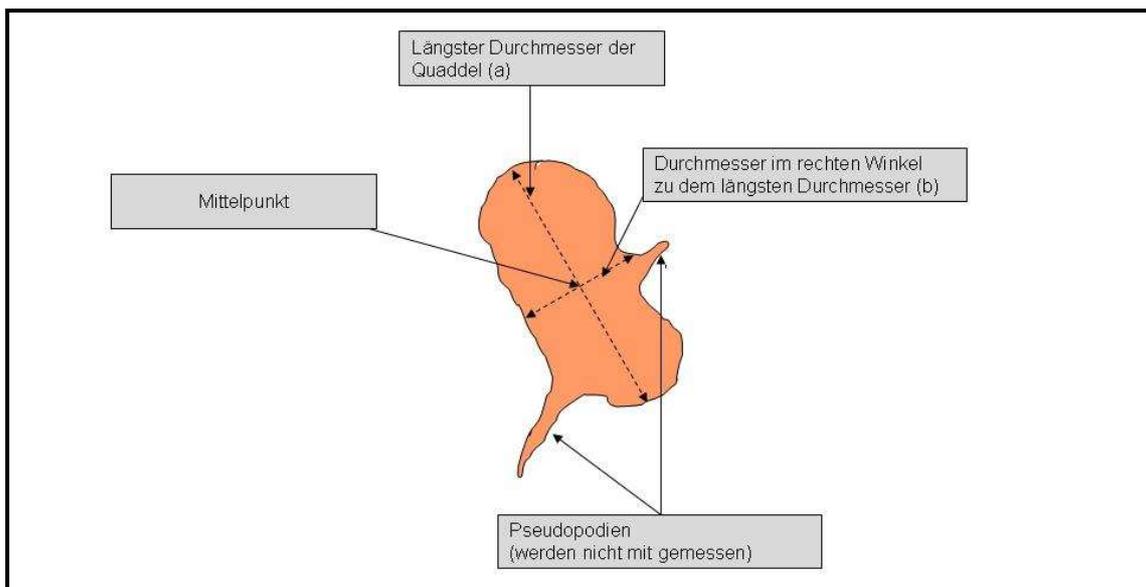
**Durchführung:** Zunächst wurde auf beide Unterarme des Patienten mit dem Kugelschreiber ein Raster aufgetragen. Anschließend wurden die Allergene in je ein Feld dieses Rasters getropft und mit einer sterilen Pricklanzette vertikal in die Epidermis geprickt. Zwischen den Allergenen wurde die Lanzette immer sorgfältig mit einem Wattepad abgewischt. Für jeden Arm wurde eine neue sterile Lanzette verwendet.

**AbleSEN und Ausmessen:** Nach 15 Minuten wurde das Ergebnis abgelesen. Eine Sensibilisierung gegen ein Allergen äußert sich in Form von einer Rötung und einer Quaddel (Abbildung 14) in dem zuvor mit diesem Allergen geprickten Hautareal. Eine

<sup>16</sup> CV: Variationskoeffizient; definiert die relative Standardabweichung. In der vorliegenden Arbeit wurde pro Pricktest der Mittelwert der Größe aller Quaddeln berechnet und dann mit dem Mittelwert aus den anderen beiden Pricktests (an der gleichen Versuchsperson) verglichen.

Quaddel in dem Hautareal, das mit Histamin geprickt wurde, muss immer vorhanden sein. Sie zeigt an, dass der Test ordnungsgemäß funktioniert hat. Auf die Größe dieser sogenannten Positivkontrolle wurde beim Ausmessen aller anderen Quaddeln Bezug genommen (siehe unten). Alle vorhandenen Quaddeln inklusive der Positivreaktion wurden mit einem Kugelschreiber umfahren, von diesem Kreis wurde mit einem Tesafilm ein Abdruck genommen und auf ein Papier geklebt. Auf dem Papier konnte so die Größe der Quaddel exakt vermessen werden. Um die Größe jeder Quaddel genau zu erfassen, wurden jeweils der längste Durchmesser der Quaddel (Abbildung 14, (a)) und, auf Höhe des Mittelpunkts der Quaddel, der Durchmesser im rechten Winkel zu diesem (Abbildung 14, (b)) gemessen. Die Ergebnisse wurden addiert und durch 2 geteilt. So erhielt man den Mittelwert (MW). Zusätzlich wurde das Vorhandensein von Pseudopodien<sup>17</sup> vermerkt, diese wurden jedoch nicht mitgemessen.

**Abbildung 14: Schematisierte Zeichnung einer Quaddel mit Pseudopodien und den zum Ausmessen verwendeten Maßen (a und b)**



**Auswertung:** Die Patienten mit mindestens einer positiven Reaktion im Pricktest wurden als Atopiker definiert (177). Um den Einfluss durch verschiedene Untersucher in den Ergebnissen möglichst gering zu halten, wurde, wie von Meinert et al. (98) empfohlen, der jeweilige Mittelwert der Positivkontrolle als Grundlage für die Auswertung verwendet. Die Reaktion auf ein Allergen galt dann als positiv, wenn der Mittelwert der in dem betreffenden Areal aufgetretenen Quaddel größer als 50% des

17 Pseudopodien (Scheinfüßchen): unregelmäßige „Füßchen“ einer Quaddel (siehe Abbildung 14). Ihr Vorhandensein ist ein Zeichen für eine starke allergische Reaktion auf das in dem betreffenden Areal geprickte Allergen.

Mittelwerts der Positivkontrolle war (MW Allergen > 0,5 x MW Positivkontrolle). Auf diese Weise wurden die Intra- und Interuntersuchervariabilität in die Auswertung miteinbezogen.

### **Flohbißse**

Flöhe (insbesondere Katzen- und Hundeflöhe) sind in Chile durch die große Zahl von haustierhaltenden Familien weit verbreitet (61). Das aktuelle Vorhandensein von Flohbissen wurde als Marker der Hygiene erfasst. Waren für den Untersucher bei der Durchführung des Pricktests keine Flohbißse auf den Unterarmen des Teilnehmers sichtbar, wurden die Teilnehmer nach aktuell vorhandenen Flohbissen befragt (163). Gaben die Teilnehmer an, aktuell Flohbißse an einer anderen Körperstelle zu haben, wurde dies aus Rücksicht auf die Schamgefühle der Kinder und Jugendlichen nicht durch den Untersucher überprüft. Vom Untersucher gesehene oder von den Teilnehmern berichtete Flohbißse wurden als aktueller Flohbefall gewertet.

### **Stuhluntersuchung**

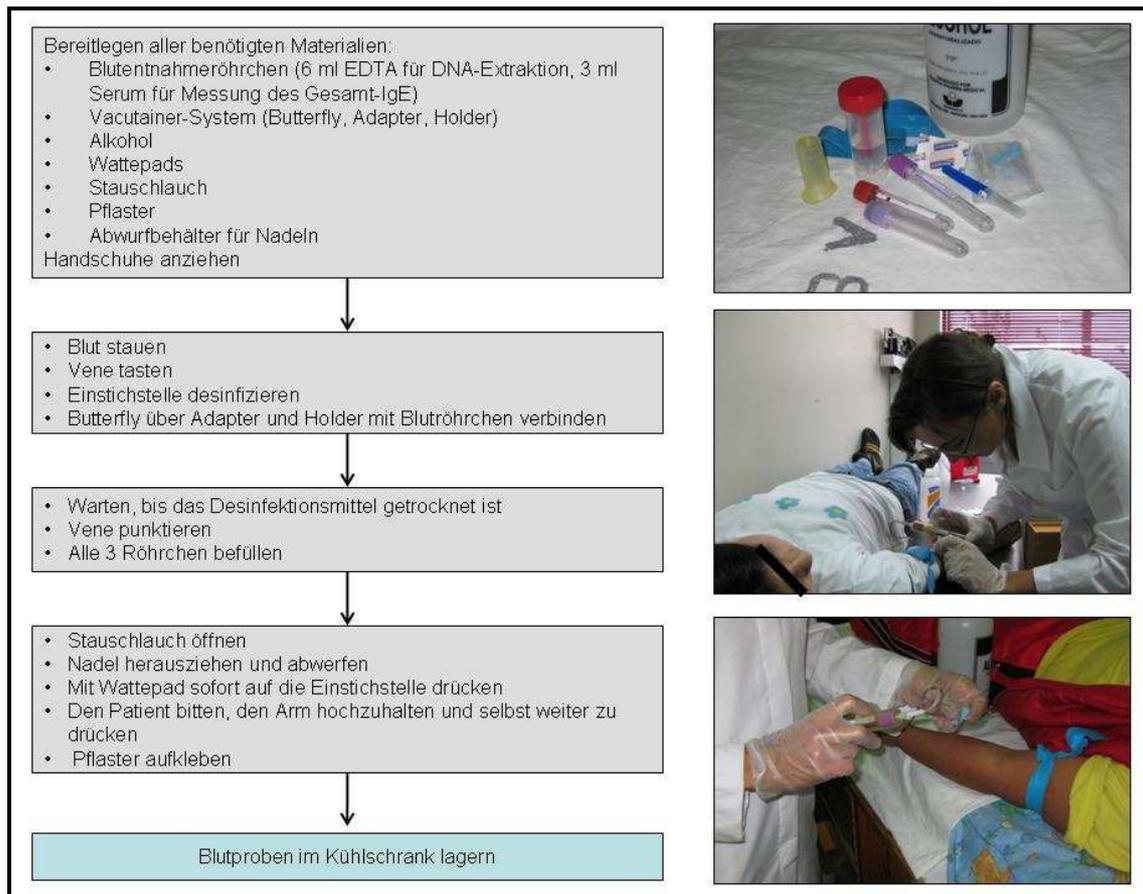
Die Bestimmung des Gesamt-IgE sowie die Stuhluntersuchungen wurden durch das Labor der Universidad Austral (Laboratorio Clínico-Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Avenida Francia 2980, Valdivia) durchgeführt. Von dort stammten auch alle für die Blutentnahmen und Stuhlproben notwendigen Materialien.

Der aktuelle Befall mit intestinalen Parasiten wurde mittels mikroskopischer Untersuchung einer Stuhlprobe erfasst. Die Stuhlprobe wurde, nach Anleitung durch den Untersucher, von den Studienteilnehmern oder deren Eltern selbst genommen und in ein Gefäß mit Formaldehyd gegeben. Bei den Hausbesuchen (siehe Abschnitt „Endotoxinanalysen“) wurden die Stuhlproben durch das Untersuchungspersonal abgeholt und in das Studienlabor gebracht. Alle Stuhlproben wurden hier mikroskopisch auf Parasiten und Wurmeier (*Giardia lamblia*, *Ascaris*) untersucht.

### **Gesamt-IgE**

Als weitere Information über den Atopie-Status und eine mögliche parasitäre Infektion wurde aus Blutproben der Patienten, die mit dieser Untersuchung einverstanden waren, das Gesamt-IgE bestimmt. Zusätzlich wurden 6 ml Vollblut zur Extraktion der DNA entnommen.

**Abbildung 15: Ablauf und verwendete Materialien der Blutentnahme**



Die Blutentnahme erfolgte nach standardisiertem Studienprotokoll. Vor der Blutentnahme wurden die Patienten auf mögliche Risiken (Schwindel, Übelkeit, Hämatom) aufmerksam gemacht. Die Probe wurde in liegender Position aus den oberflächlichen Venen der Ellenbeuge entnommen. Es wurde ein Vacutainer-System mit Butterfly-Nadeln verwendet. Das Gesamt-IgE wurde im Studienlabor mit Stat Fax Microplate Readern analysiert. Es wurden Reagenzien der Firma Human ([www.human.de](http://www.human.de)) verwendet. Alle benötigten Materialien wurden über Farmalatina ([www.farmalatina.cl](http://www.farmalatina.cl)) aus Santiago de Chile bezogen. Die Ergebnisse werden in IU/ml (International Units) angegeben, als positiv wurde ein Ergebnis von  $> 100$  IU/ml gewertet.

### **Endotoxine**

Staubproben für Endotoxin- und Allergenanalysen wurden bei Haubesuchen gewonnen. Die Vorbereitung, Durchführung und Nachbereitung der Staubproben erfolgten nach dem ALEX-Studienprotokoll (Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy) (141) durch die Autorin dieser Arbeit mit Unterstützung durch drei Mitglieder des Studienteams.

**Vorbereitung der Hausbesuche:** Zunächst wurden alle Studienteilnehmer, die sich zu einem Hausbesuch bereit erklärt hatten, nach ihren Wohnorten gruppiert und es wurde ein vorläufiger Zeitplan der Besuche erstellt. In einem vorbereitenden Telefonat wurde dann der genaue Besuchstermin vereinbart. Um eine ausreichende Menge Staub für die Analysen gewinnen zu können, wurden die Eltern gebeten, einige Tage vor dem Hausbesuch das betreffende Zimmer nicht zu saugen oder zu wischen.

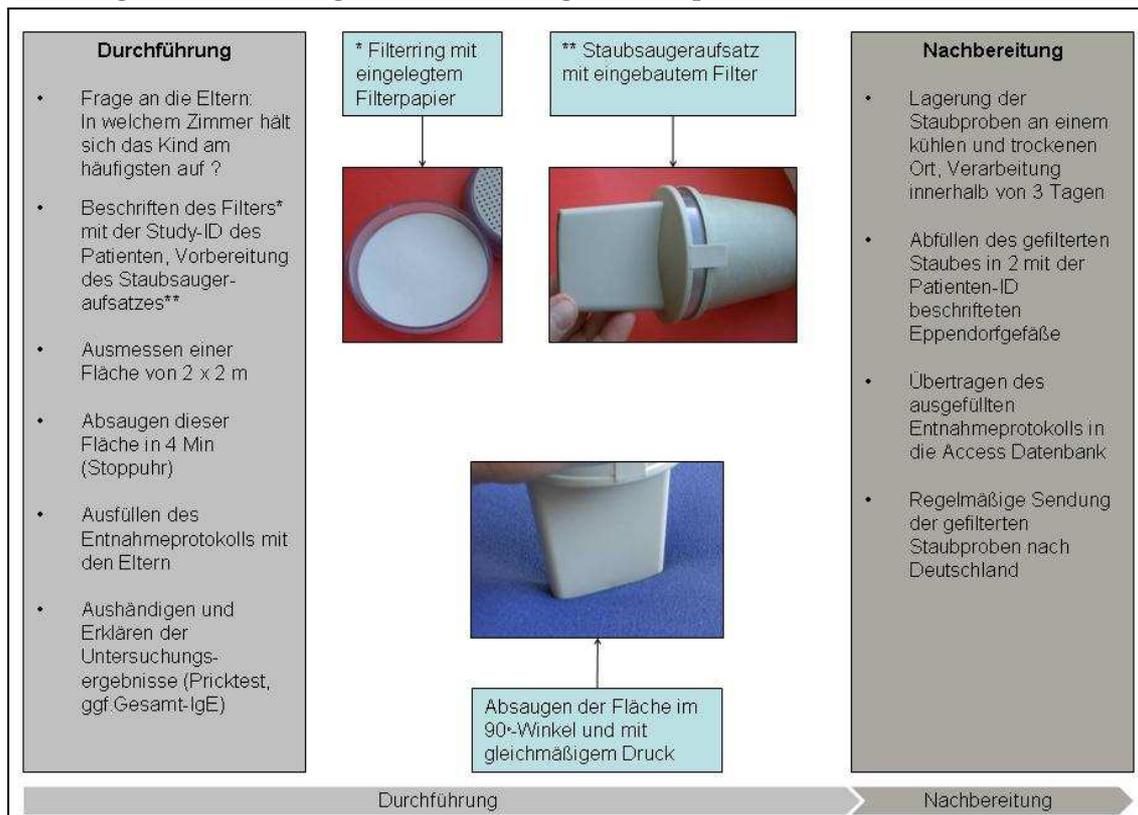
Konnten die Erziehungsberechtigten eines Teilnehmers auch nach fünf Versuchen nicht telefonisch erreicht werden oder waren sie bei einem vereinbarten Besuchstermin nicht anwesend, wurde auf diesen Hausbesuch verzichtet.

Hausbesuche fanden am frühen Abend oder an den Wochenenden statt. Teilnehmer aus Valdivia wurden größtenteils innerhalb von maximal zwei Wochen nach Studieneintritt zu Hause besucht. Gelegentlich musste der Besuch wegen Reisen oder aus anderen Gründen von Seiten der Teilnehmer verschoben werden.

**Durchführung der Probenentnahme:** Für die Entnahme der Staubproben (Abbildung 16) wurden ein Staubsauger der Marke THOMAS (TH 1850) mit fest eingestellter Saugstärke, ALK-Filterhalter und Filtersets (Allergologisk Laboratorium Kopenhagen, Dänemark) mit Filterpapier der Marke Schleicher und Schüll verwendet (Durchmesser 70 mm). Für die Probennahme wurde stets der Gemeinschaftsraum (Wohnzimmer, Küche) gewählt, in dem sich das Kind am meisten aufhielt. Es wurde eine Fläche von 2 Quadratmetern 4 Minuten lang abgesaugt.

War es nicht möglich, eine ausreichend große Fläche zu finden oder war auf dieser zu wenig Staub vorhanden, wurden eine kleinere Fläche und zusätzlich nahestehende Möbel (Sessel, Sofa) abgesaugt. Das Entnahmeprotokoll enthielt Fragen zur Bodenoberfläche und Reinigung des Zimmers, in dem die Probe genommen wurde, sowie zu Haustieren, die sich in dem Zimmer aufhielten.

**Abbildung 16: Durchführung und Nachbereitung der Staubprobennahme**



**Nachbereitung der entnommenen Proben:** Die Nachbereitung des Staubes erfolgte zeitnah durch die Autorin dieser Arbeit und einen Mitarbeiter des Studienteams (Abbildung 16). Gewonnene Proben wurden in den Filtern in luftdicht verschließbaren Tüten an einem trockenen Ort gelagert. In der Nachbereitung wurde ausschließlich mit endotoxinfreiem Werkzeug und mit Handschuhen gearbeitet, eine Querkontamination der Proben wurde so vermieden. Der Staub wurde zunächst mit einem Spatel von dem Filter abgekratzt und homogenisiert (vermischt). Größere Artefakte wurden entfernt. Anschließend wurde der Staub durch ein feines Sieb gefiltert und in zwei mit der Patienten-ID beschriftete Eppendorfgefäße abgefüllt.

**Endotoxinanalysen:** Die Analyse der Staubproben erfolgte im Labor des Instituts und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin am Klinikum der Universität München nach standardisiertem Protokoll der ALEX-Studie (174). Zur Bestimmung des Endotoxingehalts wurde der chromogen-kinetische Limulustest mit Limulus-Amoebocyten-Lysat (LAL) der Firma LONZA eingesetzt. Diese Lösung enthält Amoebocyten (Blutzellen) einer Krebsart<sup>18</sup>, die durch Kontakt mit Endotoxinen über ein Gel-bildendes Protein eine Blutgerinnungskaskade auslösen. Die zu untersuchende

<sup>18</sup> Pfeilschwanzkrebs (*Limulus polyphemus*).

Lösung wurde mit LAL und einem synthetischen, gelbfärbenden Substrat versetzt. Durch die aktivierten Gerinnungsenzyme wird der gelbe Farbstoff aus dem farblosen Substrat gelöst und bewirkt die Farbänderung. Die Geschwindigkeit der Bildung des gelben Farbstoffs ist dabei direkt proportional zu der in der Lösung vorhandenen Endotoxinkonzentration. Mithilfe einer Kalibrationsgeraden und einer definierten Verdünnungsreihe mit standardisiertem Endotoxingehalt wurde die Endotoxinkonzentration photometrisch ermittelt.

Zunächst wurden aus jeder Staubprobe durch kräftiges Schütteln mit 7 ml endotoxinfreiem Wasser für 1,5 Stunden 100 mg Staub extrahiert. Dieser wurde dann in einer Konzentration von 1:100 verdünnt. Direkt nach der Verdünnung wurden in einer Mikrotiterplatte ein aliquoter Teil (100 µl) der Lösung durch Zugabe des LAL untersucht. Um mögliche verstärkende oder hemmende Reaktionen des LAL festzustellen, wurde jede Probe parallel mit einer Standard-Endotoxinmenge gespiked. Falls die Wiederfindung des Spikes unter 40% lag, wurde die Messung nach Probenverdünnung wiederholt. Eine Standardkalibrierung mit 0,05-0,5-5-50 EU/ml sowie entsprechende Blindproben wurden mit jeder Mikrotiterplatte durchgeführt. Wie vom Hersteller empfohlen, wurde die optische Dichte bei 405 nm mit einem Plattenreader gemessen. Üblicherweise liegt bei diesem Test die Streuung in der Serie unterhalb von 10% und zwischen zwei Serien unter 20% (174).

Der Endotoxingehalt der Staubproben wurde in EU (Endotoxin Units) pro mg Staub angegeben (Endotoxinkonzentration). Nach Berechnung des geometrischen Mittelwertes und der geometrischen Standardabweichung wurde die Endotoxinkonzentration für die logistischen Regressionsmodelle am Median in niedrige und hohe Endotoxinkonzentration aufgeteilt.

## **3.6 Statistische Auswertung**

### **3.6.1 Hauptanalysen**

Die Daten wurden zunächst deskriptiv ausgewertet. Zur Darstellung der Verteilung der Risikofaktoren und Zielgrößen wurden Kreuztabellen verwendet. Zum bivariaten Gruppenvergleich wurden Chi<sup>2</sup>-Tests und bei erwarteten Häufigkeiten < 5 der exakte Test nach Fisher verwendet.

Anschließend wurden logistische Regressionsmodelle entwickelt, um den Zusammenhang zwischen den Markern der Hygiene und Asthma bronchiale darzustellen. Hierbei wurde für die folgenden potenziellen Störgrößen adjustiert:

- Familiäre Prädisposition (Vater oder Mutter an Asthma bronchiale erkrankt)
- Alter zum Untersuchungszeitpunkt in Jahren, aufgeteilt in Quartile (6-8,3 / 8,3-10,7 / 10,7-12,8 / 12,8-15 Jahre)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Aktuelle Tabakrauchexposition (durch die Mutter oder andere Personen, die mit dem Kind zusammenleben)
- Mapuche-Herkunft des Kindes (mindestens ein Elternteil mit Mapuche-Herkunft)

Bei der Betrachtung der Haustiere wurden alle Felltiere (Hund, Katze, Hamster, Hase, Maus) zusammengefasst. Vögel, Schildkröten, Fische und andere Tiere wurden wegen der geringen Fallzahlen nicht berücksichtigt.

### **3.6.2 Zusatzmodelle**

#### **Hygieneindex**

Da möglicherweise nicht ein bestimmter „Hygienemarker“, sondern das Zusammenspiel von mehreren in der Entstehung von atopischen Erkrankungen eine Rolle spielt, wurden die in dieser Arbeit analysierten Hygienemarker zu einem Hygieneindex zusammengefasst.

In Anlehnung an Hygieneindizes aus der Infektiologie (176) wurden die für die mikrobielle Belastung relevanten Hygienemarker in drei Dimensionen unterteilt (Tabelle 5):

- Hygienemarker des Kindes
- Hygienemarker der Familie
- Hygienemarker des häuslichen Umfelds

Jedes Merkmal wurde mit 0 bis 1 Punkten bewertet, wobei jeweils die höhere Punktzahl für einen höheren Hygienestatus vergeben wurde. Sensibilisierung gegen Küchenschaben wurde aus dem Hygieneindex ausgeschlossen, da diese auch ein Atopiemarker ist. Die erreichten Punktzahlen in den einzelnen Dimensionen wurden zu einem Gesamtindex aufsummiert.

Zur Analyse des Zusammenhangs zwischen den erreichten Werten in diesem Gesamtindex und der Asthmaprävalenz wurden die Studienteilnehmer anhand der jeweils erreichten Gesamtpunkte in die Gruppen „hoher Hygienestandard“ (> Median) und „niedriger Hygienestandard“ ( $\leq$  Median) aufgeteilt.

**Tabelle 5: Hygieneindex und Punktescore**

<b>Hygienemarker des Kindes</b>	<b>Hygienemarker der Familie</b>	<b>Hygienemarker des häuslichen Umfelds</b>
Infektion mit Parasiten <ul style="list-style-type: none"> <li>• ja = 0 Punkte</li> <li>• nein = 1 Punkt</li> </ul>	Ältere Geschwister <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 2 = 0</math> Punkte</li> <li>• <math>&lt; 2 = 1</math> Punkt</li> </ul>	Kontakt zu mindestens einem Haus- oder Stalltier <ul style="list-style-type: none"> <li>• ja = 0 Punkte</li> <li>• nein = 1 Punkt</li> </ul>
Flohbisse vorhanden <ul style="list-style-type: none"> <li>• ja = 0 Punkte</li> <li>• nein = 1 Punkt</li> </ul>	Jüngere Geschwister <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 2 = 0</math> Punkte</li> <li>• <math>&lt; 2 = 1</math> Punkt</li> </ul>	Schimmel oder Feuchtigkeit in der Wohnung <ul style="list-style-type: none"> <li>• ja = 0 Punkte</li> <li>• nein = 1 Punkt</li> </ul>
	Bildung der Eltern <ul style="list-style-type: none"> <li>• niedrig = 0 Punkte</li> <li>• mittel = 1 Punkt</li> </ul>	Endotoxinwerte <ul style="list-style-type: none"> <li>• oberhalb des Medians = 0 Punkte</li> <li>• unterhalb des Medians = 1 Punkt</li> </ul>
Gesamt: 0-2 Punkte	Gesamt: 0-3 Punkte	Gesamt: 0-3 Punkte
<b>Gesamtindex: 0-8 Punkte</b>		

### **Sensitivitätsanalysen**

Um eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die hohe Atopieprävalenz bei den Kontrollen (47%) zu vermeiden, wurde ein weiteres logistisches Regressionsmodell für das Verhältnis zwischen Hygienemarkern und Asthma mit allen Fällen und ausschließlich den nicht-atopischen Kontrollen als Vergleichsgruppe entwickelt.

