

Aus der Arbeitsgruppe Arbeits- und Umweltepidemiologie & Net Teaching

Leitung: Prof. Dr. rer. biol. hum. Katja Radon, MSc

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

der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)

Vorstand: Prof. Dr. Dennis Nowak

**Lebensbedingungen im ersten Lebensjahr, Endotoxin und kindliches Asthma in  
Valdivia, Chile  
– eine Fall-Kontroll-Studie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Daniel Haider

aus Landshut

2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. rer. biol. hum. Katja Radon, MSc

Mitberichterstattter: Priv. Doz. Dr. Karl Reiter

Prof. Dr. Thomas Löscher

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

Tag der mündlichen Prüfung: 28.11.2013

## Widmung

Meinen Eltern Irma und Peter Haider

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	10
1.1	Einführung .....	10
1.2	Asthma bronchiale .....	12
1.2.1	Epidemiologie .....	12
1.2.2	Bedeutung des Asthma bronchiale für die Gesellschaft .....	15
1.2.3	Krankheitsbild .....	16
1.2.4	Pathophysiologie .....	17
1.2.5	Ätiologie des Asthma bronchiale: Genetik .....	23
1.2.6	Ätiologie des Asthma bronchiale: Umweltfaktoren .....	25
1.2.7	Diagnostik des Asthma bronchiale in Deutschland und in Chile .....	35
1.2.8	Therapie des Asthma bronchiale in Deutschland und Chile .....	37
1.3	Einfluss des ersten Lebensjahres auf atopische Erkrankungen und insbesondere auf Asthma bronchiale .....	42
1.4	Endotoxin .....	50
1.5	Besondere Situation Chiles .....	52
1.5	Besondere Situation Chiles .....	52
1.5.1	Chile im epidemiologischen Wandel .....	52
1.5.2	Untersuchungsregion Valdivia, Región de los Rios .....	54
1.5.3	Das chilenische Gesundheitssystem .....	55
2.	Zielsetzung .....	57

3.	Methoden und Material .....	58
3.1	Studiendesign .....	58
3.2	Untersuchungskollektiv .....	59
3.2.1	Fälle.....	61
3.2.2	Kontrollen .....	64
3.3	Durchgeführte Untersuchungen.....	65
3.3.1	Untersuchungsablauf.....	65
3.3.2	Pricktest.....	69
3.3.3	Blutprobe.....	72
3.3.4	Staubprobe.....	72
3.4	Fragebogen .....	73
3.5	Statistische Auswertungen .....	75
4.	Ergebnisse .....	76
4.1	Deskriptive Daten.....	76
4.1.1	Verteilung der Teilnehmer auf die einzelnen Zentren .....	76
4.1.2	Allgemeine Angaben zur Studienpopulation .....	77
4.2	Pricktestergebnis, Asthmaphänotyp und Gesamt-IgE.....	80
4.3	Endotoxine.....	82
4.4	Familienanamnese .....	85
4.5	Exposition zu Risikofaktoren im ersten Lebensjahr.....	87
4.5.1	Stall- und Haustierkontakt im ersten Lebensjahr .....	87

4.5.2	Passivrauchexposition .....	90
4.5.3	Infektionskrankheiten im ersten Lebensjahr, Impfungen.....	92
4.5.4	Wohnhygiene im ersten Lebensjahr.....	94
4.5.5	Stillverhalten .....	96
4.5.6	Kontakt zu anderen Kindern im ersten Lebensjahr.....	98
5.	Diskussion.....	101
5.1	Diskussion der Methoden.....	102
5.1.1	Studienform.....	102
5.1.2	Untersuchungskollektiv.....	103
5.1.3	Teilnahmebereitschaft.....	106
5.1.4	Untersuchungsmethoden.....	107
5.2	Diskussion der Ergebnisse.....	111
5.3	Ausblick.....	139
6.	Zusammenfassung.....	140
7	Literaturverzeichnis.....	142
8	Anhang.....	158
9	Danksagung.....	182

## Abkürzungsverzeichnis

BCG	Tuberkulose Impfstoff (Bacillus Calmette-Guérin )
BMI	Body Mass Index
95% CI	95% Konfidenzintervall (confidence interval)
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
CRP	C-reaktives Protein (C-reactive protein)
DM1	Diabetes mellitus Typ I
ETS	Passivrauchexposition (Enviromental tabacco smoke)
FV	Fluss-Volumen-Kurve
FEV1	Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Volume in 1 second)
FONASA	Staatliche Krankenversicherung in Chile (Fondo Nacional de Salud)
IBD	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (inflammatory bowel disease)
ICS	Inhalatives Glukokortikoid (Inhalatives Corticosteroid)
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
ISAPRE	Vereinigung privater Krankenversicherer in Chile (Instituciones de Salud Previsional)
kU/l	Kilounits/Liter