## 4 Ergebnisse

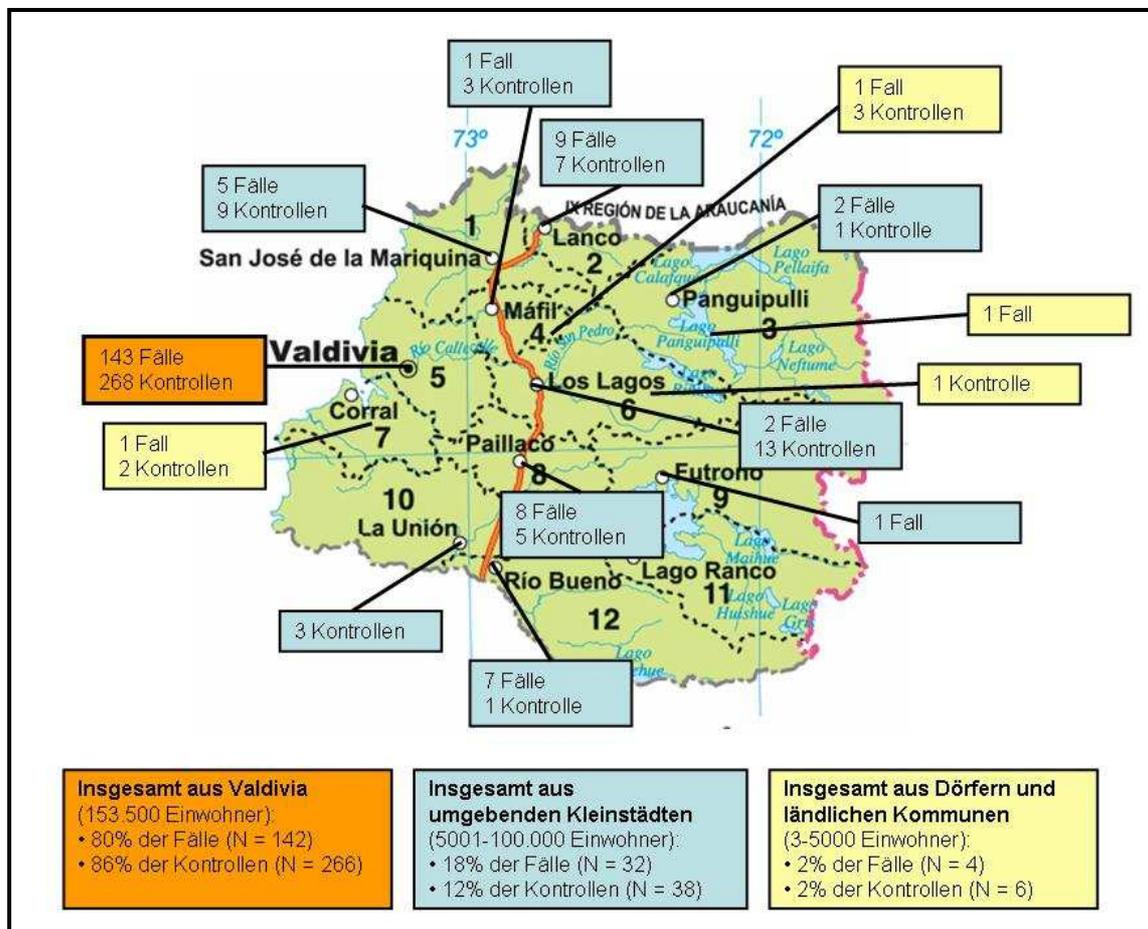
### 4.1 Deskriptive Daten

#### 4.1.1 Die Studienpopulation

##### Verteilung der Teilnehmer in der Región de los Ríos

Für Fälle und Kontrollen ergibt sich die in Abbildung 17 dargestellte Verteilung in der Región de los Ríos. Fälle und Kontrollen stammten jeweils zum größten Teil aus der Stadt Valdivia und den umgebenden Kleinstädten.

Abbildung 17: Verteilung der Studienteilnehmer in der Región de los Ríos



Alle Fälle und Kontrollen wurden entweder im Hospital Base Valdivia oder im Consultorio Externo Valdivia rekrutiert. Die Fälle verteilten sich nahezu gleichmäßig auf diese beiden Rekrutierungsorte (Hospital Base Valdivia 56% und Consultorio Externo Valdivia 44%). Kontrollen wurden zum Großteil (70%) im Consultorio Externo rekrutiert.

## Allgemeine Angaben zur Studienpopulation

Tabelle 6 fasst die deskriptiven Daten der Studienpopulation zusammen. Fälle und Kontrollen unterschieden sich statistisch nicht signifikant in ihrem Alter und Geschlecht. Bei Fällen wurde das Alter bei Erkrankungsbeginn (erste bronchoobstruktive Krise) laut Krankenakte oder laut den Angaben der Eltern erfasst. Fälle erkrankten im Mittel mit 2,7 Jahren. Fälle und Kontrollen unterschieden sich ebenfalls statistisch nicht signifikant hinsichtlich ihrer ethnischen Herkunft.

**Tabelle 6: Deskriptive Daten nach Studiengruppe**

	<b>N analysiert</b>		<b>MW (SD)</b>	
	<b>Fälle</b>	<b>Kontrollen</b>	<b>Fälle</b>	<b>Kontrollen</b>
Alter (in Jahren)	178	310	10,7 (2,7)	10,7 (2,6)
Alter bei Erkrankungsbeginn (in Jahren)	166	n.a.	2,1 (2,7)	n.a.
	<b>N analysiert</b>		<b>Prävalenz [%]</b>	
	<b>Fälle</b>	<b>Kontrollen</b>	<b>Fälle</b>	<b>Kontrollen</b>
Geschlecht männlich	178	310	52,3	52,9
Mindestens ein Elternteil mit Mapuche-Herkunft	163	299	32,5	30,1

n.a.: nicht zutreffend (not applicable)

MW: Mittelwert

SD: Standardabweichung

## Krankheiten der Kontrollen

Die Erkrankungen der Kontrollen sind in Tabelle 7 zusammengefasst. In der ambulanten chirurgischen Sprechstunde fanden prä- oder postoperative Kontrolluntersuchungen und kleine Eingriffe statt (N = 38; 13%). In den allgemeinpädiatrischen Sprechstunden im Consultorio Externo und Hospital Base Valdivia waren die häufigsten Gründe für den Arztbesuch akute respiratorische Infekte (N = 60; 20%).

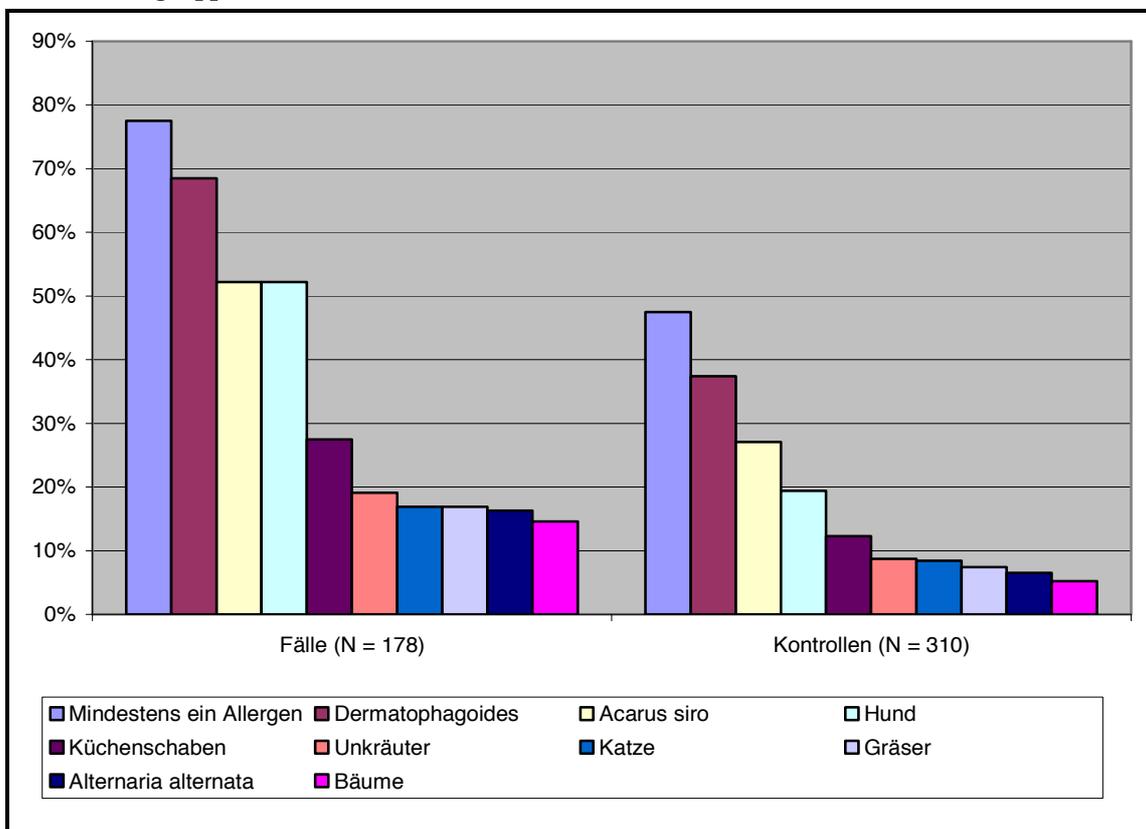
**Tabelle 7: Konsultationsgründe der Kontrollen (N = 304)**

<b>Konsultationsgründe</b>	<b>N</b>	<b>[%]</b>
Husten, respiratorische Infekte, Fieber	60	19,7
Chirurgische Erkrankungen	38	12,5
Orthopädische Erkrankungen, Unfälle	37	12,2
Gastroenterologische, endokrinologische Erkrankungen	35	11,5
Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Erkrankungen	30	9,9
Neurologische, ophtalmologische, psychiatrische Erkrankungen	23	7,6
Dermatologische Erkrankungen (ohne atopische Erkrankungen)	21	6,9
Zahnärztliche Erkrankungen	19	6,3
Kontrolluntersuchungen, Vorsorgeuntersuchungen, Impfungen	14	4,6
Atopische Erkrankungen	11	3,6
Infektionskrankheiten	10	3,3
Gynäkologische, urologische Erkrankungen	5	1,6
Verdacht auf Asthma	1	0,3

## 4.1.2 Atopiestatus

Der Anteil der Atopiker (Sensibilisierung gegen mindestens ein Allergen im Pricktest) unterschied sich statistisch signifikant zwischen Fällen und Kontrollen (Abbildung 18,  $p_{\text{Chi}^2} < 0,0001$ ). Auch bei Betrachtung aller einzelnen Allergene waren Fälle statistisch signifikant häufiger sensibilisiert als Kontrollen. Die Mehrheit der Fälle und Kontrollen war gegen die Mischung der zwei Hausstaubmilbenspezies *Dermatophagoides pteronyssinus* und *Dermatophagoides farinae* sensibilisiert. Darauf folgte bei beiden Fällen eine Sensibilisierung gegen *Acarus siro* (Vorratsmilben) und an dritter Stelle gegen Hunde-Epithelien. Fälle hatten ebenfalls statistisch signifikant einen erhöhten IgE-Wert ( $p_{\text{Chi}^2} < 0,0001$ , Tabelle 8).

**Abbildung 18: Relative Häufigkeit der Sensibilisierung auf die getesteten Allergene im Pricktest nach Studiengruppe**



**Tabelle 8: Prävalenz eines erhöhten Gesamt-IgE-Wertes nach Studiengruppe**

	N analysiert		Prävalenz [%]	
	Fälle	Kontrollen	Fälle	Kontrollen
Erhöhtes IgE ( $\geq 100$ IU/ml)***	154	259	64,3	44,8

\*\*\*:  $p_{\text{Chi}^2} < 0,0001$

IU: International Units

### 4.1.3 Bekannte Risikofaktoren für Asthma bronchiale

Nach Angaben im Fragebogen hatten die Eltern von Fällen signifikant häufiger ebenfalls eine ärztliche Asthmediagnose erhalten ( $p_{\text{Chi}^2} < 0,0001$ ) als die Eltern von Kontrollen. Fälle und Kontrollen unterschieden sich statistisch nicht signifikant in ihrer häuslichen Tabakrauchexposition (mindestens ein Raucher im Wohnbereich).

**Tabelle 9: Relative Häufigkeiten der von Asthma betroffenen Eltern und der aktuellen Tabakrauchexposition nach Studiengruppe**

	N analysiert		Prävalenz [%]	
	Fälle	Kontrollen	Fälle	Kontrollen
Asthmediagnose bei Mutter oder Vater ***	178	310	26,4	9,0
Aktuell Tabakrauchexposition im häuslichen Umfeld	178	310	61,8	59,7

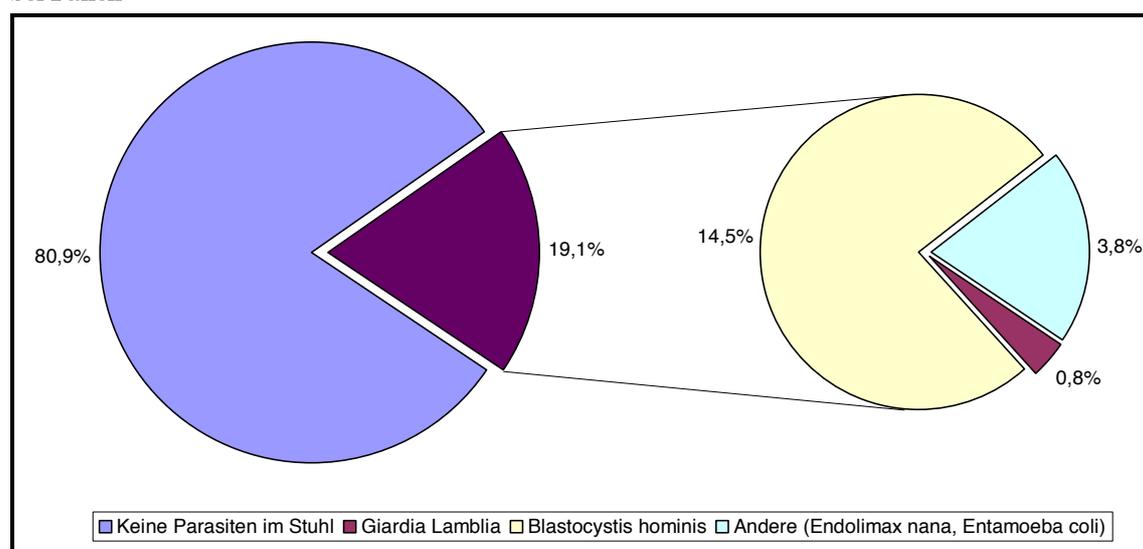
\*\*\*:  $p_{\text{Chi}^2} < 0,0001$

### 4.1.4 Marker der Hygiene

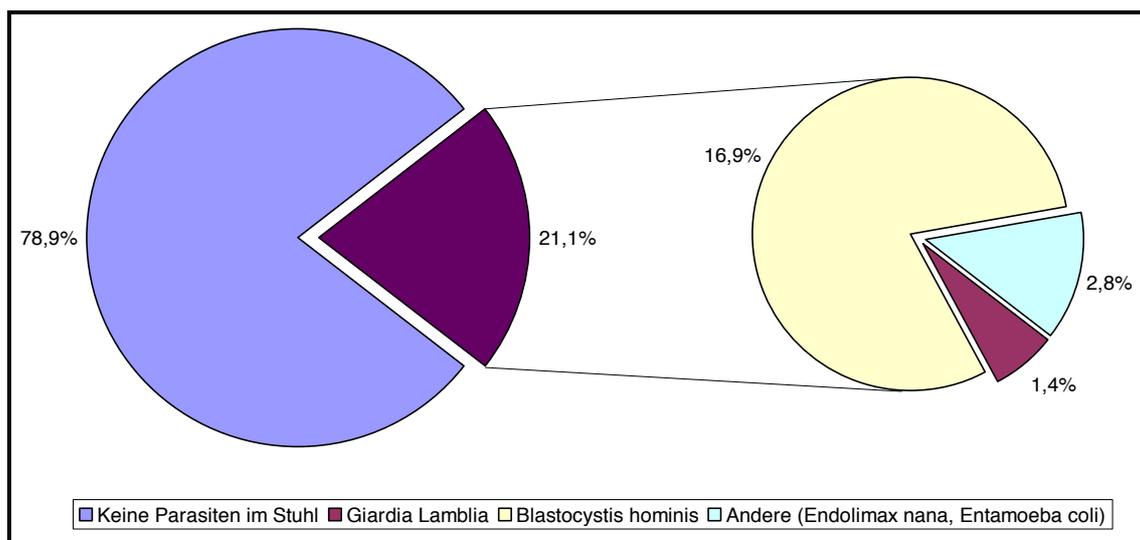
#### Hygienemarker des Kindes

Stuhlproben lagen von 74% der Fälle und 46% der Kontrollen vor. In diesen konnten mittels Stuhl-Mikroskopie bei 19% der Fälle und 21% der Kontrollen Parasiten nachgewiesen werden ( $p_{\text{Fisher}} = 0,15$ ; Tabelle 11). Am häufigsten wurde *Blastocystis hominis* nachgewiesen (Abbildung 19, Abbildung 20).

**Abbildung 19: Relative Häufigkeiten des Parasitenbefalls und Art der nachgewiesenen Parasiten bei Fällen**



**Abbildung 20: Relative Häufigkeiten des Parasitenbefalls und Art der nachgewiesenen Parasiten bei Kontrollen**



Kontrollen waren tendenziell häufiger von Flöhen befallen (nicht statistisch signifikant). Im Pricktest ließ sich bei Fällen signifikant häufiger eine Sensibilisierung gegen das getestete Küchenschaben-Allergen (Bla g1) nachweisen (28% der Fälle, 12% der Kontrollen,  $p_{\text{Chi}^2} < 0,0001$ ).

### Hygienemarker der Familie

Fälle und Kontrollen unterschieden sich statistisch nicht signifikant in der Anzahl ihrer Geschwister und auch nicht im Hinblick auf den Bildungsstand ihrer Eltern (Tabelle 11).

### Hygienemarker des häuslichen Umfelds

Von 53% der Fälle und 48% der Kontrollen lagen Staubproben zur Analyse des Endotoxingehalts vor (Tabelle 11). Fälle waren hierbei nicht statistisch signifikant häufiger einer hohen Endotoxinbelastung ausgesetzt ( $p_{\text{Chi}^2} = 0,42$ ; Tabelle 10, 11).

**Tabelle 10: Gehalt der Endotoxine im Hausstaub nach Studiengruppe**

	N analysiert		GM (GSD)	
	Fälle	Kontrollen	Fälle	Kontrollen
Endotoxinlevel (EU/mg)	94	150	40,1 (2,6)	35,8 (2,4)

EU: Endotoxin Unit

GM: Geometrischer Mittelwert

GSD: Geometrische Standardabweichung

Regelmäßiger Tierkontakt (mindestens einmal pro Woche) wurde nach Angaben der Teilnehmer im Fragebogen erfasst. Fälle hatten aktuell tendenziell häufiger Kontakt zu einem Haus- oder Stalltier ( $p_{\text{Chi}^2} = 0,06$ ). Bei Betrachtung der Stalltiere allein unterschieden sich Fälle und Kontrollen nicht statistisch signifikant (Tabelle 11).

**Tabelle 11: Relative Häufigkeiten der Marker für einen niedrigen Hygienestandard nach Studiengruppe**

	N analysiert		Prävalenz [%]	
	Fälle	Kontrollen	Fälle	Kontrollen
<b>Hygienemarker des Kindes</b>				
Parasiten im Stuhl	131	142	19,1	21,7
Flohbiß sichtbar oder anamnestisch	175	306	19,4	25,5
Sensibilisierung gegen Küchenschaben***	178	310	27,5	12,3
<b>Hygienemarker der Familie</b>				
≥ 2 ältere Geschwister	177	308	29,4	26,0
≥ 2 jüngere Geschwister	177	308	12,4	13,6
Niedriger Bildungsstand der Eltern <sup>1</sup>	177	308	16,4	13,6
<b>Hygienemarker des häuslichen Umfelds</b>				
Endotoxingehalt im Hausstaub oberhalb des Medians (31,9 EU/mg)	94	150	53,2	48,0
Schimmel oder Feuchtigkeit im Wohnbereich	178	310	40,5	37,4
Regelmäßiger Kontakt <sup>2</sup> zu mindestens einem Haustier <sup>3</sup>	178	310	86,0	79,0
Regelmäßiger Kontakt zu mindestens einem Stalltier <sup>4</sup>	178	310	20,2	17,7
Regelmäßiger Kontakt zu mindestens einem Haus- oder Stalltier	178	310	86,5	79,7

\*\*\*:

1 niedriger Bildungsstand:

2 Regelmäßiger Kontakt:

3 Haustiere:

4 Stalltiere:

$p_{\text{Chi}^2} < 0,0001$

≤ 8 Jahre Schulbildung erfolgreich abgeschlossen, jeweils gemessen an dem Elternteil mit der höheren Bildung

mindestens einmal pro Woche

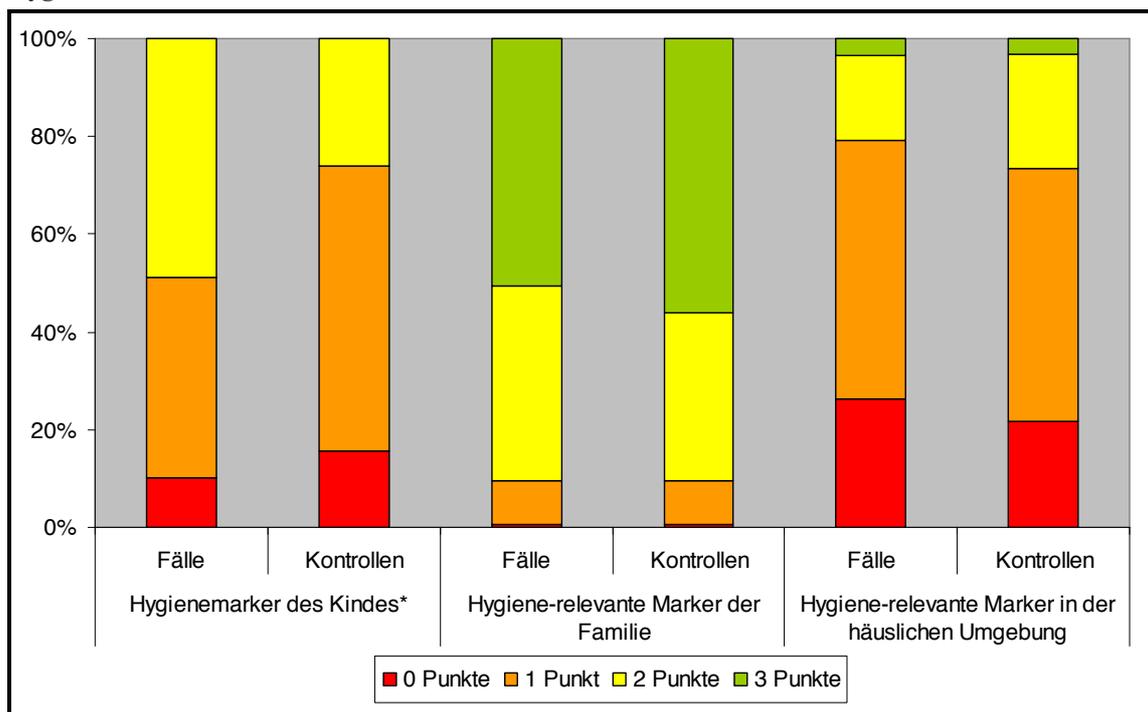
Felltiere (Hund, Katze, Hase, Hamster, Meerschweinchen, Maus)

Rinder, Schweine, Schafe, Ziegen, Geflügel, Pferde

## Hygieneindex

Für den Hygieneindex wurden alle in dieser Arbeit analysierten Marker der Hygiene in ein Punktesystem eingeteilt (siehe Material und Methoden, Abschnitt 3.6.2 „Zusatzmodelle“). In der Dimension Hygienemarker des Kindes (Flohbisse und intestinale Parasiten) hatten Fälle signifikant häufiger einen hohen Hygienestatus ( $p_{\text{Chi}^2} < 0,01$ , Abbildung 21). In den Dimensionen Hygienemarker der Familie (Bildung der Eltern und die Familiengröße) und Hygienemarker des häuslichen Umfelds (regelmäßiger Kontakt zu Haus- und Stalltieren, Endotoxingehalt im Hausstaub, Vorhandensein von Schimmel oder Feuchtigkeit im Wohnbereich) unterschieden sich Fälle und Kontrollen nicht signifikant (Abbildung 21). Gesamtindex: In der Gesamtpunktzahl aus allen drei Dimensionen unterschieden sich Fälle und Kontrollen nicht signifikant (Tabelle 12). 31% der Fälle und 35% der Kontrollen hatten einen insgesamt hohen Hygienestatus (oberhalb des Medians von 5 Punkten).

**Abbildung 21: Erreichte Punkte der Studienteilnehmer in den einzelnen Dimensionen des Hygieneindex**



\*:  $p_{\text{Chi}^2} < 0,05$

## **4.2 Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsmodelle**

### **4.2.1 Bekannte Risikofaktoren für Asthma bronchiale**

In den bivariaten Modellen der logistischen Regression bestätigte sich elterliches Asthma als Risikofaktor für Asthma bronchiale (Odds Ratio (OR): 3,6; 95%-Konfidenzintervall (CI): 2,2-6,0). Tabakrauchexposition durch mindestens eine mit dem Kind lebende Person zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit Asthma (OR: 1,1; 95% CI 0,7-1,6).

### **4.2.2 Marker der Hygiene**

Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse der Modelle der multiplen logistischen Regression zu dem Zusammenhang zwischen den in dieser Arbeit untersuchten Markern der Hygiene und Asthma bronchiale (Tabelle 12, Modelle 1-11). In Modell 12 wurde der Zusammenhang zwischen einem insgesamt niedrigen Hygienestatus im Hygieneindex und Asthma bronchiale berechnet (Tabelle 12, Modell 12). Jedes Modell wurde einzeln für die unter der Tabelle aufgeführten Störgrößen adjustiert.

Küchenschaben-Sensibilisierung war ein Risikofaktor für Asthma bronchiale (Tabelle 12, Modell 1). Regelmäßiger Kontakt zu einem Haustier und zu Haus- oder Stalltieren war ein tendenziell statistisch signifikanter Risikofaktor (Tabelle 12, Modelle 9, 11). Eine hohe Endotoxinkonzentration im Hausstaub war ebenfalls tendenziell ein Risikofaktor (Tabelle 12, Modell 8). Alle anderen untersuchten Marker der Hygiene zeigten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zu Asthma bronchiale.

**Tabelle 12: Zusammenhang zwischen Markern der Hygiene und Asthma bronchiale – Ergebnisse der multiplen logistischen Regression**

		aOR <sup>#</sup>	95% CI
<b>Hygienemarker des Kindes</b>			
Modell 1	Sensibilisierung gegen Küchenschaben-Allergene	2,9	1,8-4,9
Modell 2	Vorhandensein von Flohbissen	0,7	0,5-1,2
Modell 3	Vorhandensein von Parasiten im Stuhl	0,8	0,4-1,5
<b>Hygienemarker der Familie</b>			
Modell 4	≥ 2 ältere Geschwister	1,1	0,7-1,7
Modell 5	≥ 2 jüngere Geschwister	0,9	0,5-1,7
Modell 6	Niedriger Bildungsstand der Eltern <sup>1</sup>	1,3	0,7-2,2
<b>Hygienemarker des häuslichen Umfelds</b>			
Modell 7	Vorhandensein von Schimmel oder Feuchtigkeit in der Wohnung	1,2	0,8-1,9
Modell 8	Endotoxinlevel im Hausstaub > Median (31,9 EU/mg)	1,3	0,8-2,3
Modell 9	Regelmäßiger <sup>2</sup> Kontakt zu mindestens einem Haustier <sup>3</sup>	1,4	0,8-2,5
Modell 10	Regelmäßiger Kontakt zu mindestens einem Stalltier <sup>4</sup>	0,9	0,6-1,6
Modell 11	Regelmäßiger Kontakt zu mindestens einem Haus- oder Stalltier	1,5	0,9-2,5
<b>Hygieneindex</b>			
Modell 12	Punktzahl im gesamten Hygieneindex ≤ Median (5 Punkte)	0,9	0,6-1,5

1 niedriger Bildungsstand:

≤ 8 Jahre Schulbildung erfolgreich abgeschlossen

2 regelmäßiger Kontakt:

mindestens einmal pro Woche

3 Haustiere:

Felltiere (Hund, Katze, Hase, Hamster, Meerschweinchen, Maus)

4 Stalltiere:

Rinder, Schweine, Schafe, Ziegen, Geflügel, Pferde

# Modelle 1-12 jeweils adjustiert für:

familiäre Prädisposition, Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Tabakrauchexposition

### 4.2.3 Sensitivitätsanalysen

In einem zweiten logistischen Regressionsmodell wurde der Zusammenhang zwischen den Hygienemarkern und Asthma mit ausschließlich nicht-allergischen Kontrollen als Vergleichsgruppe (N = 164) analysiert (Tabelle 13 Modelle 1-10). Mit dieser nicht-allergischen Vergleichsgruppe wurde kein Modell für die Sensibilisierung gegen Küchenschaben-Allergene gerechnet. Wie in Tabelle 12 wurde jedes Modell einzeln für die unter der Tabelle aufgeführten Störgrößen adjustiert.

In diesen zweiten Modellen kam es nicht zu statistisch signifikanten Änderungen im Vergleich zu den ersten Modellen mit jeweils allen Kontrollen (Tabelle 12, Modelle 1-11). Regelmäßiger Kontakt zu einem Haustier und zu Haus- oder Stalltieren sowie ein niedriger Bildungsstand der Eltern waren tendenziell statistisch signifikante Risikofaktoren (Tabelle 13, Modelle 5, 8, 10). Keiner der restlichen untersuchten Marker der Hygiene zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zu Asthma bronchiale.

**Tabelle 13: Zusammenhang zwischen Markern der Hygiene und Asthma bronchiale – Ergebnisse der multiplen nominalen Regression**

	aOR <sup>#</sup>	95% CI
<b>Hygienemarker des Kindes</b>		
Modell 1 Vorhandensein von Flohbissen	0,9	0,5-1,7
Modell 2 Vorhandensein von Parasiten im Stuhl	0,7	0,3-1,6
<b>Hygienemarker der Familie</b>		
Modell 3 ≥ 2 ältere Geschwister	1,1	0,7-2,0
Modell 4 ≥ 2 jüngere Geschwister	1,0	0,5-2,0
Modell 5 Niedriger Bildungsstand der Eltern <sup>1</sup>	1,8	0,9-3,5
<b>Hygienemarker des häuslichen Umfelds</b>		
Modell 6 Vorhandensein von Schimmel oder Feuchtigkeit in der Wohnung	1,2	0,7-2,0
Modell 7 Endotoxinlevel im Hausstaub > Median (31,9 EU/mg)	0,8	0,4-1,6
Modell 8 Regelmäßiger Kontakt <sup>2</sup> zu mindestens einem Haustier <sup>3</sup>	1,4	0,8-2,6
Modell 9 Regelmäßiger Kontakt zu mindestens einem Stalltier <sup>4</sup>	1,1	0,6-2,0
Modell 10 Regelmäßiger Kontakt zu mindestens einem Haus- oder Stalltier	1,4	0,7-2,5

1 niedriger Bildungsstand:

2 regelmäßiger Kontakt:

3 Haustiere:

4 Stalltiere:

# Modelle 1-10 jeweils adjustiert für:

≤ 8 Jahre Schulbildung erfolgreich abgeschlossen

mindestens einmal pro Woche

Felltiere (Hund, Katze, Hase, Hamster, Meerschweinchen, Maus)

Rinder, Schweine, Schafe, Ziegen, Geflügel, Pferde

familiäre Prädisposition, Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Tabakrauchexposition

## **5 Diskussion**

Die Hygienehypothese besagt, dass eine erhöhte mikrobielle Belastung im Lebensumfeld von Kindern diese vor der Entwicklung von allergischen Krankheiten schützen kann (116, 157). Dieser Zusammenhang konnte in zahlreichen Studien für westliche Industrienationen bestätigt werden (22, 137), nicht aber für Lateinamerika (32, 90). Ziel der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, ob es auch in Chile einen inversen Zusammenhang zwischen der aktuellen mikrobiellen Belastung bei Kindern und dem Vorliegen von Asthma bronchiale gibt. In einer Fall-Kontroll-Studie wurden in der südchilenischen Stadt Valdivia Kinder mit ärztlich diagnostiziertem Asthma hinsichtlich ihres aktuellen Hygienestatus mit einer Kontrollgruppe aus den gleichen medizinischen Versorgungseinrichtungen verglichen. Wichtige Marker der Hygiene wie die Familiengröße, Tierkontakt, Infektionen mit intestinalen Parasiten und der Endotoxingehalt im Hausstaub der Teilnehmer wurden in einem Fragebogen und in medizinischen Untersuchungen erfasst. Anhand der Resultate im Pricktest wurde der Atopiestatus aller Teilnehmer bestimmt. Insbesondere über die Endotoxinexposition liegen bisher für Chile keine vergleichbaren Daten vor. In der vorliegenden Studie waren 78% der Fälle und knapp die Hälfte der Kontrollen gegenüber ubiquitären Allergenen sensibilisiert. Von den Markern der Hygiene war die Küchenschaben-Sensibilisierung positiv mit Asthma bronchiale assoziiert. Für die anderen untersuchten Marker der Hygiene zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zu Asthma bronchiale.

### **5.1 Diskussion der Methoden**

#### **5.1.1 Studiendesign**

Zur Untersuchung des genannten Zusammenhangs wurde ein Fall-Kontroll-Design gewählt. In Fall-Kontroll-Studien werden Fälle (an der untersuchten Krankheit erkrankte Personen) mit Kontrollen (nicht an der untersuchten Krankheit erkrankte Personen) bezüglich ihrer Exposition gegenüber möglichen Risikofaktoren verglichen. In Fall-Kontroll-Studien lassen sich in einem relativ kurzen und klar definierten Zeitraum genügend Daten sammeln, um den Zusammenhang zwischen verschiedenen Expositionen und einer Krankheit abschätzen zu können, da nicht gewartet werden muss, bis die Krankheit neu auftritt (67). So konnten für diese Studie genügend

Asthmafälle und Kontrollen eingeschlossen werden, um mögliche Unterschiede in der Exposition gegenüber Markern der Hygiene feststellen zu können. Fall-Kontroll-Studien sind anfällig für verschiedene Fehler in der Datenerhebung (Informationsbias, Selektionsbias). Expositionen, die nur nach den Angaben der Teilnehmer erfasst wurden (wie z. B. Tabakrauchexposition oder Schimmelpilzexposition im Innenraum), unterlagen in dieser Studie eventuell einer differentiellen Missklassifikation<sup>19</sup>. Allerdings war bei den meisten dieser Variablen nicht davon auszugehen, dass die befragten Eltern mit einem Zusammenhang zu der Erkrankung ihres Kindes rechneten und dadurch ihr Antwortverhalten beeinflusst gewesen wäre. Zudem wurde in der vorliegenden Arbeit ein Großteil der wichtigen Daten zur Exposition, wie z. B. die Infektion mit Parasiten und der Endotoxingehalt im Hausstaub, durch das Studienpersonal nach standardisierten und validierten Methoden erfasst.

### **5.1.2 Untersuchungskollektiv und Rekrutierungsorte**

Eine wichtige Voraussetzung zur Gewinnung verlässlicher Daten in Fall-Kontroll-Studien ist, dass sich Fälle und Kontrollen außer in der Exposition gegenüber den untersuchten Risikofaktoren so wenig wie möglich unterscheiden. Zusätzlich sollten Kontrollen möglichst repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung sein (180). Fälle und Kontrollen wurden nach Alter, Geschlecht und Wohnort (Stadt/Land) häufigkeitsgematcht und unterschieden sich nicht signifikant in diesen Variablen.

Zusätzlich wurden in der vorliegenden Studie Fälle und Kontrollen in den gleichen medizinischen Einrichtungen rekrutiert. Dies hatte zur Folge, dass sie bezüglich ihres Versicherungsstatus sehr homogen waren: Beide Gruppen waren zu jeweils über 95% allgemein versichert und gehörten zu jeweils zwei Drittel den Versicherungsgruppen ohne eigenes Einkommen oder mit sehr geringem Einkommen an (Daten nicht gezeigt). Die enge Korrelation zwischen der Art der medizinischen Einrichtung (öffentlich oder privat) und dem Versicherungsstatus begründet sich in der Struktur des chilenischen Gesundheitssystems: Für privat versicherte Patienten und gut verdienende Allgemeinversicherte steht ein getrenntes ambulantes und stationäres Versorgungssystem zur Verfügung, in dem für jede medizinische Leistung Zuzahlungen

---

<sup>19</sup> Differentielle Missklassifikation: Abhängigkeit der Güte der Angaben vom Krankheitsstatus. Dies führt häufig zu einer Überbewertung von Zusammenhängen (132). Von einer Krankheit betroffene Fälle (z. B. Bronchialkarzinom) achten mehr auf Faktoren in ihrer Umgebung (z. B. Passivrauchexposition) und geben diese in Befragungen vermehrt an, wenn sie davon ausgehen, dass diese Faktoren ihre Krankheit ausgelöst haben könnten.

geleistet werden müssen. Die Versorgung im öffentlichen Sektor ist hingegen weitgehend kostenfrei ((161), siehe auch Einleitung, Abschnitt 1.4.3 „Das chilenische Gesundheitssystem“). Hinzu kommt, dass die privat versicherten Patienten, wenn sie die öffentlichen medizinischen Einrichtungen besuchten, seltener zur Teilnahme an der Studie bereit waren als Allgemeinversicherte.

Die Homogenität im Versicherungsstatus von Fällen und Kontrollen war einerseits ein Vorteil dieser Studie (Vermeidung eines Selektionsbias), andererseits ein Nachteil, da der wohlhabendere Teil der chilenischen Bevölkerung in unserer Studienpopulation unterrepräsentiert war. Allerdings waren 2006 nur 16% der chilenischen Bevölkerung privat versichert, mit sinkender Tendenz (161). Das heißt, dass die Kontrollgruppe der vorliegenden Studie für den größten Teil der chilenischen Bevölkerung repräsentativ war. Durch die vorrangige Auswahl der Mittel- und Unterschicht war jedoch die Aussagekraft bezüglich des Einflusses des sozioökonomischen Status auf das Asthmarisiko beschränkt. Dies könnte erklären, warum in dieser Untersuchung kein Zusammenhang zwischen der Bildung der Eltern und Asthma bronchiale festzustellen war. Zukünftige Studien könnten gezielt den Einfluss des sozioökonomischen Status auf das Asthmarisiko durch Einbeziehung aller gesellschaftlichen Schichten untersuchen.

Durch die Einbeziehung verschiedener ambulanter Sprechstunden im Krankenhaus und in einem großen allgemeinpädiatrischen Zentrum erreichten wir eine Auswahl von Kontrollpatienten mit einem breiten Spektrum an Erkrankungen von respiratorischen Infekten über kinderchirurgische Krankheitsbilder und Unfälle bis hin zu zahnärztlichen Erkrankungen. Es wurden keine Kontrollen aus den Spezialsprechstunden für atopische Erkrankungen (z. B. allergische Rhinitis) rekrutiert, da diese Erkrankungen möglicherweise mit der gleichen Exposition assoziiert sind wie die Erkrankung der Fälle. So konnte eine Verfälschung der Ergebnisse durch Überschneidung der Risikofaktoren für die Erkrankung der Kontrollen mit denen für die Erkrankung der Fälle vermieden werden (139). Kontrollpatienten, deren Exposition gegenüber den untersuchten Variablen durch ihre Grunderkrankung beeinflusst war (z. B. Patienten mit Immundefizienz oder onkologische Patienten, die vor vielen eigentlich ungefährlichen Keimen geschützt werden müssen), wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen. So wurde erreicht, dass die Exposition der Kontrollen gegenüber den untersuchten Markern der Hygiene in etwa der der Allgemeinbevölkerung entsprach.

### 5.1.3 Teilnahmebereitschaft

82% der Fälle und 67% der Kontrollen waren zur Teilnahme an der Studie bereit. Die hohe Teilnahmebereitschaft der Fälle macht die Annahme unwahrscheinlich, dass nur ein bestimmter Personenkreis an der Studie teilgenommen hat und dadurch ein Selektionsbias entstand.

Eine Fehlerquelle war möglicherweise eine höhere Teilnahmebereitschaft von Kontrollen mit allergischen Symptomen. Da in Valdivia Pricktests lediglich einmal pro Woche und nur im Hospital Base durchgeführt wurden, war es für Kontrollen mit größerem Aufwand verbunden, sich dort auf eventuelle Allergien testen zu lassen. Wenn die Eltern von Kontrollen glaubten, ihr Kind leide an allergischen Symptomen, war für sie die Möglichkeit, sofort das Ergebnis eines Pricktests zu erhalten, eventuell ein Grund, mit ihrem Kind an der Studie teilzunehmen. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss aller atopischen Kontrollen (siehe Ergebnisse, Abschnitt 4.2.3 „Sensitivitätsanalysen“, Tabelle 13) zeigten jedoch nur geringen Einfluss auf das Ergebnis.

Bei den Asthmapatienten ist weniger von einer erhöhten Teilnahmebereitschaft aufgrund allergischer Symptome auszugehen, da die Durchführung des Pricktests in Chile bei der Erstdiagnose eines Asthma bronchiale empfohlen wird (9) und die meisten Patienten diesen also bereits erhalten hatten. Eine mögliche Fehlerquelle könnte darin liegen, dass atopische Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen wurden, wenn sie wegen einer antiallergischen Dauermedikation nicht am Pricktest teilnehmen konnten. Aufgrund der sehr geringen Anzahl der Fälle, für die dies zutraf (N = 10), ist hier jedoch nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse auszugehen.

## 5.1.4 Fragebogen und medizinische Untersuchungen

### Fragebogen

Der verwendete Fragebogen bestand aus umfangreich validierten Fragen aus deutschen und internationalen Studien (44, 57, 96, 138). Die Fragen lagen zum Großteil bereits auf Spanisch vor und waren im Rahmen der ersten und dritten ISAAC-Studie auch in Chile schon zum Einsatz gekommen. Der Fragebogen wurde zu Beginn der Feldphase an vier chilenischen Teilnehmern und ihren Familien mit guten Ergebnissen vorgetestet.

Der Fragebogen wurde den Teilnehmern durch den Untersucher vorgelesen und die Antworten wurden direkt in eine Datenmaske eingetragen (CAPI). Das in Deutschland übliche postalische Verfahren war für die vorliegende Studie aus mehreren Gründen weniger praktikabel: Trotz der im Vergleich zu anderen lateinamerikanischen Ländern geringen Analphabetenrate (4%) gibt es in Chile durch das insgesamt niedrige Bildungsniveau viele Menschen, die zwar lesen und schreiben können, jedoch schon mit einfachsten schriftlichen Aufgaben überfordert sind (funktioneller Analphabetismus). Diese Teilnehmer hätten den Fragebogen nicht oder nur sehr lückenhaft ausfüllen können. Zudem ließ sich die Fragebogenuntersuchung durch die Ausnutzung der 15 Minuten Wartezeit bis zum Auswerten des Pricktests gut in den Untersuchungsablauf einbauen und stellte für die Teilnehmer keinen zusätzlichen Zeitaufwand dar. So konnte für die Fragebögen eine äußerst geringe Item-Non-Response<sup>20</sup> erreicht werden: Von 99% aller Studienteilnehmer wurden komplette Fragebogendaten erfasst.

Ein möglicher Nachteil bei direkten Interviews ist die Verzerrung der Ergebnisse durch die Fragetechnik des Untersuchers (Interviewerbias). Alle Untersucher wurden zu Beginn und während ihrer Feldarbeit umfassend in der Interviewtechnik geschult, um diesen Fehler gering zu halten. Zusätzlich wurde durch die Studienleitung in regelmäßigen Besuchen die Interviewtechnik des Studienpersonals überprüft und neue Mitarbeiter in die Interviewtechnik eingelernt.

Ein weiteres Problem des CAPI ist die mögliche Verzerrung der Antworten durch Antworten nach sozialer Erwünschtheit (Social-Desirability-Bias). Fragen, die in das soziale Wertesystem einzuordnen sind (wie z. B. das Rauchverhalten), müssen vor diesem Hintergrund kritisch betrachtet werden. Für die meisten Fragen (wie z. B. den

---

<sup>20</sup> Item-Non-Response: partielle Nicht-Beantwortung. Die befragte Person kann oder möchte bestimmte Teile eines Fragebogens nicht beantworten.

Kontakt zu Haustieren oder atopische Erkrankungen bei den Eltern) ist jedoch nicht von einer Verzerrung durch einen Social-Desirability-Bias auszugehen.

In der vorliegenden Studie wurden, wie in der nationalen Umfrage des chilenischen Amtes für Statistik zur **indigenen Bevölkerung** (100), die Kinder zu der Volksgruppe der Mapuche gerechnet, deren Eltern im Fragebogen angaben, direkte Mapuche-Vorfahren zu haben. Eine andere häufig verwendete Methode ist die Analyse der Nachnamen (144). Ein Kind würde dann zu einer indigenen Volksgruppe zählen, wenn einer oder beide Nachnamen der indigenen Sprache entstammen. Bei dieser Methode werden allerdings die Großeltern mütterlicherseits nicht erfasst, da chilenische Frauen immer nur den Nachnamen ihres Vaters an ihre Kinder weitergeben. Ein möglicher Nachteil der Selbstangabe der Eltern ist ein Underreporting. Eltern geben möglicherweise nicht an, zu den Mapuche zu gehören, da diese in der chilenischen Bevölkerung teilweise nicht sehr hoch angesehen sind. Auf der anderen Seite steigt in den Erfassungen des chilenischen Statistikamtes seit 1996 der Anteil der indigenen Bevölkerung kontinuierlich an, was dafür spricht, dass sich zunehmend mehr Chilenen zu ihrer Herkunft bekennen (100). Die durch die direkte Befragung gewonnenen Daten haben außerdem den Vorteil, dass sie mit denen des chilenischen Statistikamtes vergleichbar sind.

### **Medizinische Untersuchungen**

**Pricktests** sind ein vielfach validiertes und geeignetes Instrument zur Detektion von atopischer Sensibilisierung in epidemiologischen Untersuchungen (27, 98, 123). Auch Untersuchungen in Chile zeigten eine hohe Sensitivität und Spezifität für dieses Testverfahren bei Kindern (94). Eine mögliche Schwäche des Pricktests liegt in der Abhängigkeit der Ergebnisse von der Technik des Untersuchers. Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch Unterschiede zwischen den Untersuchern oder Schwankungen bei einem Untersucher zu minimieren, wurde vor Beginn der Testungen die Intrauntersuchervariabilität nach standardisiertem Protokoll (177) abgeglichen und alle Untersucher wurden sorgfältig in die richtige Durchführung und Auswertung des Pricktests eingewiesen. Die Auswertung des Tests nahm zudem Bezug auf die Größe der jeweiligen Positivreaktion (98) und nicht auf eine zuvor definierte Millimeterangabe. So wurde die Inter- und Intrauntersuchervariabilität in die Auswertung miteinbezogen und eine mögliche Verfälschung der Ergebnisse weiter minimiert. Eine weitere Schwäche des Pricktests sind falsch negative Ergebnisse, die

dadurch entstehen, dass nicht die Allergene getestet werden, gegen die die Testperson tatsächlich allergisch ist. Diese Möglichkeit ließ sich nicht vollkommen ausschließen, konnte aber durch die Verwendung der in Valdivia am häufigsten vorkommenden Aeroallergene (24, 25, 89, 94) minimiert werden.

Ein erhöhtes **Gesamt-IgE** im Serum ist eng mit allergischem Asthma assoziiert (123, 177). Da das Gesamt-IgE auch bei Parasitosen erhöht sein kann, ist es als alleiniger Atopiemarker ungeeignet. Es konnte aber in der vorliegenden Studie als Zusatz- und Kontrollinformation zum Pricktest ausgewertet werden. Da die Ergebnisse aus IgE-Messungen und Pricktest gut übereinstimmten (88% der Fälle und 72% der Kontrollen mit erhöhtem IgE hatten auch einen positiven Pricktest), konnte davon ausgegangen werden, dass beide Verfahren verlässlich waren.

**Parasitosen:** Mikroskopische Stuhluntersuchungen sind geeignet, eine akute Infektion nachzuweisen, während serologische Antikörperuntersuchungen für den Nachweis einer chronischen Infektion genutzt werden können (65). Die für Helminthen beschriebene protektive Wirkung vor Allergien konnte sowohl für akute als auch für chronische Infektionen nachgewiesen werden (30, 78). Allerdings wurde gezeigt, dass die protektive Wirkung der Infektion mit Parasiten vor Asthma verschwinden kann, nachdem die Infektion behandelt wurde (187). Vorteil der mikroskopischen Stuhlanalyse ist, dass sie am besten eine akute Infektion mit Parasiten widerspiegelt, während bei alleiniger Messung der spezifischen IgE-Antikörper nicht festgestellt werden kann, ob es sich um eine aktuelle oder eine stattgefundene Infektion handelt (29). Ein Nachteil der Analyse einer einzigen Stuhlprobe ist eine nichtdifferentielle Missklassifikation<sup>21</sup>, schwache Infektionen wurden so möglicherweise nicht erkannt (29). Die Analyse von drei Stuhlproben hätte die Sensitivität des Verfahrens erhöht, aus Gründen der praktischen Durchführbarkeit wurde aber darauf verzichtet, denn da die an dieser Studie teilnehmenden Kinder zum weitaus größten Teil nicht hospitalisiert waren, mussten die Stuhlproben durch die Eltern zu Hause genommen werden. Da die meisten Kinder keine intestinalen Beschwerden hatten, war die Notwendigkeit der Stuhlprobe schwer vermittelbar. Durch das Verlangen von drei Stuhlproben wäre die Response für

---

21 Nichtdifferentielle Missklassifikation: vom Krankheitsstatus unabhängige Fehleinschätzung einer Exposition. Diese führt generell zu einer Unterschätzung der in epidemiologischen Studien gefundenen Risiken (132).

diese Daten sicher gesunken. Die Analyse nur einer Stuhlprobe wird daher in vielen epidemiologischen Studien verwendet (29, 31).