LABA	Langwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum (long-acting beta2-agonist)
LRTA	Leukotrienrezeptorantagonist
MCH-Test	Metacholintest
MEF 25-75	Maximaler expiratorischer Fluss zwischen 25 und 75 % VK
MW	Mittelwert
n	Anzahl
N	Gesamtzahl
NA	Nicht verfügbar (not available)
OR	Odds Ratio
PEF	Expiratorischer Spitzenfluss (Peak-Expiratory-Flow)
RABA	Raschwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum (rapid-acting beta2-agonist)
RSV	Respiratory syncytial Virus
sRaw	Spezifischer Atemwegswiderstand
SD	Standardabweichung
SES	Sozioökonomischer Status (socio economic status)
SSW	Schwangerschaftswoche
TGF	Transforming Growth Factor

TH-Zellen	T-Helferzellen
TLR	Toll-Like-Rezeptor
TNF	Tumornekrosefaktor
T-reg-Zellen	T-regulierender Zellen
VK	Inspiratorische Vitalkapazität
WHO	World Health Organisation

# **1. Einleitung**

## **1.1 Einführung**

Asthma bronchiale ist die häufigste chronische Erkrankung des Kindesalters. Nach einem Bericht der WHO (World Health Organisation) sind weltweit etwa 235 Millionen an Asthma bronchiale erkrankt. Dabei ist Asthma bronchiale nicht nur ein Problem für die öffentliche Gesundheit in reichen Industrienationen, sondern auch in geringer entwickelten Ländern [6, 7].

Eine nach der deutschen Wiedervereinigung durchgeführte Studie zeigte, dass die Asthma- und Allergieprävalenz in Ostdeutschland deutlich niedriger war, als im reicheren und industrialisierten Westdeutschland [8, 9]. Nach der Wiedervereinigung glich sich der Lebensstil in den neuen Bundesländern dem des Westens schnell an. Dies konnte unter anderem an einem ansteigenden Geburtsgewicht, vermehrten Ein-Kind-Haushalten, häufigerem mütterlichen Rauchen, den Ernährungsgewohnheiten und der Abnahme der Prävalenz von Wurmerkrankungen festgemacht werden. Außerdem wurden die Kinder nach der Wiedervereinigung seltener in Kinderkrippen gegeben [10]. Gleichzeitig wurde ein Anstieg der Asthma- und Allergieprävalenz in Ostdeutschland auf das Niveau des Westens festgestellt [11]. Neuere Studien, wie der im Jahr 2007 vom Robert Koch Institut durchgeführte Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KIGGS) bestätigten, dass es heute keinen statistisch signifikanten Ost-Westunterschied der Asthmaprävalenz mehr gibt [10, 12].

In westlichen Industrienationen durchgeführten Studien konnten seitdem verschiedene Risikofaktoren und schützende Faktoren identifiziert werden. Die Zunahme von Risikofaktoren, wie beispielsweise Übergewicht bei gleichzeitigem Rückgang schützende Faktoren, wie parasitärer Erkrankungen oder Tierkontakt in der frühen Kindheit, könnten den weltweiten Anstieg der Asthmaprävalenz erklären [13-15]. Den Expositionen im ersten Lebensjahr, einer wichtigen Phase in der Entwicklung des Immunsystems, könnte dabei eine entscheidende Bedeutung zukommen [16, 17].

Um den Zusammenhang zwischen Asthma bronchiale und sich ändernden Umwelteinflüssen genauer zu untersuchen als es zur Zeit der deutschen Wiedervereinigung geschehen konnte, eignet sich das Land Chile in besonderer Weise. Chile befindet sich derzeit im epidemiologischen Wandel zu einer Industrienation und gleichzeitig im Wandel von einem Land mit hoher Prävalenz von Infektionskrankheiten zu einem Land mit hoher Prävalenz von nicht infektiösen Krankheiten wie Asthma bronchiale oder Allergien [5, 18, 19]. In Chile ist, wie auch in vielen anderen lateinamerikanischen Ländern, die Asthmaprävalenz höher, als man aufgrund der Umweltbedingungen erwarten könnte [20, 21]. Es ist möglich, dass die in Europa etablierten Umweltfaktoren in dieser Region nicht gleichermaßen von Bedeutung sind [15, 22-25]. Allerdings liegen aus Südamerika und vor allem aus Chile bislang nur wenige Daten zu diesem Thema vor.