**Endotoxine** sind ein wichtiger Marker für die mikrobielle Belastung in Wohn- und Arbeitsräumen (125, 131, 140, 153, 174). Sowohl die Staubprobengewinnung als auch die Analyse des Endotoxingehalts erfolgte nach standardisierten Verfahren (141). Ein kritischer Punkt bei der einmaligen Messung von Endotoxinen ist, dass nur die aktuelle Exposition erfasst wird. Die ausschlaggebende Interaktion mit dem Immunsystem hat aber eventuell schon zu einem früheren Zeitpunkt stattgefunden (134) oder nur eine Exposition gegenüber kontinuierlich hohen Endotoxinwerten über einen längeren Zeitraum zeigt eine Wirkung auf das Immunsystem (42). Um zu gewährleisten, dass die genommenen Proben möglichst repräsentativ auch für die vergangene Exposition sind, wurden nur Fälle und Kontrollen in die Studie eingeschlossen, die während ihres Lebens nicht oder nur innerhalb einer Stadt umgezogen waren.

**Flohbiisse:** Menschen werden sowohl vom Menschenfloh als auch von Katzen- und seltener von Hundeflöhen befallen (61). Das Vorhandensein von Flohbissen deutet auf einen geringen Hygienestatus (Menschenfloh) oder auf engen Kontakt mit Haustieren hin (Katzen- und Hundefloh) (61) und wurde deshalb als Marker für einen niedrigen Hygienestatus gewertet. Die Erfassung beruhte auf der Inspektion der Unterarme der Studienteilnehmer und auf Eigenangaben der Teilnehmer. Eine Ganzkörperinspektion wäre mit zusätzlichem Zeitaufwand für die Probanden und gerade für ältere Kinder auch mit Schamgefühlen verbunden gewesen.

### **Hygieneindex**

Um die Summe der Wirkung aller in dieser Arbeit analysierten Hygienemarker betrachten zu können, wurde in Anlehnung an Hygieneindizes aus der Infektiologie (176) ein Hygieneindex erstellt. Dieser setzte sich aus den drei Dimensionen Hygienemarker des Kindes, Hygienemarker der Familie und Hygienemarker des häuslichen Umfelds zusammen. Durch Zusammenzählen der Punkte in den einzelnen Dimensionen wurde für jeden Teilnehmer eine Gesamtpunktzahl errechnet. Diese erlaubte die Zuordnung jedes Teilnehmers zu einer Gruppe mit insgesamt hohem oder insgesamt niedrigem Hygienestandard. Der Hygieneindex bietet die Möglichkeit, den Zusammenhang zwischen dem Zusammenspiel aller in dieser Studie untersuchten Marker und Asthma bronchiale zu analysieren. Damit liefert er eine wertvolle

Zusatzinformation, die die Realität wahrscheinlich getreuer abbildet als die getrennte Analyse der einzelnen Marker. Ein Nachteil des verwendeten Index ist, dass einzelne Faktoren eventuell unter- oder überbewertet wurden. Man kann nicht davon ausgehen, dass der Einfluss jedes einzelnen Markers, wie in dem Index angenommen, gleich groß ist. Zudem kann das Gesamtergebnis verzerrt sein, wenn Marker in dem Index analysiert werden, die mit anderen Eigenschaften der Teilnehmer zusammenhängen. Dies trifft für die Sensibilisierung gegen Küchenschaben zu, die nicht nur ein Hygienemarker, sondern auch ein Atopiemarker ist. Deshalb wurde diese nicht in den Index aufgenommen. Insgesamt ist der Gesamtindex aber anfällig für die oben beschriebenen Verzerrungen und wurde deshalb lediglich als Zusatzinformation, nicht als alleinige Datengrundlage verwendet.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **5.2.1 Bekannte Risikofaktoren für Asthma bronchiale**

**Tabakrauchexposition** wurde in vielen epidemiologischen Untersuchungen als Risikofaktor für kindliches Asthma, Giemen und als Triggerfaktor für Asthmaanfälle identifiziert (7, 40). In dieser Studie fand sich im Gegensatz dazu kein Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe in der aktuellen Tabakrauchexposition (mindestens ein Raucher im Haushalt). Möglicherweise ist für die Entstehung des Asthma bronchiale besonders die Tabakrauchexposition von Kindern in utero und in den ersten Lebensjahren von Bedeutung (40). In der vorliegenden Arbeit wurde hingegen die aktuelle Belastung untersucht. Diese ist unter Umständen nicht repräsentativ für die vergangene Zeit, wenn eine Verhaltensänderung der Eltern stattgefunden hat. Es ist denkbar, dass Eltern asthmatischer Kinder vor deren Geburt und in den ersten Lebensjahren häufiger geraucht haben als die Eltern der nicht-asthmatischen Kinder, das Rauchen nach der Erkrankung ihres Kindes aber öfter aufgaben. Eine andere Möglichkeit ist, dass Eltern asthmatischer Kinder seltener angaben, zu rauchen oder Raucher in ihrem Haushalt zu tolerieren, da sie sich der schädlichen Folgen des Rauchens für ihr Kind bewusst waren und Scham- oder Schuldgefühle hatten. Nicht zu unterschätzen ist in der untersuchten Altersgruppe (6-15 Jahre) außerdem die Wirkung des Aktivrauchens. Es ist durchaus anzunehmen, dass ein gewisser Prozentsatz der Kinder und Jugendlichen bereits selbst rauchte. Diese Information konnte aber in der

vorliegenden Studie nicht erfragt werden, da die gesamte Befragung in Anwesenheit der Eltern stattfand.

Der starke Einfluss von **familiärer Prädisposition** auf die Entwicklung des Asthma bronchiale zeigte sich auch in dieser Studie. Für asthmatische Kinder war die Odds Ratio, asthmatische Eltern zu haben, knapp vierfach erhöht (OR: 3,6; 95% CI 0,7-1,6).

Bisher gibt es wenige publizierte Studien zu den Unterschieden in Morbidität und Mortalität zwischen Chilenen **indigener Abstammung** und Chilenen nicht-indigener Abstammung. Insbesondere zur Asthmaprävalenz bei der indigenen chilenischen Bevölkerung liegen uns bislang keine Daten vor. Anhand der vorliegenden Daten kann über die Prävalenz keine Aussage getroffen werden. Jedoch war auffallend, dass über 33% der in dieser Studie untersuchten Fälle angaben, den Mapuche anzugehören, deutlich mehr als der regionale Durchschnitt (15%) (36). Indessen hatten die Kinder indigener Abstammung auch unter den Kontrollen einen überdurchschnittlich hohen Anteil (30%) und Fälle und Kontrollen unterschieden sich nicht statistisch signifikant bezüglich ihrer ethnischen Herkunft. Der hohe Anteil der Mapuche in der Studienpopulation könnte an der Auswahl der Rekrutierungsorte liegen: Eine Untersuchung der chilenischen Regierung 2006 zeigte, dass Angehörige der Mapuche im Durchschnitt ein deutlich geringeres Einkommen haben als die nicht-indigene Bevölkerung (100). Durch die Auswahl öffentlicher Versorgungseinrichtungen als Rekrutierungsorte und damit nur allgemein versicherter Patienten ist in der vorliegenden Studie überwiegend die Mittel- und Unterschicht repräsentiert. Es gibt mehrere mögliche Gründe dafür, dass sich in unserer Studie kein Einfluss der ethnischen Herkunft auf das Asthmarisiko feststellen ließ. Entweder es besteht kein solcher oder die untersuchte Studienpopulation war zu klein, um einen bestehenden schwachen Einfluss festzustellen. Ein anderer möglicher Grund ist, dass eine bestehende genetische Prädisposition durch andere, eng mit der ethnischen Zugehörigkeit verknüpfte Faktoren, wie den sozioökonomischen Status (SES), überlagert wurde. Wie bei der Besprechung des Untersuchungskollektivs erwähnt, waren 98% unserer Fälle allgemein versichert, von diesen gehörten knapp zwei Drittel den Versicherungsgruppen ohne Einkommen oder mit sehr geringem Einkommen an. Wahrscheinlich spielen bei der Asthmaentstehung komplexe Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen (im Sinne einer verstärkten oder verminderten Vulnerabilität) eine ebenso wichtige Rolle wie die Umwelteinflüsse selbst (186). Im Rahmen des VERMEE-Projekts werden auch

genetische Polymorphismen, die in der chilenischen Bevölkerung mit Asthma assoziiert sind, untersucht. Diese Ergebnisse werden weitere wertvolle Informationen zu diesem Thema beitragen und einen Vergleich zwischen den für Deutschland und Chile gefundenen Gen-Umwelt-Interaktionen erlauben (18).

### **5.2.2 Atopiestatus**

In der untersuchten Studienpopulation zeigten knapp 80% der Fälle und rund die Hälfte der Kontrollen im Pricktest eine atopische Sensibilisierung. Der weitaus überwiegende Teil der Fälle und Kontrollen war gegen Hausstaubmilben sensibilisiert. Es folgten in beiden Gruppen Küchenschaben- und Hunde-Allergene. In Deutschland und den USA wird der Anteil der allergischen Asthmatiker bei Kindern ebenfalls auf ca. 80% geschätzt, auch hier spielen perenniale Innenraumallergene die entscheidende Rolle (49, 56, 107, 167). Für die pädiatrische Allgemeinbevölkerung in Deutschland zeigte sich in der bundesweiten KiGGS-Studie (Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland) für Kinder (0-17 Jahre) eine Prävalenz von 41% für atopische Sensibilisierung (152) und somit mit unserer Untersuchung vergleichbare Prävalenzen.

In Chile fanden Calvo et al. bei pädiatrischen Asthmapatienten in Valdivia eine Sensibilisierungsrate im Pricktest von 80% (25). Im Kontrast zu diesen Ergebnissen stehen andere Studien in Lateinamerika und Chile, die eine wesentlich geringere Atopieprävalenz bei Asthmatikern fanden. In der ISAAC-II-Studie waren in Ecuador und Brasilien nur je 11% der Asthmasymptome auf Atopie zurückzuführen (179). Eine Studie an asthmatischen Kindern in Santiago fand eine Atopieprävalenz von 44% (91). Möglicherweise ist ein Grund für diese Unterschiede die Definition des Asthma bronchiale: Die beiden genannten Studien nutzten das aktuelle Vorhandensein von Asthmasymptomen (Giemen) in den letzten 12 Monaten. Giemen kann jedoch auch unabhängig von Asthma bronchiale auftreten, z. B. bei respiratorischen Infekten (83). Eine weitere Studie in Chile, die als Definition für Asthma die ärztliche Diagnose verwendete, fand 64% allergisches Asthma bei Kindern in Santiago (27). Möglicherweise wurden in den Studien, die Giemen als Definition für Asthma nutzten, Kinder als Asthmatiker eingestuft, die nur einen respiratorischen Infekt hatten, womit die gefundene Atopieprävalenz teilweise die Allgemeinbevölkerung abbilden würde. Die Definition des Asthmas anhand der ärztlichen Diagnose ist also wahrscheinlich spezifischer und war für die vorliegende Fragestellung (Atopieprävalenz bei

Asthmatikern) geeigneter. Unsere Ergebnisse sprechen zudem dafür, dass in Valdivia allergisches Asthma eine wichtige Rolle spielt.

Zu der Allergieprävalenz in der pädiatrischen Allgemeinbevölkerung gibt es in Chile bisher wenige Untersuchungen. Eine Studie von Caussade et al., die mittels Fragebogen die Prävalenz von allergischer Rhinitis bei knapp 5000 Schulkindern im Raum Santiago erfasste, fand im Jahr 2000 eine 12-Monats-Prävalenz von 40% bei den 13- bis 14-Jährigen und 37% bei den 6- bis 7-Jährigen (28). Die ISAAC-III-Studie fand in Chile mit 12% bzw. 22% niedrigere Prävalenzen für allergische Rhinitis in den gleichen Altersgruppen (8). Beide Studien sind aufgrund der Erfassungsmethode (Fragebogen) nur begrenzt mit der vorliegenden Studie (Pricktest) vergleichbar. Zwei Studien, die die Atopieprävalenz bei gesunden jungen Erwachsenen in einer ländlichen Region in der Nähe von Santiago mittels Pricktest erfassten, fanden Atopieprävalenzen zwischen 22% (146) und 27% (89). Allerdings sind beide Studien aufgrund der untersuchten Altersgruppe nur begrenzt mit der vorliegenden Studie vergleichbar.

Ein möglicher Grund für die hohe Atopieprävalenz bei Fällen und Kontrollen in unserer Studienpopulation könnte die in Valdivia aufgrund der klimatischen Bedingungen (in den meisten Monaten des Jahres über 80% Luftfeuchtigkeit und mehr als 2400 ml Regen pro Jahr) (181, 184) hohe Konzentration von Hausstaubmilben im Innenbereich sein (25). Im Unterschied zu Valdivia beträgt die Luftfeuchtigkeit in Santiago im Jahresdurchschnitt 70%, es regnet weniger als 400 ml im Jahr. Viele Studien sprechen für einen direkten dosisabhängigen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Hausstaubmilben und der Entwicklung von atopischer Sensibilisierung (49, 56, 70, 129, 183). In einer Studie, die die Konzentration von Hausstaubmilben-Allergenen im Haus- und Matratzenstaub in zehn Studienzentren in der asiatisch-pazifischen Region verglich, wurden in Valdivia rund 100-mal höhere Konzentrationen von *Dermatophagoides pteronyssinus* gefunden als in Santiago und bis zu 400-mal höhere Konzentrationen als in den anderen Studienzentren. In der gleichen Studie fand sich eine positive Korrelation zwischen der Konzentration von *Dermatophagoides pteronyssinus* im Matratzenstaub und der Prävalenz von asthmatischen Symptomen bei 13- bis 14-jährigen Kindern (183). Aufgrund dieser Ergebnisse könnte man annehmen, dass ein Grund für die insgesamt hohe Atopieprävalenz in unserer Studienpopulation die hohe Hausstaubmilbenbelastung in Valdivia ist. In Bezug auf die Kontrollen ist aber zu

bedenken, dass in unserer Studienpopulation eventuell Kinder mit allergischen Symptomen überrepräsentiert sind.

Die Rolle der Atopie in der Asthmaentstehung wird kontrovers diskutiert. Während viele Autoren Hinweise für einen ursächlichen Zusammenhang sehen (7, 19, 56, 70, 129, 167), postulieren andere, dass die Rolle der Atopie überschätzt wird (41, 123). Basierend auf den vorliegenden Daten, die nur eine Momentaufnahme eines relativ kleinen Studienkollektivs darstellen, lassen sich selbstverständlich keine Aussagen über einen eventuell kausalen Zusammenhang zwischen der hohen Atopieprävalenz und Asthma machen.

### **5.2.3 Marker der Hygiene**

#### **Hygiene des Kindes**

Die Sensibilisierung gegen das **Küchenschaben-Allergen** Bla g 1 wurde in dieser Studie als Marker der Hygiene untersucht, da Küchenschaben vermehrt in weniger hygienischen Wohnbedingungen anzutreffen sind und da angenommen wird, dass bei Küchenschaben, wie bei Hausstaubmilben, eine direkte Beziehung zwischen der Allergenlast und der Entstehung einer atopischen Sensibilisierung besteht (6, 126). In nordamerikanischen Studien fanden sich mit 25-37% hohe Prävalenzen der Küchenschaben-Sensibilisierung unter Asthmatikern (68). Diese war mit dem sozioökonomischen Status assoziiert (6, 126, 145). Auch im asiatischen Raum, in Indien, Südafrika und in Lateinamerika (Costa Rica, Puerto Rico) zeigten sich Küchenschaben als wichtiger Risikofaktor für Asthma bronchiale (6), während in europäischen und skandinavischen Studien nur ein undeutlicher oder gar kein Zusammenhang nachgewiesen wurde (6). In einer ostdeutschen Studie waren 6% der asthmatischen Kinder gegen Küchenschaben sensibilisiert, Küchenschaben-Sensibilisierung war kein unabhängiger Risikofaktor für Asthma und Atopie (68). In einer brasilianischen Studie in São Paulo hingegen waren 55% der Kinder und Jugendlichen mit Asthma oder allergischer Rhinitis gegen Küchenschaben sensibilisiert (150). In Chile wurde die Prävalenz der Küchenschaben-Sensibilisierung unseres Wissens bisher nicht systematisch mittels Pricktest oder IgE-Messung untersucht. In unserer Studie waren 28% der Asthmatiker gegen das Küchenschaben-Allergen Bla g 1 sensibilisiert und Küchenschaben-Sensibilisierung war nach Adjustierung für potenzielle Confounder ein statistisch signifikanter Risikofaktor für Asthma bronchiale (OR: 2,9; 95% CI 1,8-4,9). Eine Assoziation mit dem sozioökonomischen Status

konnten wir in unserer Studie nicht belegen, wobei zu berücksichtigen ist, dass 98% unserer Fälle öffentlich versichert waren und von diesen knapp zwei Drittel den Versicherungsgruppen ohne eigenes Einkommen oder mit sehr geringem Einkommen angehörten (Daten nicht gezeigt). Bei der Untersuchung der Küchenschaben-Sensibilisierung als Risikofaktor für Asthma bronchiale ist außerdem zu beachten, dass diese gleichzeitig ein Marker für Atopie ist. Möglicherweise kommt es bei einer allergischen Prädisposition häufiger oder schneller zur Entstehung einer Küchenschaben-Sensibilisierung. Auch sind, wie eine brasilianische Studie belegte, Kreuzreaktionen zwischen Hausstaubmilben- und Küchenschaben-Allergenen möglich (150).

In mehreren Studien in Entwicklungs- und Schwellenländern zeigte sich ein protektiver Effekt von **Parasiten** für atopische Sensibilisierung und, weniger eindeutig, vor Asthma bronchiale (30, 78, 143). In unserer Studie wurden in der Stuhlmikroskopie am häufigsten Protozoen (vor allem *Blastocystis hominis*) nachgewiesen. Mit knapp 20% liegt die von uns ermittelte Prävalenz der Parasitosen deutlich niedriger als in anderen lateinamerikanischen (69%) (30) und chilenischen (73%) (110) Studien. Auch wird in Mittel- und Südamerika von einer deutlich höheren Prävalenz der Infektion durch Helminthen ausgegangen (30, 97), diese wurden in unserer Studie nicht nachgewiesen. In Industrieländern wird hingegen die Prävalenz der Protozoen-Infektionen auf 2-5% geschätzt, Infektionen durch Helminthen sind durch den Ausbau der sanitären Installationen selten (97). Ein Grund für unsere im lateinamerikanischen Vergleich niedrigen Zahlen und den fehlenden Nachweis von Helminthen könnte in der Auswahl unserer Studienpopulation liegen. Über 95% unserer Fälle und Kontrollen stammen aus einer urbanen Umgebung, Helminthen sind vor allem in ländlichen Regionen endemisch (63, 78). Ein weiterer Grund ist möglicherweise, dass wir im Unterschied zu den erwähnten Studien (30, 110) ausschließlich in medizinischen Versorgungseinrichtungen rekrutiert haben, alle Studienteilnehmer also Zugang zu medizinischer Behandlung hatten. Da Infektionen durch Helminthen in den meisten Fällen gastrointestinale Beschwerden auslösen, während eine Infektion durch *Blastocystis hominis* meist asymptomatisch verläuft (65), ist anzunehmen, dass die meisten Kinder, die an einer Helmintheninfektion litten, bereits behandelt waren und sich deshalb keine Wurmeier mehr nachweisen ließen. In unserer Studie ergab sich kein Zusammenhang zwischen dem Nachweis von Parasiten im Stuhl und Asthma bronchiale. Für Protozoen sind, im Unterschied zu Helminthen (30), keine immunregulatorischen Mechanismen und damit

auch kein Einfluss auf Allergie und Asthma bekannt. Lediglich für eine Infektion mit *Giardia lamblia* und *Blastocystis hominis* sind urticarielle Hautreaktionen beschrieben (59, 112). Um einen weiteren Einblick in dieses Thema zu erhalten, wäre die gezielte Untersuchung von ländlicher Bevölkerung notwendig.

Ein tendenziell vermindertes Risiko für Asthma bronchiale zeigte sich in unserer Studie für Kinder, die aktuell sichtbar unter **Flohbefall** litten (OR: 0,7; 95% CI 0,5-1,2). Dies traf für 19% der Fälle und 26% der Kontrollen zu. Das Vorhandensein von Flohbissen deutet auf einen niedrigen Hygienestatus oder engen Kontakt zu Haustieren hin (61). Die im Flohspeichel vorhandenen Allergene können bei sensibilisierten Personen sowohl eine stärkere Hautreaktion (papulöse Urticaria) als auch durch häufigen Kontakt eine Hyposensibilisierung auslösen (61). Ein Einfluss von diesen durch Flöhe (oder andere Insekten) ausgelösten Hautreaktionen auf die Allergieneigung, insbesondere auf das atopische Ekzem, wurde diskutiert, konnte aber bisher nicht nachgewiesen werden. Eine Untersuchung der Cytokin- und Interleukinspiegel von Patienten mit papulöser Urticaria durch Flohbisse zeigte keine Veränderung im Sinne einer allergischen Reaktion (keine Erhöhung der von Th2-Lymphozyten produzierten Interleukine) (34).

### **Hygienemarker der Familie**

**Sozioökonomischer Status (SES):** Die weltweite Verteilung von Asthma und Atopie mit der höheren Prävalenz in den wohlhabenden westlichen Ländern führte zu der Vermutung, dass Asthma und Atopie mit Wohlstand assoziiert sein könnten (62). Während in Studien aus westlichen Industrienationen ein hoher SES der Eltern mit einer erhöhten Prävalenz atopischer Erkrankungen korrelierte (62, 157), wird dieser Zusammenhang besonders in lateinamerikanischen und US-amerikanischen Studien infrage gestellt (145, 186). Mehrere Autoren stellten eine besonders hohe Asthmaprävalenz bei Kindern aus niedrigen sozialen Schichten fest (32, 91, 186). In Chile gibt es bisher wenige Daten zu dem Zusammenhang zwischen SES und atopischen Erkrankungen. Eine Querschnittsstudie an Schulkindern in Santiago zeigte eine höhere Prävalenz des ärztlich diagnostizierten Asthmas bei Kindern, deren Väter eine hohe Bildungsstufe erreicht hatten (162). Calvo et al. fanden bei einer Untersuchung an 100 asthmatischen Patienten in Valdivia ebenfalls eine höhere Prävalenz von allergischer Rhinitis bei Kindern mit höherem SES, während die Kinder aus sozial schwächeren Familien häufiger an schwerem Asthma litten (25).

Einschränkend lässt sich zu dieser Studie sagen, dass sie ein relativ kleines Kollektiv asthmatischer Patienten ohne Kontrollgruppe untersuchte.

In unserer Studie hatten 16% der Eltern asthmatischer Kinder einen niedrigen Bildungsstand (maximal 8 Schuljahre erfolgreich abgeschlossen). Ein niedriger Bildungsstand der Eltern war mit einer tendenziell erhöhten Odds Ratio für Asthma bronchiale assoziiert (OR: 1,3; 95% CI 0,7-2,2). Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis und die widersprüchliche Studienlage ist, dass ein niedriger SES auch mit Lebensumständen einhergehen kann, die Risikofaktoren für Asthma darstellen (Allergenexposition, vermehrte Tabakrauchexposition, höherer BMI, niedrigeres Geburtsgewicht) (62, 145, 186). So wird z. B. angenommen, dass Küchenschaben-Sensibilisierung und Exposition gegenüber Küchenschaben-Allergenen einer der Gründe für die überproportional hohe Asthmaprävalenz bei der finanziell schwachen US-amerikanischen Stadtbevölkerung ist (126). Auch in unserer Studie war knapp ein Drittel der Fälle gegen Küchenschaben sensibilisiert. Insgesamt könnte der in unserer Untersuchung fehlende Zusammenhang zwischen SES und Asthma darauf zurückzuführen sein, dass die meisten Teilnehmer einen geringen SES aufwiesen, dieser Faktor also zu homogen war, um Unterschiede zu belegen.

Die Beobachtung eines inversen Zusammenhangs zwischen der **Familiengröße** und atopischen Erkrankungen führte 1989 zur Aufstellung der sogenannten Hygienehypothese durch Strachan (158). Als Erklärung für diese Beobachtungen wurde postuliert, dass im Kontakt mit Geschwistern übertragene Infektionskrankheiten das Immunsystem in einer Weise prägen, die vor atopischen Krankheiten schützt (158, 166). In Deutschland hatten 2006 19% der Kinder zwei Geschwister, 8% lebten in Haushalten mit drei Geschwistern (39). Mehrere deutsche Studien konnten einen inversen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Geschwister und atopischen Erkrankungen nachweisen (70, 151). In unserer Studienpopulation hatten 29% der Fälle und 26% der Kontrollen mindestens zwei ältere Geschwister, 12% der Fälle und 14% der Kontrollen hatten mindestens zwei jüngere Geschwister. Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Geschwister und Asthma feststellen. Ein möglicher Grund hierfür ist, dass die Verwendung der Anzahl der Geschwister als Näherungswert für durchgemachte Infektion zu wenig sensitiv ist.

Eine weitere wichtige Infektionsquelle ist z. B. der Besuch einer Kindertagesstätte, der in der vorliegenden Studie nicht analysiert wurde (14). Eine andere Möglichkeit ist,

dass bestimmte Infektionen vor Asthma und Allergien schützen, während andere, insbesondere für nicht-allergisches Asthma, einen Risikofaktor darstellen. So wurde z. B. eine Infektion mit dem Respiratory Syncytial Virus (RSV) als Risikofaktor für Asthma identifiziert (7). Bei Betrachtung des ersten Lebensjahres in dem hier untersuchten Studienkollektiv war eine Lungenentzündung ein Risikofaktor für Asthma (18). Auf der anderen Seite konnten in einer deutschen Geburtskohortenstudie virale Infektionen (außer Infektionen des unteren Respirationstraktes) als protektiv vor Asthma identifiziert werden (70). Insgesamt ist die Interaktion zwischen Infektionen und dem Immunsystem sehr komplex. Mindestens vier Faktoren spielen hier eine wichtige Rolle: der Zeitpunkt der Exposition, die verschiedenen Phänotypen des Asthmas (allergisch/nicht-allergisch), die verschiedenen Typen der Infektionen und genetische Faktoren (166).

### **Hygienemarker des häuslichen Umfelds**

**Endotoxine:** In Chile gibt es bisher keine Untersuchungen zu dem Zusammenhang zwischen Endotoxingehalt im Hausstaub und Asthma bronchiale. In unserer Studie lag die Endotoxinkonzentration in den Gemeinschaftsräumen der Studienteilnehmer bei 40 EU/mg. Im Vergleich zu einer Studie aus ländlichen Regionen Europas, die das gleiche Messverfahren anwandte wie in der vorliegenden Arbeit und auch das gleiche Labor nutzte, entsprechen diese Werte in etwa denen, die bei nicht in der Landwirtschaft tätigen Studienteilnehmern gefunden wurden (175). Drei weitere Studien in urbanem Umfeld in Deutschland (16, 58) und Kanada (140) fanden niedrigere Endotoxinkonzentrationen.

Ein Grund, dass die von uns gefundenen Endotoxinkonzentrationen für den urbanen Raum hoch sind, könnte sein, dass 86% der Fälle regelmäßigen Kontakt zu mindestens einem Haustier hatten. Haustierhaltung korrelierte in mehreren Studien positiv mit der Endotoxinkonzentration im Hausstaub (16, 22, 131, 140, 174). Für die protektive Wirkung von Endotoxinen vor allergischen Erkrankungen konnten nicht nur auf molekular-experimenteller Ebene plausible Mechanismen gefunden werden (47), sie wurde auch in zahlreichen epidemiologischen Studien vor allem aus Europa, Neuseeland und Kanada bestätigt (26, 47, 66). Auch wenn angenommen wird, dass diese Mechanismen sowohl für Allergien als auch für allergisches Asthma zutreffen, ließ sich ein protektiver Effekt von Endotoxinen für Asthma wesentlich weniger deutlich nachweisen als für Allergien (131).

In mehreren nordamerikanischen Studien hingegen zeigte sich eine hohe Endotoxinbelastung bei urbaner Bevölkerung sogar als Risikofaktor für Asthmasymptome (125, 159). Auch in unserer Studie war eine hohe Endotoxinexposition tendenziell ein Risikofaktor für Asthma (OR: 1,3; 95% CI 0,8-2,3). Eine mögliche Erklärung für diese Resultate sind die verschiedenen Phänotypen des Asthma bronchiale, die auf unterschiedliche ätiologische Faktoren zurückzuführen sind. Für nicht-allergisches Asthma scheint im Gegensatz zum allergischen Asthma Endotoxinexposition, insbesondere gegenüber sehr hohen Endotoxinkonzentrationen, wie sie in der Landwirtschaft vorkommen, ein wichtiger Risikofaktor zu sein (41, 131). In Übereinstimmung hiermit fanden mehrere Studien aus dem landwirtschaftlichen Bereich eine positive Korrelation zwischen dem Grad der Endotoxinexposition und nicht-allergischem Asthma (48, 131). Auf der anderen Seite können Endotoxine auch bei allergischen Asthmatikern Asthmakrisen auslösen (47).

Die Studienlage zum Einfluss von **Haustierhaltung** in der Genese des Asthma bronchiale ist kontrovers (49, 56, 127, 160). In unserer Studienpopulation fanden wir mit 86% bei den Fällen und 79% bei den Kontrollen einen im Vergleich zu Deutschland (ca 17%) (76) sehr hohen Anteil von Haustier-haltenden Familien. In einer Fragebogenstudie an jungen Erwachsenen in einer ländlichen Gegend in der Nähe von Santiago de Chile gaben 70% der Teilnehmer regelmäßigen Kontakt zu Hunden und 41% regelmäßigen Kontakt zu Katzen an (163). Aktueller Kontakt zu Haustieren zeigte bei unserer Studienpopulation keinen signifikanten Zusammenhang zu Asthma. Im Kontrast hierzu fand sich bei der Betrachtung des ersten Lebensjahres für unsere Studienpopulation ein protektiver Effekt von Haustierhaltung (18). In einer deutschen Geburtskohortenstudie wurde ebenfalls ausschließlich ein protektiver Effekt für allergische Rhinitis für den Haustierkontakt im ersten Lebensjahr festgestellt (85).

Die hohe Prävalenz der Haustierhaltung in unserer und der erwähnten chilenischen Studie (163) spricht dafür, dass ein oder mehrere Haustiere in Chile ein fester Bestandteil in den meisten Haushalten sind. Auch finden sich in den chilenischen Guidelines zur Diagnostik und Behandlung des Asthma bronchiale keine Empfehlungen bezüglich der Haustierhaltung (9) und das Weggeben eines Haustieres aufgrund einer allergischen Erkrankung eines Familienmitglieds scheint in der chilenischen Bevölkerung nicht auf hohe Akzeptanz zu stoßen ((163), Beobachtung der Autorin im Zeitraum November 2008 bis April 2009). In den deutschen Leitlinien wird im

Unterschied hierzu bei Asthmatikern mit nachgewiesener Allergie der Verzicht auf Haustiere empfohlen (23). Der in unserer Untersuchung für das erste Lebensjahr gefundene protektive Effekt deutet darauf hin, dass der Tierkontakt im ersten Lebensjahr für die Entwicklung des Immunsystems von Bedeutung ist, während späterer Tierkontakt möglicherweise eine geringere Rolle spielt (Daten nicht dargestellt, (18))

Im Unterschied zu Haustieren konnte für den Kontakt zu **Stalltieren**, meistens in Verbindung mit dem Leben auf einem Bauernhof, besonders in europäischen Studien ein eindeutig protektiver Effekt für Asthma und atopische Erkrankungen nachgewiesen werden (20, 22, 42, 134, 137, 141, 165). Waser et al. fanden eine positive Korrelation zwischen regelmäßigem Stalltierkontakt und den Endotoxinkonzentrationen in den Matratzen der untersuchten Kinder. Die Autoren werten dies als mögliche Erklärung für den protektiven Bauernhofeffekt (174). In unserer Studienpopulation hatten rund 20% der Fälle und Kontrollen aktuell regelmäßigen Kontakt zu Stalltieren. Diese Prävalenz liegt etwas höher als die Prävalenz des Stalltierkontakts in europäischen ländlichen Gebieten. In einer großen Querschnittsstudie in Bayern lebten 12% der Kinder auf einem Bauernhof (165), in Österreich hatten 10% der untersuchten Kinder regelmäßigen Kontakt zu Stalltieren (142), in der Schweiz waren 14% der Eltern der teilnehmenden Kinder Vollzeit auf einem Bauernhof tätig (20). In unserer Studie konnten wir keinen Zusammenhang zwischen Stalltierhaltung und Asthma bronchiale nachweisen. Daten zum Stalltierkontakt in Chile sind rar. In der bei der Besprechung der Haustiere erwähnten chilenischen Fragebogenstudie gaben 44% der Teilnehmer an, in ihrer Kindheit regelmäßigen Kontakt zu Stalltieren gehabt zu haben. In der logistischen Regression war Stalltierkontakt positiv mit nächtlicher Atemnot assoziiert (163). Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass wie bei den Haustieren das Vorliegen von Asthma in einer Familie nicht zur Vermeidung des Tierkontakts führte. Mehrere europäische Studien, die die unterschiedliche Wirkung des Bauernhofkontakts in verschiedenen Lebensabschnitten quantifizierten, fanden jeweils den stärksten protektiven Effekt für die ersten Lebensjahre und eine positive Korrelation zur Dauer des Bauernhofkontakts (42, 134, 141). Der Zeitpunkt der Exposition könnte also auch hier, wie bei den Haustieren, eine wichtige Rolle spielen.

**Schimmelpilze** oder Feuchtigkeit in den Wänden wurde von 41% unserer Fälle und 37% der Kontrollen berichtet. Weltweit wird geschätzt, dass in ca. 20% der Haushalte Schimmelpilzbefall vorliegt (132). Die höheren Zahlen in unserer Studie deuten entweder auf eine höhere Exposition oder auf eine Verzerrung der Ergebnisse durch die Erfassungsmethode hin. Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass es sich in unserem Fall um eine differentielle Missklassifikation handelt. Eine höhere Exposition ist wahrscheinlich, da die klimatischen Bedingungen in Valdivia (in den meisten Monaten über 80% Luftfeuchtigkeit und mehr als 2400 ml Regen pro Jahr) (181, 184) und die Bauweise von Wohnhäusern (vornehmlich Holzbauten mit geringer Isolierung, siehe Abbildung 22) die Entstehung und das Wachstum von Schimmelpilzen fördern. 16% der Fälle in unserer Studie und 7% der Kontrollen waren gegen *Alternaria tenuis* sensibilisiert. Bei einer Stichprobe an jungen Erwachsenen in zwei Gebieten mit weniger hoher Luftfeuchtigkeit in Chile und Brasilien zeigte sich mit 2% eine deutlich niedrigere Sensibilisierungsprävalenz (146). Neben den Unterschieden in den Stichproben und den untersuchten *Alternaria*-Spezies könnte also auch eine klimatisch bedingte höhere Schimmelpilzexposition zu der höheren Sensibilisierungsrate in unserer Studienpopulation geführt haben (132).

Schimmelpilzexposition war in unserer Untersuchung tendenziell ein Risikofaktor für Asthma bronchiale (OR: 1,2; 95% CI 0,8-1,9). Neuere Daten aus einer Fall-Kontroll-Studie (124) und einer Geburtskohortenstudie (80), in denen die Schimmelpilzbelastung durch das Studienpersonal objektiv erfasst wurde, zeigten eine Assoziation zwischen der Schimmelpilzexposition und Giemen mit 12 Monaten (80) und der ärztlichen Asthmadignose (124). Die wichtige Rolle von Schimmelpilz-Allergenen als Trigger für die Aggravation eines bestehenden Asthma bronchiale bei Erwachsenen und Kindern ist bekannt (56, 86). Angesichts der wahrscheinlich hohen Schimmelpilzexposition und der hohen Asthmaprävalenz in unserer Studienpopulation wären Interventionsstudien mit Beseitigung des Schimmelpilzbefalls vermutlich von hoher klinischer und Relevanz.

**Abbildung 22: Blick in ein Wohnzimmer in Valdivia; man sieht die übliche Holzbauweise. Links an der Decke ist ein Feuchtigkeitsfleck zu erkennen, in der rechten Ecke sieht man an der Wand und an der Decke einen grau-schwarzen Schimmelfleck.**



### **Hygieneindex**

Bei Betrachtung aller Hygienemarker zusammen im Hygieneindex zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem niedrigen Hygienestatus und Asthma. Ein möglicher Grund hierfür ist, dass die verschiedenen untersuchten Hygienemarker in gegensätzlicher Weise Einfluss ausüben und sich dadurch gegenseitig aufheben. So zeigten sich in unserer Studie z. B. ein niedriger SES der Eltern, eine hohe Endotoxinbelastung und das Vorhandensein von Schimmel im Wohnbereich als tendenzielle Risikofaktoren. Die adverse Wirkung dieser Faktoren hätte sich in dem Hygieneindex summieren müssen, wurde aber eventuell durch andere Marker (wie z. B. den Tierkontakt) abgeschwächt, sodass bei Betrachtung des gesamten Hygieneindex kein protektiver oder adverser Einfluss mehr abzulesen war.

### **5.2.4 Ausblick**

Abgesehen von der Sensibilisierung gegenüber Küchenschaben-Allergenen, die einen Risikofaktor für Asthma darstellte, wurde in dieser Arbeit in Bezug auf die aktuelle

Exposition kein Zusammenhang zwischen den untersuchten Markern der Hygiene und Asthma gefunden. Ein möglicher Grund hierfür ist der untersuchte Zeitpunkt der Exposition. Die vorliegende Studie befasst sich mit der aktuellen Hygienesituation und kann somit keine Aussage über den Einfluss der Lebensumstände im ersten Lebensjahr und der Kindheit auf die Entwicklung von Asthma und allergischen Erkrankungen treffen. Möglicherweise ist aber gerade die Exposition gegenüber Markern der Hygiene im ersten Lebensjahr entscheidend (133). Die Analyse der frühkindlichen Exposition, die in unserer Arbeitsgruppe ebenfalls erfolgt (18), wird hier weiterführende Informationen bringen. Zudem werden weitere wichtige Hygienemarker wie der Besuch einer Kindertagesstätte und durchgemachte Infektionen sowie der Einfluss der Ernährung (Stilldauer, Rohmilchkonsum etc.) untersucht. Dies wird erheblich zu einer präzisen und vielschichtigen Beurteilung des Einflusses der Lebensumstände im ersten Lebensjahr auf die Asthmaentstehung in Chile beitragen. So können in Zukunft adverse und protektive Einflussfaktoren definiert und weiter untersucht werden, was die Grundlage für wirksame Präventionsempfehlungen ist.

Ein weiterer möglicher Grund für den nicht gefundenen Zusammenhang ist, dass in Chile andere Einflussfaktoren eine Rolle spielen als auf Basis der bisherigen Studien erwartet. So wird beispielsweise postuliert, dass die in Lateinamerika zunehmende Urbanisierung mit einem steigenden Asthmarisiko besonders für die ärmeren Bevölkerungsschichten einhergeht (31, 32). Vor dem Hintergrund der in Lateinamerika hohen und steigenden Asthmaprävalenzen ist es von großer Wichtigkeit, solche für Lateinamerika spezifischen Risikofaktoren epidemiologisch zu untersuchen.

Ein anderer wichtiger Faktor in der Asthmaentstehung ist der Einfluss genetischer Polymorphismen auf das Asthmarisiko. Die ebenfalls im Rahmen der VERMEE-Studie durchgeführten genetischen Analysen werden die Erfassung genetischer Polymorphismen, die in der chilenischen Bevölkerung mit Asthma assoziiert sind, möglich machen. Die so gewonnenen Informationen über Gen-Umwelt-Interaktionen in Chile können dann mit bereits vorliegenden Informationen aus Deutschland verglichen werden.

## 6 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Asthma ist weltweit die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter. In Lateinamerika sind die Asthmaprävalenzen hoch und in vielen Ländern, wie zum Beispiel Chile, deutlich steigend. Hier ist Asthma in zunehmendem Maße ein Gesundheitsproblem, epidemiologische Daten sind jedoch limitiert. Die Hygienehypothese besagt, dass eine erhöhte mikrobielle Belastung im Lebensumfeld von Kindern diese vor der Entwicklung von Asthma schützen kann. Sie konnte in zahlreichen Studien vor allem in westlichen Industrienationen bestätigt werden, nicht jedoch in Lateinamerika. **Ziel** der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, ob die Hygienehypothese in Bezug auf die aktuelle Exposition gegenüber Markern der Hygiene auch in Chile, einem Land im epidemiologischen Wandel, bestätigt werden kann. **Methoden:** Es wurden in einer Fall-Kontroll-Studie Kinder im Alter von 6 bis 15 Jahren mit ärztlich diagnostiziertem Asthma ( $N_{\text{Fälle}} = 178$ ) mit einer entsprechenden Kontrollgruppe ( $N_{\text{Kontrollen}} = 310$ ) aus pädiatrischen Abteilungen der gleichen medizinischen Einrichtungen verglichen. Der Atopiestatus aller Teilnehmer wurde mit dem Pricktest bestimmt. Als Marker der Hygiene wurden mittels Fragebogen die Familiengröße, der sozioökonomische Status der Eltern, aktueller Tierkontakt und das Vorhandensein von Schimmel oder Feuchtigkeit im Wohnbereich erfasst. In medizinischen Untersuchungen und Hausbesuchen wurden aktuelle Daten zu Parasitosen (Stuhlmikroskopie), Flohbefall (Inspektion der Unterarme und Befragung der Teilnehmer) und der aktuellen Endotoxinbelastung im Hausstaub gewonnen. Die Daten wurden zunächst deskriptiv ausgewertet, anschließend wurden Fälle und Kontrollen mittels der multiplen logistischen Regression verglichen. **Ergebnisse:** Der starke Einfluss der familiären Disposition wurde in unserer Studie bestätigt (Odds Ratio (OR) 3,6; 95% Konfidenzintervall (CI) 2,2-6,0). 78% der Fälle und 48% der Kontrollen waren gegenüber mindestens einem der getesteten Allergene sensibilisiert. Nach Adjustierung für potentielle Confounder zeigte sich eine positive Assoziation zwischen der Sensibilisierung gegen Küchenschaben und Asthma (OR 2,9; 95% CI 1,8-4,9). Für die anderen untersuchten Marker der Hygiene ergab sich in Bezug auf die aktuelle Exposition kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit Asthma. **Diskussion:** Bis auf die Sensibilisierung gegen Küchenschaben-Allergene konnte die Hygienehypothese in Bezug auf die aktuelle Exposition gegenüber den untersuchten Markern der Hygiene nicht bestätigt werden. Weitere Analysen frühkindlicher Exposition stehen noch aus.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. *Pediatrics* 2002 Aug; 110; 315-22
2. Amigo H. [Obesity in Latin American children: situation, diagnostic criteria and challenges]. *Cad Saude Publica* 2003; 19 Suppl 1; S163-70
3. Amin K, Ludviksdottir D, Janson C, Nettelbladt O, Bjornsson E, Roomans GM, et al. Inflammation and structural changes in the airways of patients with atopic and nonatopic asthma. BHR Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Dec; 162; 2295-301
4. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OC, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy* Feb; 65; 152-67
5. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008 Sep 20; 372; 1107-19
6. Arruda LK, Chapman MD. The role of cockroach allergens in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2001 Jan; 7; 14-9
7. Arruda LK, Sole D, Baena-Cagnani CE, Naspitz CK. Risk factors for asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005 Apr; 5; 153-9
8. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006 Aug 26; 368; 733-43
9. Astudillo P, Bertrand P, Prado F, Mancilla P. Diagnóstico y Tratamiento del Asma en el Menor de 15 Años. 2006;
10. AWMF. Allergieprävention. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2009; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/061-016.html>.
11. Bachert C, Lange B, Virchow JC. Asthma und allergische Rhinitis. Eine Erkrankung mit zwei Gesichtern 1 ed. Stuttgart, New York Georg Thieme Verlag; 2005
12. Baena-Cagnani C, Rossi GA, Canonica GW. Airway remodelling in children: when does it start? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007 Apr; 7; 196-200
13. Baldini M, Lohman IC, Halonen M, Erickson RP, Holt PG, Martinez FD. A Polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999 May; 20; 976-83

14. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000 Aug 24; 343; 538-43
15. Bateman ED, Boulet LP, Cruz AA, FitzGerald M, Haahtela T, Levy M. Global strategy for asthma management and prevention. Cape Town, South Africa: GINA (Global Initiative For Asthma) 2009.
16. Bischof W, Koch A, Gehring U, Fahlbusch B, Wichmann HE, Heinrich J. Predictors of high endotoxin concentrations in the settled dust of German homes. *Indoor Air* 2002 Mar; 12; 2-9
17. Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevel RW, Pickup J. Too clean, or not too clean: the hygiene hypothesis and home hygiene. *Clin Exp Allergy* 2006 Apr; 36; 402-25
18. Boneberger A, Radon K, Kabesch M, Schierl R, Baer J, Kausel L, et al. Environmental factors in infancy contributing to asthma in children and adolescents-the hygiene hypothesis in Chile [Abstract, ERS Congress] 2010;
19. Boulay ME, Boulet LP. The relationships between atopy, rhinitis and asthma: pathophysiological considerations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003 Feb; 3; 51-5
20. 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 Jan; 29; 28-34
21. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Takken-Sahli K, Neu U, Stricker T, et al. No further increase in asthma, hay fever and atopic sensitisation in adolescents living in Switzerland. *Eur Respir J* 2004 Mar; 23; 407-13
22. 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 Sep 19; 347; 869-77
23. Buhl R, Berdel D, Criege CP, Gillissen A, Kardos P, Kroegel C, et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Asthma *Pneumologie* 2006 Mar; 60; 139-77
24. Calvo M. Relationship between allergen sensitization and bronchial hyperresponsiveness in paediatric patients having bronchial asthma, Posters: *Epidemiology. Allergy* 2002; 57; 182-93
25. Calvo M, Fernandez-Caldas E, Arellano P, Marin F, Carnes J, Hormaechea A. Mite allergen exposure, sensitisation and clinical symptoms in Valdivia, Chile. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15; 189-96

26. Caramalho I, Lopes-Carvalho T, Ostler D, Zelenay S, Haury M, Demengeot J. Regulatory T cells selectively express toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide. *J Exp Med* 2003 Feb 17; 197; 403-11
27. Castro-Rodriguez JA, Ramirez AM, Toche P, Pavon D, Perez MA, Girardi G, et al. Clinical, functional, and epidemiological differences between atopic and nonatopic asthmatic children from a tertiary care hospital in a developing country. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007 Mar; 98; 239-44
28. Caussade LS, Valdivia CG, Navarro MH, Perez BE, Aquevedo SA, Sanchez DI. [Risk factors and prevalence of allergic rhinitis among Chilean children]. *Rev Med Chil* 2006 Apr; 134; 456-64
29. Cooper PJ. Can intestinal helminth infections (geohelminths) affect the development and expression of asthma and allergic disease? *Clin Exp Immunol* 2002 Jun; 128; 398-404
30. Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, Ordonez M, Strachan D, Griffin GE, et al. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. *J Allergy Clin Immunol* 2003 May; 111; 995-1000
31. Cooper PJ, Chico ME, Vaca MG, Rodriguez A, Alcantara-Neves NM, Genser B, et al. Risk factors for asthma and allergy associated with urban migration: background and methodology of a cross-sectional study in Afro-Ecuadorian school children in Northeastern Ecuador (Esmeraldas-SCAALA Study). *BMC Pulm Med* 2006; 6; 24
32. Cooper PJ, Rodrigues LC, Cruz AA, Barreto ML. Asthma in Latin America: a public health challenge and research opportunity. *Allergy* 2009 Jan; 64; 5-17
33. Corver K, Kerkhof M, Brussee JE, Brunekreef B, van Strien RT, Vos AP, et al. House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: follow up of the PIAMA-study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006 Aug; 17; 329-36
34. Cuellar A, Rodriguez A, Rojas F, Halpert E, Gomez A, Garcia E. Differential Th1/Th2 balance in peripheral blood lymphocytes from patients suffering from flea bite-induced papular urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009 Jan-Feb; 37; 7-10
35. de Meer G, Reijneveld SA, Brunekreef B. Wheeze in children: the impact of parental education on atopic and non-atopic symptoms. *Pediatr Allergy Immunol* 2009 Nov 13;
36. DEIS. Diagnóstico de Salud según Enfoque de Determinantes Sociales (DSS); Región de los Ríos. Ministerio de Salud, Departamento de Estadísticas e Información de Salud, Gobierno de Chile; 2009; Available from: <http://deis.minsal.cl>.

37. DEIS. Indicadores Básicos de Salud. Santiago de Chile: Ministerio de Salud, Departamento de Estadísticas e Información de Salud, Gobierno de Chile; 2006; Available from: <http://deis.minsal.cl/index.asp>.
38. Delacourt C, Dubus JC, de Blic J. [Involvement of distal airways in asthma: lessons from pediatric cohorts]. *Rev Mal Respir* 2009 Feb; 26; 147-52
39. DESTATIS. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit; Haushalte und Familien; Ergebnisse des Mikrozensus. Wiesbaden, Germany: Statistisches Bundesamt 2008; Available from: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/>.
40. DiFranza JR, Aligne CA, Weitzman M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics* 2004 Apr; 113; 1007-15
41. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002 Jul; 57; 643-8
42. Douwes J, Travier N, Huang K, Cheng S, McKenzie J, Le Gros G, et al. Lifelong farm exposure may strongly reduce the risk of asthma in adults. *Allergy* 2007 Oct; 62; 1158-65
43. du Prel X, Kramer U, Behrendt H, Ring J, Oppermann H, Schikowski T, et al. Preschool children's health and its association with parental education and individual living conditions in East and West Germany. *BMC Public Health* 2006; 6; 312
44. ECRHS. The European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J* 2002 Nov; 20; 1071-9
45. ECRHS. European Lung White Book. European Respiratory Society, European Lung Foundation 2003
46. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006 Nov 23; 355; 2226-35
47. Eder W, von Mutius E. Hygiene hypothesis and endotoxin: what is the evidence? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004 Apr; 4; 113-7
48. Eduard W, Douwes J, Omenaas E, Heederik D. Do farming exposures cause or prevent asthma? Results from a study of adult Norwegian farmers. *Thorax* 2004 May; 59; 381-6
49. Erwin EA, Custis N, Ronmark E, Wickens K, Sporik R, Woodfolk JA, et al. Asthma and indoor air: contrasts in the dose response to cat and dust-mite. *Indoor Air* 2005; 15 Suppl 10; 33-9
50. Finotto S. T-cell regulation in asthmatic diseases. *Chem Immunol Allergy* 2008; 94; 83-92

51. Fireman P. Understanding asthma pathophysiology. *Allergy Asthma Proc* 2003 Mar-Apr; 24; 79-83
52. Fischer GB, Camargos PA, Mocelin HT. The burden of asthma in children: a Latin American perspective. *Paediatr Respir Rev* 2005 Mar; 6; 8-13
53. FONASA. Beneficiarios, PRAIS, Programa de Reparación y Ayuda Integral en Salud y Derechos. Santiago de Chile: inisterio de Salud, Fondo Nacional de Salud, Gobierno de Chile; 2007; Available from: [www.fonasa.cl](http://www.fonasa.cl).
54. FONASA. Guía informativa del AUGE 2006. Santiago de Chile: Ministerio de salud, Fondo Nacional de Salud, Gobierno de Chile; 2006; Available from: [www.fonasa.cl](http://www.fonasa.cl).
55. FONASA. Plan de salud, Beneficios. Santiago de Chile: Ministerio de Salud, Fondo Nacional de Salud, Gobierno de Chile; 2007; Available from: [www.fonasa.cl](http://www.fonasa.cl).
56. Gaffin JM, Phipatanakul W. The role of indoor allergens in the development of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009 Apr; 9; 128-35
57. Garcia-Marcos Alvarez L, Martinez Torres A, Batlles Garrido J, Morales Suarez-Varela M, Garcia Hernandez G, Escribano Montaner A. [International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase II: Methodology and results of the participation rate in Spain]. *An Esp Pediatr* 2001 Nov; 55; 400-5
58. Gehring U, Bischof W, Fahlbusch B, Wichmann HE, Heinrich J. House dust endotoxin and allergic sensitization in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Oct 1; 166; 939-44
59. Gupta R, Parsi K. Chronic urticaria due to *Blastocystis hominis*. *Australas J Dermatol* 2006 May; 47; 117-9
60. Haby MM, Peat JK, Marks GB, Woolcock AJ, Leeder SR. Asthma in preschool children: prevalence and risk factors. *Thorax* 2001 Aug; 56; 589-95
61. Hamm H. [Mites, lice and fleas. Ectoparasitoses in infancy and childhood]. *Hautarzt* 2005 Oct; 56; 915-24
62. Hancox RJ, Milne BJ, Taylor DR, Greene JM, Cowan JO, Flannery EM, et al. Relationship between socioeconomic status and asthma: a longitudinal cohort study. *Thorax* 2004 May; 59; 376-80
63. Harhay MO, Horton J, Olliaro PL. Epidemiology and control of human gastrointestinal parasites in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010 Feb; 8; 219-34
64. Heinrich J, Hoelscher B, Frye C, Meyer I, Wjst M, Wichmann HE. Trends in prevalence of atopic diseases and allergic sensitization in children in Eastern Germany. *Eur Respir J* 2002 Jun; 19; 1040-6

65. Heizmann WR. Kurzlehrbuch medizinische Mikrobiologie und Immunologie 2 ed. Stuttgart, New York; Schattauer; 1999
66. Heumann D, Roger T. Initial responses to endotoxins and Gram-negative bacteria. *Clin Chim Acta* 2002 Sep; 323; 59-72
67. Hilgers RD, Bauer P, Schreiber V. Einführung in die Medizinische Statistik 2 ed. Berlin, Heidelberg; Springer Verlag; 2007
68. Hirsch T, Stappenbeck C, Neumeister V, Weiland SK, Von Mutius E, Keil U, et al. Exposure and allergic sensitization to cockroach allergen in East Germany. *Clin Exp Allergy* 2000 Apr; 30; 529-37
69. Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, et al. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999 Nov; 20; 528-33
70. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001 Feb 17; 322; 390-5
71. INE. Demografía: Ciudades, Pueblos, Aldeas y Caseríos. CENSO 2002. Santiago de Chile: Instituto Nacional de Estadística, Gobierno de Chile 2002; Available from: [www.ine.cl](http://www.ine.cl).
72. INE. Estadísticas Del Bicentenario; La Familia Chilena En El Tiempo. Santiago de Chile: Instituto Nacional de Estadística, Gobierno de Chile 2010; Available from: [www.ine.cl](http://www.ine.cl).
73. INE. Metodología de clasificación socioeconómica de los hogares chilenos. Santiago de Chile: Instituto Nacional de Estadísticas, Departamento de Metodología Estadística, Gobierno de Chile; 2003; Available from: [www.ine.cl](http://www.ine.cl).
74. Infante-Rivard C, Amre D, Gautrin D, Malo JL. Family size, day-care attendance, and breastfeeding in relation to the incidence of childhood asthma. *Am J Epidemiol* 2001 Apr 1; 153; 653-8
75. ISAAC, Steering, Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998 Aug; 12; 315-35
76. IVH. Heimtierhaltung in deutschen Haushalten. Bremen: Industrieverband Heimtierbedarf e.V. (IVH) 2009; Available from: [www.ivh-online.de](http://www.ivh-online.de).
77. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004 May; 113; 832-6

78. Karadag B, Ege M, Bradley JE, Braun-Fahrlander C, Riedler J, Nowak D, et al. The role of parasitic infections in atopic diseases in rural schoolchildren. *Allergy* 2006 Aug; 61; 996-1001
79. Karmaus W, Dobai AL, Ogbuanu I, Arshard SH, Matthews S, Ewart S. Long-term effects of breastfeeding, maternal smoking during pregnancy, and recurrent lower respiratory tract infections on asthma in children. *J Asthma* 2008 Oct; 45; 688-95
80. Karvonen AM, Hyvarinen A, Roponen M, Hoffmann M, Korppi M, Remes S, et al. Confirmed moisture damage at home, respiratory symptoms and atopy in early life: a birth-cohort study. *Pediatrics* 2009 Aug; 124; e329-38
81. Kips JC. [The relation between morphologic and functional airway changes in bronchial asthma]. *Verh K Acad Geneeskd Belg* 2003; 65; 247-65; discussion 65-9
82. Kroegel C. *Asthma bronchiale Pathogenetische Grundlagen, Diagnostik, Therapie* 2 ed. Stuttgart; Georg Thieme Verlag; 2002
83. Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, Matthews SM, Holgate ST, Arshad SH. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy* 2003 May; 33; 573-8
84. *Lancet*. Asthma: still more questions than answers. *Lancet* 2008 Sep 20; 372; 1009
85. Lau S, Nickel R, Niggemann B, Gruber C, Sommerfeld C, Illi S, et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev* 2002 Sep; 3; 265-72
86. Lee YL, Lin YC, Hsiue TR, Hwang BF, Guo YL. Indoor and outdoor environmental exposures, parental atopy, and physician-diagnosed asthma in Taiwanese schoolchildren. *Pediatrics* 2003 Nov; 112; e389
87. LeSouef P. Genetics of asthma: what do we need to know? *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997 Sep; 15; 3-8
88. Luque C, Cisternas FA, Araya M. [Changes in the patterns of disease after the epidemiological transition in health in Chile, 1950-2003]. *Rev Med Chil* 2006 Jun; 134; 703-12
89. Mackenney J, Oyarzun MJ, Diaz PV, Bustos R, Amigo H, Rona RJ. Prevalence of asthma, atopy and bronchial hyperresponsiveness and their interrelation in a semi-rural area of Chile. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005 Nov; 9; 1288-93
90. Mallol J. Asthma in Latin America: where the asthma causative/protective hypotheses fail. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008 May-Jun; 36; 150-3
91. Mallol J. [Satellite symposium: Asthma in the World. Asthma among children in Latin America]. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004 May-Jun; 32; 100-3

92. Mallol J, Aguirre V, Aguilar P, Calvo M, Amarales L, Arellano P, et al. [Changes in the prevalence of asthma in Chilean school age children between 1994 and 2002. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)--Chile phases I and III]. *Rev Med Chil* 2007 May; 135; 580-6
93. Mallol J, Sole D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol* 2000 Dec; 30; 439-44
94. Martinez J, Mendez C, Talesnik E, Campos E, Viviani P, Sanchez I. [Skin prick test of immediate hypersensitivity in a selected Chilean pediatric population sample]. *Rev Med Chil* 2005 Feb; 133; 195-201
95. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004 May; 59; 469-78
96. Mata Fernandez C, Fernandez-Benitez M, Perez Miranda M, Guillen Grima F. Validation of the Spanish version of the Phase III ISAAC questionnaire on asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15; 201-10
97. Mayatepek E. *Pädiatrie 1* ed. München Jena; Elsevier Urban und Fischer; 2007
98. Meinert R, Frischer T, Karmaus W, Kuehr J. Influence of skin prick test criteria on estimation of prevalence and incidence of allergic sensitization in children. *Allergy* 1994 Aug; 49; 526-32
99. MIDEPLAN. Encuesta de Caracterización Socioeconómica Nacional (CASEN). Santiago de Chile: Ministerio de Planificación; 2006; Available from: [www.mideplan.cl](http://www.mideplan.cl).
100. MIDEPLAN. Encuesta de Caracterización Socioeconómica Nacional, Pueblos Indígenas. Santiago de Chile: Ministerio de Planificación, Gobierno de Chile; 2006; Available from: [www.mideplan.cl](http://www.mideplan.cl).
101. Midodzi WK, Rowe BH, Majaesic CM, Senthilselvan A. Reduced risk of physician-diagnosed asthma among children dwelling in a farming environment. *Respirology* 2007 Sep; 12; 692-9
102. MINSAL. Boletín Semanal Vigilancia Integrada: Sarampión y Rubéola. Santiago de Chile: Ministerio de salud, Departamento de Epidemiología, Gobierno de Chile; 2007; Available from: [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl).
103. MINSAL. Informe de la situación nutrición en el país 2006-2008. Santiago de Chile: Ministerio de Salud, Gobierno de Chile; 2009; Available from: [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl).
104. MINSAL. Norma Técnica para el Manejo de las Enfermedades Respiratorias en el Niño Santiago de Chile: Ministerio de Salud, Gobierno de Chile; 2002; Available from: [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl).

105. MINSAL. Servicio De Salud Valdivia. . Ministerio de Salud, Gobierno de Chile 2009; Available from: [www.ssvvaldivia.cl](http://www.ssvvaldivia.cl).
106. Moncayo AL, Cooper PJ. Geohelminth infections: impact on allergic diseases. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38; 1031-5
107. Muntau AC. Intensivkurs Pädiatrie 4 ed. München, Jena; Elsevier, Urban und Fischer; 2007
108. MYGEO. Politische Karte Chile MYGEO Chile; 2011; Available from: [www.mygeo.info/landkarten\\_chile.html](http://www.mygeo.info/landkarten_chile.html).
109. Nakajima H, Hirose K. Role of IL-23 and Th17 Cells in Airway Inflammation in Asthma. *Immune Netw* Feb; 10; 1-4
110. Navarrete N, Torres P. [Prevalence of infection by intestinal helminths and protozoa in school children from a coastal locality in the province of Valdivia, Chile]. *Bol Chil Parasitol* 1994 Jul-Dec; 49; 79-80
111. Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, Levy G, Chiarella P, Soriano JB, et al. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica* 2005 Mar; 17; 191-7
112. Nenoff P, Domula E, Willing U, Herrmann J. [Giardia lamblia--cause of urticaria and pruritus or accidental association?]. *Hautarzt* 2006 Jun; 57; 518-20, 21-2
113. Nicolaou N, Siddique N, Custovic A. Allergic disease in urban and rural populations: increasing prevalence with increasing urbanization. *Allergy* 2005 Nov; 60; 1357-60
114. Nwaru BI, Erkkola M, Ahonen S, Kaila M, Haapala AM, Kronberg-Kippila C, et al. Age at the introduction of solid foods during the first year and allergic sensitization at age 5 years. *Pediatrics* Jan; 125; 50-9
115. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun* 2006 Mar; 7; 95-100
116. Obihara CC, Bardin PG. Hygiene hypothesis, allergy and BCG: a dirty mix? *Clin Exp Allergy* 2008 Mar; 38; 388-92
117. Oddy WH. Breast feeding and childhood asthma. *Thorax* 2009 Jul; 64; 558-9
118. Oddy WH. A review of the effects of breastfeeding on respiratory infections, atopy, and childhood asthma. *J Asthma* 2004 Sep; 41; 605-21
119. OECD. Economic Surveys:Chile, 2007/20 Nov 2007, Supplement No. 2. Organisation For Economic Co-Operation And Development 2007; Available from: [www.oecd.org](http://www.oecd.org).

120. OEI. Sistema Educativo de Chile. Datos Mundiales de la Educación 2006, 6. Edición (UNESCO-OIE). OEI- Organización de Estados Iberoamericanos; 2006; Available from: [owww.oei.es/quipu/chile/index.html](http://owww.oei.es/quipu/chile/index.html).
121. PAHO. The Pan American Health Organization: Promoting health in the Americas: Chile.: Pan American Health Organization; 2006; Available from: <http://new.paho.org/>.
122. Pearce N, Douwes J. The global epidemiology of asthma in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006 Feb; 10; 125-32
123. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999 Mar; 54; 268-72
124. Pekkanen J, Hyvarinen A, Haverinen-Shaughnessy U, Korppi M, Putus T, Nevalainen A. Moisture damage and childhood asthma: a population-based incident case-control study. *Eur Respir J* 2007 Mar; 29; 509-15
125. Perzanowski MS, Miller RL, Thorne PS, Barr RG, Divjan A, Sheares BJ, et al. Endotoxin in inner-city homes: associations with wheeze and eczema in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2006 May; 117; 1082-9
126. Perzanowski MS, Platts-Mills TA. Further confirmation of the relevance of cockroach and dust mite sensitization to inner-city asthma morbidity. *Clin Exp Allergy* 2009 Sep; 39; 1291-3
127. Perzanowski MS, Ronmark E, Platts-Mills TA, Lundback B. Effect of cat and dog ownership on sensitization and development of asthma among preteenage children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Sep 1; 166; 696-702
128. Pitrez PM, Stein RT. Asthma in Latin America: the dawn of a new epidemic. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008 Oct; 8; 378-83
129. Platts-Mills TA. The role of immunoglobulin E in allergy and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Oct 15; 164; S1-5
130. Ponte EV, Rizzo JA, Cruz AA. Interrelationship among asthma, atopy, and helminth infections. *J Bras Pneumol* 2007 Jun; 33; 335-42
131. Radon K. The two sides of the "endotoxin coin". *Occup Environ Med* 2006 Jan; 63; 73-8, 10
132. Radon K. Vorkommen und gesundheitliche/allergologische Relevanz von Schimmelpilzen aus Sicht der Epidemiologie. 2010.
133. Radon K, Ehrenstein V, Praml G, Nowak D. Childhood visits to animal buildings and atopic diseases in adulthood: an age-dependent relationship. *Am J Ind Med* 2004 Oct; 46; 349-56

134. Radon K, Ehrenstein V, Praml G, Nowak D. Childhood visits to animal buildings and atopic diseases in adulthood: an age-dependent relationship. *Am J Ind Med* 2004 Oct; 46; 349-56
135. Radon K, Schulze A. Adult obesity, farm childhood, and their effect on allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Dec; 118; 1279-83
136. Radon K, Schulze A, Schierl R, Dietrich-Gumperlein G, Nowak D, Jorres RA. Serum leptin and adiponectin levels and their association with allergic sensitization. *Allergy* 2008 Nov; 63; 1448-54
137. Radon K, Windstetter D, Eckart J, Dressel H, Leitritz L, Reichert J, et al. Farming exposure in childhood, exposure to markers of infections and the development of atopy in rural subjects. *Clin Exp Allergy* 2004 Aug; 34; 1178-83
138. Radon K, Windstetter D, Poluda AL, Mueller B, von Mutius E, Koletzko S. Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: a case-control study. *Pediatrics* 2007 Aug; 120; 354-61
139. Razum O, Breckenkamp J, Brzoska P. *Epidemiologie für Dummies* 1 ed. Weinheim; WILEY-VCH; 2009
140. Rennie DC, Lawson JA, Kirychuk SP, Paterson C, Willson PJ, Senthilselvan A, et al. Assessment of endotoxin levels in the home and current asthma and wheeze in school-age children. *Indoor Air* 2008 Dec; 18; 447-53
141. 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 Oct 6; 358; 1129-33
142. 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 Feb; 30; 194-200
143. Rodrigues LC, Newcombe PJ, Cunha SS, Alcantara-Neves NM, Genser B, Cruz AA, et al. Early infection with *Trichuris trichiura* and allergen skin test reactivity in later childhood. *Clin Exp Allergy* 2008 Nov; 38; 1769-77
144. Rojas F. Poverty determinants of acute respiratory infections among Mapuche indigenous peoples in Chile's Ninth Region of Araucania, using GIS and spatial statistics to identify health disparities. *Int J Health Geogr* 2007; 6; 26
145. Rona RJ. Asthma and poverty. *Thorax* 2000 Mar; 55; 239-44
146. Rona RJ, Vargas C, Vianna EO, Bustos P, Bettiol H, Amigo H, et al. Impact of specific sensitization on asthma and rhinitis in young Brazilian and Chilean adults. *Clin Exp Allergy* 2008 Nov; 38; 1778-86
147. Ronchetti R, Villa MP, Barreto M, Rota R, Pagani J, Martella S, et al. Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome, Italy. *Eur Respir J* 2001 May; 17; 881-6

148. Rothman K.J., S. G. Modern Epidemiology 2 ed.; Lippincott Williams & Wilkins 1998
149. Sandford A, Weir T, Pare P. The genetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Jun; 153; 1749-65
150. Santos AB, Chapman MD, Aalberse RC, Vailes LD, Ferriani VP, Oliver C, et al. Cockroach allergens and asthma in Brazil: identification of tropomyosin as a major allergen with potential cross-reactivity with mite and shrimp allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Aug; 104; 329-37
151. Schafer T, Kramer U, Dockery D, Vieluf D, Behrendt H, Ring J. What makes a child allergic? Analysis of risk factors for allergic sensitization in preschool children from East and West Germany. *Allergy Asthma Proc* 1999 Jan-Feb; 20; 23-7
152. Schlaud MA, K. Thierfelder, W. . Allergische Erkrankungen. Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KIGGS). *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2007;
153. 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; 87-91
154. Siegenthaler W, Blum HE. *Klinische Pathophysiologie* 9 ed. Stuttgart; Georg Thieme Verlag; 2006
155. Simpson A, Custovic A. Allergen avoidance in the primary prevention of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004 Feb; 4; 45-51
156. Sole D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J)* 2006 Sep-Oct; 82; 341-6
157. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000 Aug; 55 Suppl 1; S2-10
158. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989 Nov 18; 299; 1259-60
159. Thorne PS, Kulhankova K, Yin M, Cohn R, Arbes SJ, Jr., Zeldin DC. Endotoxin exposure is a risk factor for asthma: the national survey of endotoxin in United States housing. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Dec 1; 172; 1371-7
160. Torrent M, Sunyer J, Garcia R, Harris J, Iturriaga MV, Puig C, et al. Early-life allergen exposure and atopy, asthma, and wheeze up to 6 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Sep 1; 176; 446-53

161. Unger JP, De Paepe P, Cantuarias GS, Herrera OA. Chile's neoliberal health reform: an assessment and a critique. *PLoS Med* 2008 Apr 1; 5; e79
162. Valdivia CG, Caussade LS, Navarro MH, Cerda LJ, Perez BE, Aquevedo SA, et al. [Changes in asthma prevalence among school children during a 6 -year period: Influence of socioeconomic status]. *Rev Med Chil* 2009 Feb; 137; 215-25
163. Vargas C, Bustos P, Diaz PV, Amigo H, Rona RJ. Childhood environment and atopic conditions, with emphasis on asthma in a Chilean agricultural area. *J Asthma* 2008 Jan-Feb; 45; 73-8
164. Vio del R F, Salinas C J. Promoción de salud y calidad de vida en Chile: una política con neuvos desafíos. *Rev Chilena Nutr* 2006; 33; 252-9
165. 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 Feb; 30; 187-93
166. von Mutius E. Allergies, infections and the hygiene hypothesis--the epidemiological evidence. *Immunobiology* 2007; 212; 433-9
167. von Mutius E. [Atopy and asthma]. *Internist (Berl)* 2008 Nov; 49; 1295-6, 8, 300-1
168. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsich C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 1994 Mar 12; 308; 692-5
169. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsich C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 Feb; 149; 358-64
170. von Mutius E, Pearce N, Beasley R, Cheng S, von Ehrenstein O, Bjorksten B, et al. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema. *Thorax* 2000 Jun; 55; 449-53
171. von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax* 2001 Nov; 56; 835-8
172. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol* 1998 Jan; 25; 1-17
173. Warner SM, Knight DA. Airway modeling and remodeling in the pathogenesis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008 Feb; 8; 44-8
174. Waser M, Schierl R, von Mutius E, Maisch S, Carr D, Riedler J, et al. Determinants of endotoxin levels in living environments of farmers' children and their peers from rural areas. *Clin Exp Allergy* 2004 Mar; 34; 389-97

175. Waser M, von Mutius E, Riedler J, Nowak D, Maisch S, Carr D, et al. Exposure to pets, and the association with hay fever, asthma, and atopic sensitization in rural children. *Allergy* 2005 Feb; 60; 177-84
176. Webb AL, Stein AD, Ramakrishnan U, Hertzberg VS, Urizar M, Martorell R. A simple index to measure hygiene behaviours. *Int J Epidemiol* 2006 Dec; 35; 1469-77
177. Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Cookson WO, von Mutius E, Strachan DP. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004 Sep; 24; 406-12
178. 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 Oct; 14; 862-70
179. Weinmayr G, Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Buchele G, Cookson WO, et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Sep 15; 176; 565-74
180. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik* 3. ed. Heidelberg; Springer 2005
181. wetter.com. wetter.com. Singen: wetter.com AG; 2010; Available from: [http://www.wetter.com/suchen/wetter/santiago\\_de\\_chile/](http://www.wetter.com/suchen/wetter/santiago_de_chile/).
182. WHO. Global Database on Child Growth and Malnutrition; Chile; Child malnutrition estimates by NCHS/WHO reference. World Health Organization 2005; Available from <http://www.who.int/nutgrowthdb/database/countries/chl/en/>.
183. Wickens K, de Bruyne J, Calvo M, Choon-Kook S, Jayaraj G, Lai CK, et al. The determinants of dust mite allergen and its relationship to the prevalence of symptoms of asthma in the Asia-Pacific region. *Pediatr Allergy Immunol* 2004 Feb; 15; 55-61
184. WMO. World Weather Information Service. World Meteorological Organization; 2005; Available from: <http://worldweather.wmo.int/>.
185. Woodfolk JA. T-cell responses to allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Feb; 119; 280-94; quiz 95-6
186. Wright RJ, Subramanian SV. Advancing a multilevel framework for epidemiologic research on asthma disparities. *Chest* 2007 Nov; 132; 757S-69S
187. Yazdanbakhsh M, Wahyuni S. The role of helminth infections in protection from atopic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005 Oct; 5; 386-91
188. Zollner IK, Weiland SK, Piechotowski I, Gabrio T, von Mutius E, Link B, et al. No increase in the prevalence of asthma, allergies, and atopic sensitisation among children in Germany: 1992-2001. *Thorax* 2005 Jul; 60; 545-8

## **8 Anhang**

1. Informationsschreiben für Eltern – deutsch
2. Informationsschreiben für Eltern – spanisch
3. Informationsschreiben und Einverständniserklärung für Kinder – deutsch
4. Informationsschreiben und Einverständniserklärung für Kinder – spanisch
5. Einverständniserklärung und Datenschutzerklärung für Eltern und Kinder – deutsch
6. Einverständniserklärung und Datenschutzerklärung für Eltern und Kinder – spanisch
7. Screenshots des gesamten Fragebogens – spanisch

Universidad Austral  
Prof. Dr. Mario Calvo  
Facultad de Medicina  
Campus Isla Teja  
Casilla 567  
Valdivia - Chile  
Tel.: 56-63-221324  
Fax: 56-63-214475  
Email: .cl

## **VERMEE**

(Valdivia **EncontRando Munich - Estudio Epidemiológico**)  
**Asthma and inflammatory bowel disease in changing environments - Two faces of the same story?**

Prof. Dr. Mario A. Calvo

Universidad Austral, Valdivia, Chile

Prof. Dr. Katja Radon / PD Dr. Michael Kabesch

Ludwig-Maximilians-Universität München

## **Information zur Studie**

### Worum geht es?

In Ihrer Familie ist ein Kind an Asthma erkrankt. So ist Ihnen sicher bekannt, dass Asthma-Erkrankungen in den letzten Jahren vor allem im Kindesalter in Chile stark zugenommen haben.

Es wurden inzwischen vor allem in Europa vielfältige Ursachen gefunden, die an der Entstehung dieser Erkrankung beteiligt sind. Weshalb jedoch einige Kinder empfindlicher auf diese Einflüsse reagieren, und andere davon weniger oder überhaupt nicht betroffen sind, hat vermutlich umweltbedingte und genetische (erbliche) Ursachen. Umweltbedingte Ursachen wie verstärkte Urbanisierung und Änderungen in den Ernährungs- und Freizeitgewohnheiten sowie die erfolgreiche Bekämpfung von Infektionskrankheiten könnten dafür gesorgt haben, dass die Häufigkeit der Erkrankungen in den letzten Jahren stark zugenommen hat. Erbliche Ursachen würden die Beobachtung erklären, dass in vielen Familien asthmatische Erkrankungen gehäuft auftreten. Dieses Forschungsprojekt dient dazu, den Zusammenhang zwischen Umwelt und genetischen Grundlagen von Asthma erstmals auch in Chile zu untersuchen. Da sich die Lebensumstände in Chile in letzter Vergangenheit besonders deutlich verändert haben, ist die Untersuchung dieser Zusammenhänge in diesem Land besonders interessant. Zudem gibt es bisher noch keine Untersuchung, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Genetik und Asthma in der chilenischen Population beschäftigt. Die Erkenntnisse, die daraus gewonnen werden, können später dazu beitragen, Asthma besser zu verstehen, durch gezielte Präventionsmaßnahmen vorzubeugen und durch neue Therapieformen zu behandeln.

Diese Untersuchung wird gemeinsam mit der Ludwig-Maximilians-Universität in München, Deutschland durchgeführt, und die Teilnahme Ihres Kindes ist für uns sehr wichtig. Daher laden wir Sie und Ihr Kind ein, an diesem deutsch-chilenischen Forschungsprojekt teilzunehmen.

#### Warum wurde mein Kind zur Teilnahme eingeladen?

Um das Vorhandensein von genetischen und umweltbedingten Unterschieden zu erforschen, ist es notwendig, Kinder, die an Asthma erkrankt sind, wissenschaftlich zu untersuchen. Kinder, die in unsere Asthma-Ambulanz kommen, werden gebeten an dieser Untersuchung teilzunehmen. **Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und aus einer Nichtteilnahme entstehen keinerlei Nachteile. Es besteht jederzeit die Möglichkeit von der Teilnahme an der Studie zurückzutreten. Die vorhandenen Daten werden dann vernichtet.**

#### Was wird gemacht?

Bei Ihrem Kind soll im Rahmen eines Routinebesuchs in der Asthma-Ambulanz eine Blutabnahme durchgeführt werden. Außerdem wird Ihr Kind um eine Stuhlprobe gebeten und ein Hauttest durchgeführt. Darüber hinaus werden Sie als Eltern gebeten, einen Fragebogen zur Gesundheit Ihres Kindes auszufüllen.

Beim **Hauttest** werden Tropfen, die Bestandteile von Pollen, Milben, Kakerlaken, Tierhaaren und Schimmelpilze enthalten, auf Ihren Unterarm aufgebracht und mit einer kleinen Nadel leicht in die Haut „gepiekst“. An der Hautreaktion kann man nach ca. 15 Minuten feststellen, ob eine Allergie gegen einen der Stoffe besteht. Dieser Test geht in der Regel mit leichtem Juckreiz einher.

Die **Blutabnahme** (nicht mehr als 15 ml) ist sehr wichtig, um einen aktuellen Allergietest im Blut Ihres Kindes zu machen. Hierbei wird das Gesamt-IgE als Marker für Allergien und Wurminfektionen bestimmt. Darüber hinaus wird aus dem Blut im Labor die Erbsubstanz (die DNA) gewonnen. An der DNA wird im Labor für Allergogenetik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals untersucht, welche Erbfaktoren an der Entstehung von Asthma und Allergie beteiligt sind.

Um eine Wurminfektion oder Parasiten als Ursache für einen hohen Gesamt-IgE Wert auszuschließen, wird eine **Stuhlprobe** ihres Kindes mit dem Mikroskop auf aktuelle Wurminfektionen untersucht.

Wenn Sie damit einverstanden sind, würden wir Sie außerdem gerne zu Hause besuchen, um eine **Staubprobe** zu entnehmen. Alternativ können Sie die Staubprobe auch selbst nach einem einfachen Protokoll nehmen und uns zuschicken. Die Kosten hierfür übernehmen selbstverständlich wir. Staubsammlung heißt nicht, dass wir den Schmutzgrad Ihrer Wohnung bestimmen wollen. Uns interessieren feinste Partikel – diese sind in "normalen" Räumen immer vorhanden. Aus dieser Staubprobe werden wie im Blut Allergene und Bakterienbestandteile (so genannte Endotoxine) bestimmt.

#### Welches Risiko besteht für mein Kind?

Die **Blutentnahme** stellt eine kurzzeitige Unannehmlichkeit dar und kann kurzfristig schmerzhaft sein. Es besteht die Möglichkeit, dass es an der Abnahmestelle zu einer Nachblutung kommt oder dass sich dort ein Hämatom (blauer Flecken) bildet. Sehr selten kann es bei der Blutentnahme auch zum Auftreten von Schwindel oder Übelkeit kommen.

Würde es zu einer unberechtigten Weitergabe der **Ergebnisse genetischer Untersuchungen** an Dritte wie z.B. Versicherungen oder Arbeitgeber kommen, könnte dies zu persönlichen Nachteilen führen. Um der Gefahr von Datenmissbrauch vorzubeugen, werden daher alle Untersuchungen ohne Namen durchgeführt. So ist eine Weitergabe persönlicher Daten ausgeschlossen.

#### Wie werden meine Daten geschützt?

Um der Gefahr von Datenmissbrauch vorzubeugen, werden alle Untersuchungsdaten ohne Namen aufbewahrt und ausgewertet. Das heißt, dass die Untersuchungsdaten Ihres Kindes eine zufällige Nummer erhalten und danach nicht mehr ohne Zustimmung der Ethikkommission festzustellen ist, von wem diese Daten stammen. So sind alle Daten – einschließlich der genetischen Daten – vor Missbrauch geschützt. Das Untersuchungsmaterial wird bis auf Widerruf im Labor für Allergogenetik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Ludwig-Maximilians-Universität in München, Deutschland, in pseudo-anonymisierter Form aufbewahrt.

Genetische Daten enthalten sehr viel Information über eine Person. Daher ist es besonders wichtig, diese Daten zu schützen, und jeden Missbrauch, wie z.B. unberechtigte Weitergabe der Ergebnisse, zu verhindern. Alle Ihre Angaben (Fragebogen, Proben, genetische Daten) werden absolut vertraulich behandelt und nur ohne Personenbezug (pseudo-anonymisiert) für wissenschaftliche Auswertungen verwendet. Sie können Auskunft über die von Ihnen gespeicherten Daten oder die

Löschung derselben und Vernichtung der Proben anordnen. Datenzentrum ist das Institut für Arbeits- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München, Ziemssenstr. 1, 80336 München unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Katja Radon.

Was geschieht, wenn die Ergebnisse aus dieser Studie die Behandlung von Allergie und Asthma verbessern?

Da alle Untersuchungen völlig pseudo-anonym durchgeführt werden, ist es uns nur in dringenden Fällen möglich, Sie über spezielle Untersuchungsergebnisse an der DNA Ihres Kindes zu informieren. Sollten Ergebnisse vorliegen, die auch für die persönliche Gesundheit der Studienteilnehmer wichtig sind, werden ALLE Studienteilnehmer, die dies wünschen, schriftlich informiert.

Welcher Nutzen entsteht aus diesen Untersuchungen?

Die Information über die genetischen Ursachen des Asthma bronchiale könnten in der Zukunft einen entscheidenden Beitrag zur Erkennung, Vermeidung und Behandlung von Asthma bronchiale liefern. Dieser wissenschaftliche Nutzen für die Erkennung und Behandlung von allergischen Erkrankungen ist das Ziel dieser Untersuchung.

Neben dem wissenschaftlichen Nutzen wäre auch ein wirtschaftlicher Nutzen der Untersuchungsergebnisse möglicherweise denkbar, wenn z.B. einzelne Ergebnisse z.B. für diagnostische Tests oder zur Entwicklung spezieller Medikamente verwendet werden könnten. Für diesen, aus heutiger Einschätzung sehr unwahrscheinlichen Fall, bitten wir aus Patentrechtlichen Gründen alle beteiligten Studienteilnehmer um einen Verzicht auf eine eventuelle -und im voraussichtlichen Fall allenfalls sehr geringe- Vergütung oder wirtschaftliche Beteiligung.

Universidad Austral  
Prof. Dr. Mario Calvo  
Facultad de Medicina  
Campus Isla Teja  
Casilla 567  
Valdivia - Chile  
Tel.: 56-63-221324  
Fax: 56-63-214475  
Email: mcalvo@uach.cl

## **VERMEE**

(Valdivia **EncontRando Munich** - Estudio Epidemiológico)  
**Asthma and inflammatory bowel disease in changing environments - Two faces of the same story?**

Prof. Dr. Mario A. Calvo  
Universidad Austral, Valdivia, Chile  
Prof. Dr. Katja Radon / PD Dr. Michael Kabesch  
Ludwig-Maximilians-Universität München

## **Información sobre el estudio**

### ¿De que se trata?

Si en su familia un niño/una niña esta enfermo/a de asma, usted sabrá seguramente que las enfermedades de asma, especialmente en la infancia han aumentado en los últimos años en Chile.

Entre tanto se encontraron, especialmente en Europa, múltiples causas responsables del origen de esta enfermedad. Pero las razones por qué unos niños/as reaccionen más sensibles que otros a estas influencias serán probablemente causas genéticas (hereditarias). Causas ecológicas, como urbanización intensificada y cambios en la alimentación y en el aprovechamiento del tiempo libre, así como la represión eficaz de enfermedades infecciosas, podrían ser responsables de la aumentación de dichas enfermedades en los últimos años. Causas hereditarias podrían explicar la aparición frecuente de enfermedades asmáticas dentro de muchas familias .

Este proyecto sirve para investigar por primera vez la conexión entre el medio ambiente y la base genética de asma también en Chile. Como las circunstancias de vida han cambiado significativamente en los ultimos tiempos en Chile, la investigación sobre dichas conecciones es especialmente interesante en este país.

Además no existe hasta ahora ninguna investigación sobre la conexión entre asma y genética en la población chilena. Los conocimientos obtenidos de este modo, pueden contribuir más adelante a entender mejor el asma y así a prevenir esta enfermedad mediante medidas preventivas y tratarla mediante nuevas terapias.

Esta investigación se realizará junto con la Ludwig-Maximilians-Universidad, Munich, Alemania, y la participación de su niño/a es muy importante para nosotros. Por esto le convidamos a usted y a su niño/a a participar en este proyecto de investigación germano-chileno.

¿Porqué mi niño/a fue invitado/a a participar?

Para investigar la existencia de diferencias ambientales y genéticas, es necesario examinar científicamente a niños/as que están enfermos de asma. A niños que se presenten en nuestro ambulatorio de asma les pedirán a participar en este estudio. **La participación en este estudio es voluntaria y no resulta ninguna desventaja por no participar. Se puede desistir de la participación en el estudio en cualquier momento. Los datos existentes serán entonces eliminados.**

¿Qué se hace (con mi niño)?

Se le tomará sangre a su niño/a en el ambulatorio de asma en el marco de un examen de rutina. Además le vamos a pedir una prueba de heces y queremos realizar un test en la piel. Adicionalmente le pedimos a ustedes, los padres, de rellenar un cuestionario sobre la salud de su hijo/a.

**El test en la piel:** Se aplican gotas en la piel del antebrazo que contienen componentes de polen, ácaros, cucarachas, pelos de animales y mohos y se pincha levemente en la piel con una aguja pequeña. Con la reacción de la piel se puede determinar después de 15 minutos si existe una alergia contra una de estas sustancias. Normalmente este test va acompañado con un leve picor.

**La extracción de sangre:** (no más que 15 mililitros) es muy importante para hacer un test actual de alergia en la sangre de su niño/a . En este test medimos el IgE total como componente relevante para alergias e infecciones con gusanos. Además se extrae de la sangre la sustancia hereditaria (la DNA). En la DNA se examina en el laboratorio para genética y alergología de la Clínica pediátrica Dr. von Hauner cuáles factores hereditarios pueden ser implicados en la evolución de asma y alergia. Para descartar una infección con gusanos o parásitos como causa del alto IgE total, se examina **una prueba de heces** de su niño/a por el microscopio en busca de actuales infecciones con gusanos.

Si usted este conforme, quisiéramos visitarle en su casa para tomar una **prueba de polvo**. Alternativamente usted puede tomar la prueba de polvo usted mismo según un protocolo fácil y enviarla a nosotros. Por supuesto nosotros corremos con los gastos. Tomar una prueba de polvo no significa que queremos evaluar el grado de suciedad de su vivienda. A nosotros nos interesan partículas pequeñísimas – estas siempre existen en todas las viviendas “normales”.

Esta prueba de polvo se examina, como la sangre, en busca de alérgenos y componentes de bacterias (así llamadas endotoxinas).

¿Qué riesgo existe para mi niño/a ?

**La extracción de sangre** significa una breve molestia y puede ser dolorosa a corto plazo. Puede haber una hemorragia posterior o un cardenal (hematoma). Muy raramente pueden ocurrir vértigos o náuseas. Si sucediese una transmisión no autorizada de los **resultados de las investigaciones genéticas** a terceros como por ejemplo a aseguradoras o patrones, esto podría tener consecuencias personales inconvenientes. Para prevenir el peligro de abuso de datos informáticos, todos los exámenes se realizarán sin nombre. Así esta descartada toda posibilidad de transmisión de datos personales.

¿Como se protegen mis datos?

Para prevenir el peligro de abuso de datos informáticos todos los datos de los exámenes se guardarán y se evaluarán sin nombre. Es decir que los datos de los exámenes de su niño/a reciben un número accidental, y sin el consentimiento de la comisión ética no se puede averiguar de quién son estos datos. Así todos los datos-incluso los datos genéticos- son protegidos contra abuso. El material de la investigación se guarda hasta nueva orden en el laboratorio para genética y alergología de la Clínica pediátrica Dr. von Hauner de la Universidad Ludwig-Maximilian de Munich, Alemania, en forma pseudónimo misada. Datos genéticos contienen mucha información sobre una persona. Por eso es especialmente importante proteger estos datos para impedir todo abuso, como por ejemplo una transmisión no autorizada de los resultados. Todos sus datos (cuestionario, pruebas, datos genéticos) se tratan estrictamente confidencial, y se utilizan sólo para el análisis científico sin relación ninguna a datos personales (pseudónimo misado). Usted tiene derecho de pedir información sobre sus datos guardados, o la cancelación de los mismos, y la eliminación de las pruebas. El centro de

datos es el Instituto para Salud Ocupacional y Medio Ambiental de la Universidad Ludwig-Maximilian de Munich, Ziemsenstr. 1, 80336 Munich, Alemania bajo la dirección da la Sra. Prof. Dr. Katja Radon.

¿Que sucede si los resultados de este estudio mejoran el tratamiento de alergias y asma?

Como todos los exámenes clínicos se realizan de forma pseudónimo misada, es posible informarle sobre resultados particulares del examen de la DNA de su niño/a sólo en casos urgentes.

Si existiesen resultados de importancia también para la salud personal de los participantes del estudio, se avisaría por escrito a TODOS los participantes que lo desearan.

¿Qué beneficio resulta de estos exámenes?

Las informaciones sobre las causas genéticas del asma bronquial podrían contribuir decisivamente al reconocimiento, la prevención y el tratamiento del asma bronquial en el futuro. Este beneficio científico para el reconocimiento y tratamiento de enfermedades alérgicas es el objetivo de este estudio. Además del beneficio científico sería concebible un beneficio económico del los resultados del estudio, sí, por ejemplo, se pudiera aplicar algunos resultados en tests diagnósticos, o para el desarrollo de medicamentos especiales. En este caso, que es muy improbable desde el punto de vista de hoy, les pediremos a todos los participantes del estudio por causas relativa al derecho de patentes renunciar a una eventual remuneración o participación económica, que sería muy pequeña en tal caso.

Universidad Austral  
Prof. Dr. Mario Calvo  
Facultad de Medicina  
Campus Isla Teja  
Casilla 567  
Valdivia - Chile  
Tel.: 56-63-221324  
Fax: 56-63-214475  
Email: mcalvo@uach.cl

## **VERMEE**

(Valdivia **EncontRando Munich - Estudio Epidemiológico**)  
**Asthma and inflammatory bowel disease in changing environments - Two faces of the same story?**

Prof. Dr. Mario A. Calvo  
Universidad Austral, Valdivia, Chile  
Prof. Dr. Katja Radon / PD Dr. Michael Kabesch  
Ludwig-Maximilians-Universität München

## **Aufklärung und Einverständniserklärung**

### **KINDER**

Name des Kindes: ..... ID-r.

Name des Arztes/der Ärztin: .....

Mir ist heute erklärt worden, dass bei diesem Forschungsprojekt nach Ursachen und erblicher Veranlagung von Asthma gesucht wird. Ich habe erfahren, dass es wichtig ist, dass möglichst viele Kinder, die eine solche Erkrankung haben, bei den Untersuchungen mitmachen. Wenn ich auch mitmache, werden folgende Untersuchungen bei mir gemacht:

#### **- einen Allergietest auf meinen Arm:**

Ich weiß, dass es hierbei etwas pieksen kann und die Piekse ein wenig jucken können. Der Test auf meinem Arm dauert 15 Minuten, danach kann man erkennen, ob ich eine Allergie habe.

#### **- eine Stuhlprobe:**

Mit dieser Probe schaut man nach, was mit dem Essen in meinem Bauch passiert ist und ob sich darin ungebetene Gäste, so genannte Parasiten, befinden, die da nicht hingehören.

**- eine Blutabnahme aus einem Arm:**

Ich weiß, dass es da einen kleinen Pieks gibt und man dann Blut abnehmen kann. Das Blut kommt danach in ein Labor. Dort kann man im Blut erkennen, ob jemand eine Allergie hat, und ob sich das Blut von Kindern mit dieser Krankheit von dem Blut von anderen Kindern unterscheidet.

**- eine Untersuchung des Staubs aus dem Zimmer, in dem ich schlafe:**

Ich habe verstanden, dass man hieraus erkennen habe, wie viele Allergene und wie viele Bakterien, die überall vorkommen, in meinem zu Hause sind. Daraus wird man erkenne, ob sich mein zu Hause von dem anderer Kinder unterscheidet.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden in einen Computer eingegeben. Später werden die Ergebnisse ausgewertet. Daraus kann man dann erkennen, was alles bei der Entstehung von Asthma beteiligt ist.

Ich weiß, dass die Untersuchungen freiwillig sind. Das heißt, dass ich nicht mitmachen muss, wenn ich nicht mitmachen will. Ich habe mit meinen Eltern darüber nachgedacht, ob ich daran teilnehmen möchte.

Ich bin damit einverstanden, dass bei mir

- |   |                                 |                                   |
|---|---------------------------------|-----------------------------------|
| - ein Allergietest auf meinem Arm durchgeführt wird | <input type="radio"/> <b>Ja</b> | <input type="radio"/> <b>Nein</b> |
| - eine Stuhlprobe untersucht wird                   | <input type="radio"/> <b>Ja</b> | <input type="radio"/> <b>Nein</b> |
| - eine Blutabnahme durchgeführt wird                | <input type="radio"/> <b>Ja</b> | <input type="radio"/> <b>Nein</b> |
| - eine Staubprobe aus meinem Zimmer untersucht wird | <input type="radio"/> <b>Ja</b> | <input type="radio"/> <b>Nein</b> |

.....

Ort

.....

Unterschrift des Arztes/der Ärztin

.....

Datum

.....

Unterschrift der Teilnehmerin / des  
Teilnehmers

Universidad Austral  
Prof. Dr. Mario Calvo  
Facultad de Medicina  
Campus Isla Teja  
Casilla 567  
Valdivia - Chile  
Tel.: 56-63-221324  
Fax: 56-63-214475  
Email: mcalvo@uach.cl

## **VERMEE**

(Valdivia **EncontRando Munich - Estudio Epidemiológico**)  
**Asthma and inflammatory bowel disease in changing environments - Two faces of the same story?**

Prof. Dr. Mario A. Calvo  
Universidad Austral, Valdivia, Chile  
Prof. Dr. Katja Radon / PD Dr. Michael Kabesch  
Ludwig-Maximilians-Universität München

## **Información de niños y declaración de consentimiento**

Nombre del niño/de la niña : .....

Nombre del médico/de la médica: .....

Hoy me han explicado, que en este proyecto de investigación se buscan causas y una predisposición hereditaria del asma. Me he enterado que es importante que muchos niños/as que tengan esta enfermedad participen en los exámenes. Si yo participo también, se realizarán conmigo los siguientes exámenes:

### **- un test de alergia en mi brazo:**

Yo sé que esto puede pinchar un poco y que la punción puede picar un poco.

El test en mi brazo dura 15 minutos, y después se puede ver si yo tengo una alergia.

### **- una prueba de heces:**

Con esta prueba se ve lo que pasó con la comida en mi barriga y si ahí dentro están intrusos así llamados parásitos dañinos.

### **- una extracción de sangre de mi brazo:**

Yo sé que esto da una pequeña punción y después se puede sacar sangre. La sangre después se manda a un laboratorio. Ahí se puede ver en la sangre si tengo una alergia y si la sangre de los niños/as que tienen esta enfermedad es diferente de la sangre de los otros niños/as .

**- una análisis del polvo del cuarto donde duermo:**

He entendido que de esto se puede ver cuántos alérgenos y cuántas bacterias omnipresentes, están en mi casa. De esto se puede ver si mi casa se distingue de otras casas de otros niños/as .

Los resultados de estos exámenes se introducen en un ordenador. Más tarde se analizan los resultados. De esto se puede ver todo lo que está implicado en la evolución del asma. Yo sé, que los exámenes son voluntarios. Es decir que no tengo que participar si no quiero. He considerado con mis padres si quiero participar. Estoy de acuerdo con que se realice conmigo

- un test de alergia en mi brazo **Sí O No O**
  
- una extaracción de sangre **Sí O No O**
  
- un análisis de una prueba de heces **Sí O No O**
  
- un análisis de una prueba de polvo de mi cuarto **Sí O No O**

.....  
Lugar

.....  
Fecha

.....  
Firma del médico/ de la médica

.....  
Firma del participante

Universidad Austral  
Prof. Dr. Mario Calvo  
Facultad de Medicina  
Campus Isla Teja  
Casilla 567  
Valdivia - Chile  
Tel.: 56-63-221324  
Fax: 56-63-214475  
Email: mcalvo@uach.cl

**VERMEE**  
(Valdivia **EncontRando Munich - Estudio Epidemiológico**)  
**Asthma and inflammatory bowel disease in changing environments - Two faces of the same story?**  
Prof. Dr. Mario A. Calvo  
Universidad Austral, Valdivia, Chile  
Prof. Dr. Katja Radon / PD Dr. Michael Kabesch  
Ludwig-Maximilians-Universität München

**Einverständnis zur Studie**

ID-Nr

Vorname des Kindes: .....  
Familiennamen: .....  
Anschriфт: .....  
.....  
Telefon: .....

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis, dass mein Kind an dieser Studie teilnimmt. Ich wurde über Methoden und Risiken der Teilnahme informiert. Ich bin damit einverstanden, dass bei meinem Kind folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- Hauttest auf Allergien **O Ja O Nein**
  
- Eine Blutentnahme und Untersuchung auf Allergien **O Ja O Nein**
  
- Analyse einer Stuhlprobe Wurminfektionen und Parasiten **O Ja O Nein**
  
  
- Entnahme und Analyse einer Staubprobe aus dem Schlafzimmer meines Kindes auf Allergene und Endotoxine als Marker für Bakterien **O Ja O Nein**

- Genetische Untersuchungen zu Asthma, Allergie und Darmerkrankungen  Ja  Nein
- Aufbewahrung der Proben bis auf Widerruf in München  Ja  Nein

Ich stimme zu, dass Blut und DNA meines Kindes im Allergogenetischen Labor des Dr. von Haunerschen Kinderspitals (Laborleiter Dr. Michael Kabesch) untersucht und aufbewahrt wird und dass die pseudo-anonym Untersuchungsdaten auf Computern des Dr. von Haunerschen Kinderspital gespeichert werden. Ich bin damit einverstanden, dass meine Einverständniserklärung und meine Adresse im Valdivia verschlossen und verschlüsselt aufbewahrt werden.  Ja  Nein

Für weitere Informationen würde das Studienteam unter Umständen gerne noch einmal zu einem späteren Zeitpunkt mit den Studienteilnehmern Kontakt aufnehmen:

- Wir stimmen einer erneuten Kontaktaufnahme zu einem späteren Zeitpunkt zu .  Ja  Nein
- Wir möchten gerne über die Ergebnisse der Studie informiert werden  Ja  Nein
- Wir verzichten auf eine Vergütung/ wirtschaftliche Beteiligung im Falle einer wirtschaftlichen Nutzung (Patentierung) der Forschungsergebnisse.  Ja  Nein

Das Informationsblatt habe ich gelesen und ich hatte ausreichend Zeit, mir diese Entscheidung zu überlegen. Alle meine Fragen zur Studie wurden beantwortet. Eine Kopie des Informationsblattes und der Einverständniserklärung habe ich erhalten.

.....	.....
Ort	Datum
.....	.....
Unterschrift des Arztes/der Ärztin	Unterschrift der/des Erziehungsberechtigten

Universidad Austral  
Prof. Dr. Mario Calvo  
Facultad de Medicina  
Campus Isla Teja  
Casilla 567  
Valdivia - Chile  
Tel.: 56-63-221324  
Fax: 56-63-214475  
Email: mcalvo@uach.cl

## **VERMEE**

(Valdivia EncountRando Munich - Estudio Epidemiológico)  
Asthma and inflammatory bowel disease in changing  
environments - Two faces of the same story?  
Prof. Dr. Mario A. Calvo  
Universidad Austral, Valdivia, Chile  
Prof. Dr. Katja Radon / PD Dr. Michael Kabesch  
Ludwig-Maximilians-Universität München

## **Datenschutzerklärung und Zustimmungserklärung**

Name des Kindes: ..... DN.

Name des Arztes/der Ärztin: .....

### **Erklärungen zum Datenschutz**

Alle Ihre Angaben werden absolut vertraulich behandelt und nur ohne Personenbezug (pseudo-anonymisiert) für wissenschaftliche Auswertungen verwendet. Sie können Auskunft über die von Ihnen gespeicherten Daten oder die Löschung derselben und Vernichtung der Proben anordnen. Datenzentrum ist das Institut für Arbeits- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Die Daten zu Ihrer Person und Ihrer Teilnahme an den Studien werden unter einer Adressnummer in einer Adressdatei gespeichert, damit wir Sie im Rahmen einer Ergebnismitteilung oder auch im Rahmen einer erneuten Erhebung kontaktieren können.

Um die erhobenen Daten vor unberechtigten Zugriffen zu schützen, wird aus Ihren personenbezogenen Daten eine Kohortennummer erstellt, die keinen Rückschluss auf die Person zulässt.

Alle Daten aus dem Fragebogen und der klinischen Untersuchung werden ohne Personenbezug gespeichert und nur mit der oben beschriebenen Kohortennummer versehen (pseudo-anonymisiert).

Verantwortlich für die Verarbeitung erhobener und gespeicherter Daten im Sinne des Datenschutzrechts ist Ihr Studienzentrum. Es beauftragt das Datenzentrum mit der Datenverarbeitung und –speicherung und die Analyselabore mit der Untersuchung und Aufbewahrung der Proben/Probenreste.

Eine Weitergabe von Daten erfolgt in nachstehenden Fällen:

Fragebogen ohne Namen und Adressen unter Nennung der Kohortennummer an das Datenzentrum zur digitalen Erfassung (pseudo-anonymisiert)

Personenbezogene Daten unter Nennung der Adressnummer an das Datenzentrum zum Speichern in einer Adressdatei

Probenmaterialien unter Nennung der Kohortennummer an die Analyselabore (pseudo-anonymisiert)

Digitalisierte Analysedaten der Proben von den Laboren an das Datenzentrum zur Erstellung der Gesamtdatensätze und zur statistischen Analyse unter Nennung der Kohortennummer (pseudo-anonymisiert)

Außerdem erkläre ich mich einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter der Ethikkommission in meine beim Prüfarzt vorhanden personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

.....  
Ort

.....  
Datum

.....  
Unterschrift des Arztes/der Ärztin

.....  
Unterschrift der/des  
Erziehungsberechtigten

.....  
Unterschrift der Teilnehmerin / des Teilnehmers

Universidad Austral  
Prof. Dr. Mario Calvo  
Facultad de Medicina  
Campus Isla Teja  
Casilla 567  
Valdivia - Chile  
Tel.: 56-63-221324  
Fax: 56-63-214475  
Email: mcalvo@uach.cl

**VERMEE**  
(Valdivia **EncontRando Munich** - Estudio Epidemiológico)  
**Asthma and inflammatory bowel disease in changing environments - Two faces of the same story?**  
Prof. Dr. Mario A. Calvo  
Universidad Austral, Valdivia, Chile  
Prof. Dr. Katja Radon / PD Dr. Michael Kabesch  
Ludwig-Maximilians-Universität München

**ID:** .....

**Ficha clinica:** .....

**Declaración de Consentimiento con el estudio**

Nombre del niño/de la niña : .....

Apellido: .....

Dirección: .....

Número de teléfono: .....

Nombre del médico/de la médica: .....

Con esto declaro mi consentimiento con la participación de mi niño/a en este estudio.

Fui informado sobre los métodos y los riesgos de la participación. Estoy conforme con la realización de los siguientes exámenes (clínicos) con mi niño/a :

- 1 Un test de alergias en la piel
- Sí**
- No**
- 2 Una extracción de sangre y un examen de alergias
- Sí**
- No**
- 3 Análisis de una prueba de heces por infecciones con gusanos y parásitos
- Sí**
- No**
- 4 Toma y análisis de una prueba de polvo del dormitorio de mi niño/a  
por alérgenos y endotoxinas como componentes relevantes de bacterias
- Sí**
- No**
- 5 Conservación de las pruebas hasta nueva orden en Munich, Alemania
- Sí**
- No**

Estoy de acuerdo con el análisis y conservación de sangre y DNA de mi niño/a en el laboratorio de genética y alergología de la Clínica pediátrica Dr. von Hauner (dirección del laboratorio Dr. Michael Kabesch) y con el depósito de los datos de los exámenes en forma pseudónimo misada en ordenadores de la Clínica pediátrica Dr. von Hauner. Estoy de acuerdo con la conservación de mi declaración de consentimiento y mi dirección en Valdivia cerradas y cifradas.

-Para informaciones adicionales, el equipo del estudio tal vez querrá entrar en



Universidad Austral  
Prof. Dr. Mario Calvo  
Facultad de Medicina  
Campus Isla Teja  
Casilla 567  
Valdivia - Chile  
Tel.: 56-63-221324  
Fax: 56-63-214475  
Email: mcalvo@uach.cl

## VERMEE

(Valdivia EncontRando Munich - Estudio Epidemiológico)  
Asthma and inflammatory bowel disease in changing  
environments - Two faces of the same story?  
Prof. Dr. Mario A. Calvo  
Universidad Austral, Valdivia, Chile  
Prof. Dr. Katja Radon / PD Dr. Michael Kabesch  
Ludwig-Maximilians-Universität München

### **Declaración de la protección de datos y del consentimiento**

Nombre del niño/de la niña : .....

Nombre del médico/ de la médica : .....

#### **Declaraciones sobre la protección de datos**

Todos sus datos se tratan estrictamente confidenciales y se utilizan sólo para el análisis científico sin relación ninguna a datos personales (pseudónimo misado). Usted puede pedir información sobre los datos guardados de su niño/a , o la cancelación de los mismos y la eliminación de las pruebas. El centro de datos es el Instituto para Salud Ocupacional y Medio Ambiental de la Universidad Ludwig-Maximilian de Munich.

Todos sus datos personales y de su participación en el estudio se guardan bajo un número de dirección en un archivo de direcciones, para que le podamos contactar para informarle sobre el resultado, o también para una nueva encuesta.

Para proteger los datos recogidos contra accesos no autorizados, se creará de sus datos un número de cohorte sin relación ninguna a datos personales (pseudónimo misado) que no permita ninguna conclusión a su persona.

Todos los datos de los exámenes clínicos y del cuestionario se guardarán sin relación ninguna a datos personales (pseudónimo misados), y se acotarán sólo con un número de cohorte arriba descrito (pseudónimo misado).

Responsable del uso de los datos recogidos y guardados en el sentido del régimen de protección de datos, es su centro de estudios. El centro de estudios encarga al centro de datos con el empleo y el almacenamiento de los datos y los laboratorios de análisis con el examen y la conservación de las pruebas.

Una transmisión de datos se realiza en los siguientes casos:

- a) Cuestionarios sin nombres ni direcciones con mención del número de cohorte al centro de datos para el registro digital (pseudónimo misado)
- b) Datos personales con mención del número de dirección al centro de datos para el almacenamiento en un archivo de direcciones.
- c) Material de pruebas con mención del número de cohorte a los laboratorios de análisis (pseudónimo misado)
- d) Datos digitalizados del análisis de las pruebas de los laboratorios al centro de datos para completar el registro de datos y para el análisis estadístico con mención del

número de cohorte (pseudónimo misado)

Además me declaro conforme con que un encargado autorizado de la comisión ética, que esté obligado a deber de secreto, examine mis datos personales en manos del médico del estudio, en cuanto sea necesario para la revisión del estudio.

Para esta medida eximo al médico del estudio del deber de guardar secreto profesional.

\_\_\_\_\_  
Lugar

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma del participante

\_\_\_\_\_  
Firma del médico/ de la médica del estudio

\_\_\_\_\_  
Firma del/de la titular de la patria potestad

**Fragebogen Seite 1: Allgemeine Daten (Geschlecht, Alter Geburtsort, Geburtsgewicht), Asthmasymptome und ggf. ärztliche Diagnose von Asthma bronchiale, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa**

**- Sofern nicht anders angegeben beziehen sich alle folgenden Fragen auf das in der Studie teilnehmende Kind-**

nächste ID:

neuer Datensatz+Doppelclick

Preguntas generales

1) Su hijo/a es:

2) ¿Cuándo nació su hijo/a?:

5) ¿Cuánto pesó su hijo/a al nacer?:

7) País de nacimiento de su niño:

**SALUD Y RESPIRACIÓN**

¿Su niño tiene una de las siguientes enfermedades?

(Si usted no conoce alguno de estos términos por favor marque "No")

8 Enfermedad de Crohn:	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>
9 Colitis Ulcerosa:	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>
10 ¿Alguna vez ha tenido su hijo/a silbidos o pitos en el pecho, en el pasado? "Ha sorryado el pecho de su hijo/a?"	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="1"/>
11 ¿Ha tenido su hijo/a silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="1"/>
12 ¿Ha tenido su hijo/a silbidos o pitos en el pecho cuando NO ha estado resfriado o con gripe, en los últimos 12 meses?	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="1"/>
13 ¿Ha oído silbidos en el pecho de su hijo/a durante o tras el ejercicio, en los últimos 12 meses?	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="1"/>
14 ¿Se ha despertado su hijo/a con la respiración agitada alguna vez?	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="1"/>
15 ¿Ha tenido su hijo/a alguna vez asma?	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="1"/>
16 ¿Ha sido confirmado por un médico?	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="1"/>

**Fragebogen Seite 2: Symptome von allergischer Rhinitis , Anzahl der Geschwister, Asthmasymptome und ggf. ärztliche Diagnose von Asthma bronchiale, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa bei Mutter oder Vater (die den Vater betreffenden Fragen sind identisch mit denen für die Mutter und hier aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt)**

17 ¿Ha tenido su hijo/a problemas de estornudos, le ha goteado o se le ha taponado la nariz, sin haber estado resfriado o con gripe, en los últimos 12 meses?

18 ¿Ha tenido su hijo/a estos problemas de nariz acompañados de picor y lagrimeo en los ojos, en los últimos 12 meses?

19 ¿Ha tenido su hijo/a alguna vez alergia nasal, incluyendo rinitis?

20 ¿Ha tenido su hijo/a alguna vez manchas rojas en la piel que pican, y que aparecen y desaparecen, por lo menos durante seis meses?

21 ¿Ha tenido su hijo/a alguna vez estas manchas rojas que pican, en los últimos 12 meses?

**Su familia**

22a ¿Cuántos hermanos o hermanas mayores tiene su hijo/a? (Si no tiene hermanos mayores por favor inscriba 0)

22b ¿Cuántos hermanos o hermanas menores tiene su hijo/a? (Si no tiene hermanos mayores por favor inscriba 0)

23 ¿Ha tenido la madre del niño alguna de las siguientes enfermedades? (Señalar tantas casillas como proceda)

*Anotación: Si inseguro: Solo "si" si ha sido confirmado por un médico.*

23a Asma

23b Rinitis alérgica

23c Eccema atópico o Dermatitis alérgica

23d Enfermedad de Crohn

23e Colitis ulcerosa

### Fragebogen Seite 3: Durchgemachte Infektionskrankheiten und Parasitosen

#### Enfermedades:

¿Ha tenido su hijo/a alguna de las siguientes enfermedades?

25 Tuberculosis:	<input type="text" value="2"/>	25a ¿A qué edad?:	<input type="text" value="88"/>	años
26 Meningococos (causan meningitis):	<input type="text" value="0"/>	26a ¿A qué edad?:	<input type="text" value="88"/>	años
27 Neumonía o bronconeumonía:	<input type="text" value="0"/>	27a ¿A qué edad?:	<input type="text" value="88"/>	años
28 Papera o Parotiditis:	<input type="text" value="0"/>	28a ¿A qué edad?:	<input type="text" value="88"/>	años
29 Varicela o Peste Cristal:	<input type="text" value="1"/>	29a ¿A qué edad?:	<input type="text" value="3"/>	años
30 Coqueluche, Tos convulsiva o Tos ferrea:	<input type="text" value="0"/>	30a ¿A qué edad?:	<input type="text" value="88"/>	años
31 Parasitos en deposiciones:	<input type="text" value="0"/>	31a ¿A qué edad?:	<input type="text" value="88"/>	años
32 Gusanos o lombrices:	<input type="text" value="0"/>	32a ¿A qué edad?:	<input type="text" value="88"/>	años

## Fragebogen Seite 4: Impfstatus

ID:

### Vacunas

Tiene todas sus vacunas al día?

Interlocutor: Si "si": Elige: Fecha de nacimiento

Antes 1/7/1996  -> Cambia HIB en "no" a edad "99"

Después 1/7/1996  -> Próxima página

Si "no": ¿Ha vacunado a su hijo/a de cualquiera de las enfermedades siguientes?

33 Tuercoosis/BCG	<input type="text" value="1"/>	33a ¿A qué edad?:	<input type="text" value="0"/>	meses no se=99
34 DPT (contra Difteria, tétanos, tos convulsiva o coqueluche)	<input type="text" value="1"/>	34a ¿A qué edad?:	<input type="text" value="2"/>	meses no se =99
35 Antipolio (contra Poliomielitis)	<input type="text" value="0"/>	35a ¿A qué edad?:	<input type="text" value="88"/>	meses no se =99
36 HIB (contra Haemophilus influenzae tipo B). Desde 07/1996 estandar	<input type="text" value="1"/>	36a ¿A qué edad?:	<input type="text" value="2"/>	meses no se =99
37 Trisvírica (contra sarampión, papera, rubéola)	<input type="text" value="1"/>	37a ¿A qué edad?:	<input type="text" value="12"/>	meses no se =99

Fragebogen Seite 5: Wohnort (aktuell und im ersten Lebensjahr), Haus- und Stalltierkontakt (aktuell, vom 2.-6. Lebensjahr und im ersten Lebensjahr)

6)

Su casa

40 ¿Cómo describirá los alrededores de la casa donde vive su hijo/a?

40a Actualmente:

40b Durante el primer año de vida:  Parcela  Zona urbana

43 ¿Tiene o tenía su hijo/a al menos una vez por semana, contacto con cualquier de los siguientes animales? (Por favor marque Sí o No)

43a Vacas, Toros, Terneros:

43b Cerdos:

43c Ovejas:

43d Gallinos, Gansos:

43e Caballos:

43f Cabras:

43g Liebres, conejos:

43h Perros:

43i Galos:

43j Otros animales:

43l Otros animales: cuales:

44 En cual período de su vida tuvo su niño/a contacto regular (al menos una vez por semana) con los siguientes animales?

1 año de vida	2-6, año de vida	Actualmente
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Fragebogen Seite 6: Kindergartenbesuch, Tabakrauchexposition (aktuell, im ersten Lebensjahr und während der Schwangerschaft)

(P)

45 ¿Fue su hijo/a alguna vez a una jardín infantil/ una sala cuna?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="88"/>	meses
46 ¿Desde que edad?	<input type="text" value="88"/>	<input type="text" value="88"/>	años o
47 ¿Fuma o fumaba la madre del/a niño/a?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="88"/>	meses
47a ¿Actualmente?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="88"/>	
47b ¿Durante el primer año del/a niño/a?	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="88"/>	
47c ¿Durante el embarazo del/a niño/a?	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="88"/>	
48 Si el padre vive o vivió con el/la niño/a. ¿Fuma o fumaba el padre del/a niño/a?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="88"/>	
48a ¿Actualmente?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="88"/>	
48b ¿Durante el primer año del/a niño/a?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="88"/>	
48c ¿Durante el embarazo del/a niño/a?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="88"/>	
49 ¿Fuma o fumaba otro persona dentro de la casa del/a niño/a?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="88"/>	
49a ¿Actualmente?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="88"/>	
49b ¿Durante el primer año del/a niño/a?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="88"/>	
49c ¿Durante el embarazo del/a niño/a?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="88"/>	

Fragebogen Seite 7: Verwendete Materialien zum Heizen des Wohnraumes und zum Kochen, Schimmel oder Feuchtigkeit im Wohnbereich (jeweils aktuell und im ersten Lebensjahr).	
<p>50 ¿Qué tipo de combustible utiliza actualmente para cocinar? (Señalar tantas casillas como proceda)</p> <p><input type="checkbox"/> 50a Gas</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 50b Carbón o leña</p> <p><input type="checkbox"/> 50c Otros</p>	
<p>51 ¿Qué tipo de combustible utilizaba para cocinar durante el primer año de vida del/a niño/a? (Señalar tantas casillas como proceda)</p> <p><input type="checkbox"/> 51a Gas</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 51b Carbón o leña</p> <p><input type="checkbox"/> 51c Otros</p> <p>54 ¿Qué tipo de combustible usa actualmente para la calefacción de la casa del/a niño/a?</p> <p><input type="checkbox"/> 54a Gas</p> <p><input type="checkbox"/> 54b Parafina</p> <p><input type="checkbox"/> 54c Electricidad</p> <p><input type="checkbox"/> 54d Carbón</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 54e Leña</p> <p><input type="checkbox"/> 54f Otros</p> <p>55 ¿Qué tipo de combustible usaba durante el primer año de vida del/a niño/a para la calefacción de la casa?</p> <p><input type="checkbox"/> 55a Gas</p> <p><input type="checkbox"/> 55b Parafina</p> <p><input type="checkbox"/> 55c Electricidad</p> <p><input type="checkbox"/> 55d Carbón</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 55e Leña</p> <p><input type="checkbox"/> 55f Otros</p>	
<p>56 ¿Tiene la casa del/a niño/a actualmente hongos o moho en la pared o en el techo?</p> <p>57 ¿Tiene la casa hongos o moho en la pared o en el techo durante el primer año de vida del/a niño/a?</p>	<p>0</p> <p>0</p>

**Fragebogen Seite 8: Stilldauer, Beginn der Zufütterung und Ernährung mit Rohmilch im ersten Lebensjahr;  
aktuelle Ernährungsgewohnheiten**

**Alimentación**

58 ¿Fue su hijo/a alimentado al pecho?

59 ¿Durante cuanto tiempo?

60 ¿Durante cuanto tiempo fue alimentado al pecho sin añadir otros alimentos o jugos?

61 ¿Que tipo de leche ha bebido su niño en su primer año de vida?

61a Leche artificial del comercio:

62 ¿Actualmente con que frecuencia media come su bebe o su hijo/a lo siguiente?

62a Carne:

62b Pescado:

62c Frutas Frescas:

62d Ensalada/verdura fresca:

62e Verduras cocidas (coliflor, brocoli...):

62f Hamburguesas:

62h Bebidas gaseosas:

62i Pastelería:

62j Golosinas:

62l Comidas cocinadas por usted mismo:

62m Comida que viene preparada para calentar en la casa:

62n Comida rápida no preparada por usted (como MacDonald, Papa fritas):

Menos que 1  
 1 a 2  
 3 a 6  
 Más que 6

Fragebogen Seite 9: Schulbildung, Beruf und ethnische Herkunft der Eltern

63. ¿Cuanto tiempo asistieron los padres a un colegio o a una escuela técnica? (años apropiados)

63a Madre Colegio Escuela técnica:  años

63b Universidad:  años

63c Padre Colegio Escuela técnica:  años

63d Universidad:  años

64a. ¿E sta trabajando la madre?

64b. ¿Qué trabajo realiza la madre?:

64c. ¿E sta trabajando el padre?

64d. ¿Qué trabajo realiza el padre?:

*Probablemente Ud. ha escuchado que las enfermedades frecuentemente tienen causas hereditarias y/o ambientales, que podrían ser factores de riesgo o protectores. Por eso nos interesa la ascendencia de su hijo/a.*

65a. ¿Tiene la madre ascendencia Mapuche?:

65b. ¿Tiene el padre ascendencia Mapuche?:

66. ¿Quién ha respondido este cuestionario?

65a Madre

65b Padre

65c Otra persona

Comentario:

## 9 Danksagung

Seit Beginn der Vorbereitungen für meine Doktorarbeit im September 2007 sind mehr als drei Jahre vergangen, und ich kann auf eine schöne, arbeitsreiche und spannende Zeit zurückblicken. Ohne die unschätzbare Hilfe und Unterstützung meiner Doktormutter und der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des VERMEE-Forschungsteams in Deutschland und Chile wäre die Fertigstellung meiner Doktorarbeit nicht möglich gewesen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dennis Nowak, der mir den Zutritt zu seinem Institut erlaubte und das VERMEE-Studententeam im Hintergrund unterstützte.

Frau Prof. Dr. Katja Radon, meine Doktormutter, hat mich von der Entstehung der Idee für meine Dissertation bis zur Abgabe der fertigen Arbeit stets mit größter Freundlichkeit, fachlicher Kompetenz und Geduld begleitet und betreut. Sie beantwortete meine Fragen und gab mir in den richtigen Momenten eine Anregung, die mir half, auch an schwierigen Stellen weiterzuarbeiten. Für all ihre Unterstützung bin ich ihr zu tiefem Dank verpflichtet.

Frau Anja Boneberger stand mir ebenfalls mit großer Geduld, Freundlichkeit und Kompetenz bei der gesamten schriftlichen Ausarbeitung zu Seite und half mir insbesondere mit den statistischen Auswertungen der Daten. Ich danke ihr sehr herzlich dafür.

Herr Dr. Rudolf Schierl und Frau Gisela Dietrich-Gümperelein unterstützten mich bei allem, was die Endotoxinanalysen betraf. Sie lernten mich sorgfältig in die Proben-Entnahmetechnik ein und halfen mir, das deutsche Protokoll an die chilenischen Gegebenheiten anzupassen. Zudem stellte Herr Dr. Schierl sein Labor für die Endotoxinanalysen zur Verfügung. Beide gaben mir wertvolle Tipps und Antworten auf meine Fragen zur Beschreibung der Endotoxinanalysen in meiner Arbeit.

Paul Grünke und Jessica Kellberger möchte ich für die technische Hilfe mit der Dateneingabemaske danken.

Frau Dr. Astrid Peters unterstützte mich bei dem Erlernen der richtigen Pricktechnik. Ich danke ihr für ihre Freundlichkeit, Sorgfalt und Geduld.

Herr Prof. Dr. Michael Kabesch und Frau Ilona Dahmen haben mich in die Technik der Genextraktion eingelernt und unterstützten mich beim Einrichten des Genextraktions-Labors in Valdivia von Deutschland aus. Auch wenn ich die DNA-Analysen nicht in meiner Arbeit behandle, war es doch eine bereichernde Erfahrung für mich, einen Einblick in diesen spannenden Bereich zu erhalten, und dafür möchte ich beiden danken.

Insgesamt danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des VERMEE-Studententeams in Deutschland, die mich stets auf freundliche und zuverlässige Art unterstützt haben.

In Chile möchte ich zuerst Herrn Prof. Mario Calvo, unserem Projektpartner vor Ort und Dekan der medizinischen Fakultät der Universidad Austral, danken. Er hat mich sehr freundlich in Valdivia empfangen und mich bei dem Aufbau des VERMEE-Projekts und bei der Durchführung der Feldphase maßgeblich unterstützt. Er half mit seiner kreativen, zupackenden und zuverlässigen Art, alle auftretenden organisatorischen Hürden bei der Feldarbeit zu überwinden. Ohne ihn wäre die gesamte Datengewinnung nie möglich gewesen.

Ich danke allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des chilenischen VERMEE-Studententeams, die mit mir zusammen in der Datenerhebung arbeiteten. Silvia Grau war unsere Study Nurse und die gute Seele des Teams. Stefanie Avilla Gallardo, Pedro Zamorano Aguillar und Leonie Kausel halfen bei den Hausbesuchen. Daniel Haider, der ebenfalls seine Doktorarbeit im Rahmen des VERMEE-Projekts erstellt, half mir bei dem Abschluss meiner Feldphase. Die Zusammenarbeit mit dem chilenischen Team war für mich fachlich und persönlich sehr bereichernd.

Ich danke allen chilenischen Kindern und ihren Eltern, die an der Studie teilgenommen haben. Außerdem geht mein Dank an alle Ärzte und Mitarbeiter des Hospital Base, des Consultorio Externo und des Studienlabors in Valdivia für ihre freundliche Unterstützung und Hilfe bei der Patientenrekrutierung und den medizinischen Untersuchungen.

Nicht zuletzt und von ganzem Herzen möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre stete und liebevolle Unterstützung in allen Phasen meiner Arbeit danken.

# 10 Lebenslauf

## Persönliche Daten

---

Geburtsdatum 08.10.1980  
Geburtsort Freiburg im Breisgau  
Nationalität Deutsch  
Familienstand Ledig

## Schulischer und akademischer Werdegang

---

10/2003 – 10/2010 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München  
10/2008 – 04/2009 Datenerhebung für die Dissertation im Rahmen des Projekts VERMEE in Valdivia, Chile  
10/2001 – 04/2003 Studium der Lateinamerikanistik an der Universität zu Köln  
09/1997 – 06/2000 Luisengymnasium, München  
08/1996 – 08/1997 Colégio Diocesano Santa Luzia, Mossoró, Brasilien  
09/1990 – 07/1996 Mariensterngymnasium, Luisengymnasium, München

## Praktisches Jahr

---

03/2010 – 07/2010 Innere Medizin: Klinikum Dritter Orden, München  
12/2009 – 03/2010 Pädiatrie: Klinik für Kinder- und Jugendmedizin im Klinikum Dritter Orden, München  
08/2009 – 12/2009 Chirurgie: Kinderchirurgische Klinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, München

## Publikationen

---

08/2010 „Asthma in changing environments--chances and challenges of international research collaborations between South America and Europe - study protocol and description of the data acquisition of a case-control-study“  
Boneberger A, Radon K, **Baer J**, Kausel L, Kabesch M, Haider D, Schierl R, von Kries R, Calvo M.  
BMC Pulmonary Medicine 2010; Aug 18.

## Famulaturen und Praktika

---

09/2008 Famulatur in der Pädiatrie, Hospital Clínico Regional, Valdivia, Chile  
03 – 04/2008 Famulatur in der Inneren Medizin, Venerável Ordem Terceira de São Francisco da Penitência, Rio de Janeiro, Brasilien  
08 – 09/2007 Famulatur in der Anästhesie, Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien, Österreich  
08 – 09/2006 Famulatur in der Pädiatrie, Kinderarztpraxis Dr. Eibs und Dr. Busse, Berlin  
08 – 09/2003 & 08 – 10/2004 Krankenpflegepraktika in der Inneren Medizin in Kliniken in München und Berlin