## 1.2 Asthma bronchiale

### 1.2.1 Epidemiologie

Asthma bronchiale ist eine der weltweit häufigsten chronischen Erkrankungen. Nach einem von der WHO veröffentlichten Bericht sind weltweit rund 235 Millionen Menschen an Asthma bronchiale erkrankt [6]. Im Kindesalter ist es die häufigste chronische Erkrankung [26]. Im Jahr 2005 starben daran 255.000 Menschen [6].

In der Bundesrepublik Deutschland sind ca. 10% der kindlichen Bevölkerung betroffen [26, 27], in Chile sogar etwa 16% der Kinder [5]. Mit zunehmendem Alter nimmt die Asthmaprävalenz und insbesondere die Prävalenz des allergischen Asthma bronchiale ab [26]. So sind in Deutschland ca. 5% der erwachsenen Bevölkerung betroffen. Eine Studie des Robert-Koch-Institutes zeigte, dass bei 5% der deutschen Kinder ein Asthma bronchiale ärztlich diagnostiziert wurde [12]. Studien, die auf Symptomebene durchgeführt wurden, zeigten deutlich höhere Prävalenzen [2]. Es ist daher anzunehmen, dass viele Kinder an Asthma bronchiale erkrankt sind, ohne dass die Erkrankung durch einen Arzt diagnostiziert wird [12].

Die Prävalenz von Asthma bronchiale und Allergien hat in den letzten Jahrzehnten in den meisten Ländern deutlich zugenommen. Dies zeigt unter anderem die internationale ISAAC-Studie („International Study of Asthma and Allergies in Childhood“), welche seit den 90er Jahren in bislang drei Phasen die Prävalenz von Asthma bronchiale und Allergien bei Kindern weltweit erhob [20, 28, 29]. Insgesamt wurde die Studie in mehr als 100 Ländern durchgeführt und es nahmen mehr als zwei Millionen Kinder teil. Dabei wurden große Unterschiede und Variabilitäten in der Prävalenz von Asthma bronchiale zwischen den einzelnen Ländern festgestellt. In wenig industrialisierten, ärmeren Ländern, wie etwa in Indien oder Äthiopien, aber auch in osteuropäischen Ländern waren zu Beginn der 1990iger Jahre deutlich weniger Kinder an Asthma bronchiale erkrankt als in englischsprachigen Ländern mit hohem Lebensstandard und westlichem Lebensstil, wie beispielsweise Australien oder Großbritannien (Abbildung 1) [2, 20]. In Industrieländern könnte die Asthmaprävalenz jedoch mittlerweile ein Plateau erreicht haben bzw. wieder leicht abgenommen haben [30, 31].

In Lateinamerika, insbesondere in Brasilien, war die Asthmaprävalenz vergleichbar mit westlichen Industrienationen und variierte sehr stark zwischen den einzelnen Zentren der ISAAC-Studie. Dies könnte daran liegen, dass in dieser Region die Prävalenz von nicht-atopischem Asthma bronchiale höher ist, als in industrialisierten Ländern [15, 20, 32, 33].

Im Jahr 2002 wurde die 3. Phase der ISAAC Studie durchgeführt, um den Verlauf der Erkrankungsprävalenz im vergangenen Jahrzehnt zu untersuchen und weltweit zu vergleichen. Dabei zeigte sich, dass der internationale Unterschied in der Prävalenz geringer geworden ist. In westlichen Ländern mit vormals hoher Prävalenz blieb die Prävalenz tendenziell konstant bzw. sank sogar leicht. In Ländern mit vormals niedriger Prävalenz stieg sie hingegen meist an [20, 30]. Dieser Anstieg war auch für Chile zu beobachten (Abbildung 2) [5].

In diesem Kontext lassen die wenigen in ländlichen Regionen Lateinamerikas durchgeführten Studien vermuten, dass die Prävalenz von Atopie und Asthma bronchiale in der ländlichen Bevölkerung noch deutlich niedriger sein könnte, als in den Städten [15, 21, 23, 34]. In den kommenden 50 Jahren könnte es in Lateinamerika aufgrund zunehmender Urbanisierung und der Land-Stadt-Wanderung zu einem weiteren Anstieg der Asthmaprävalenz kommen [15].

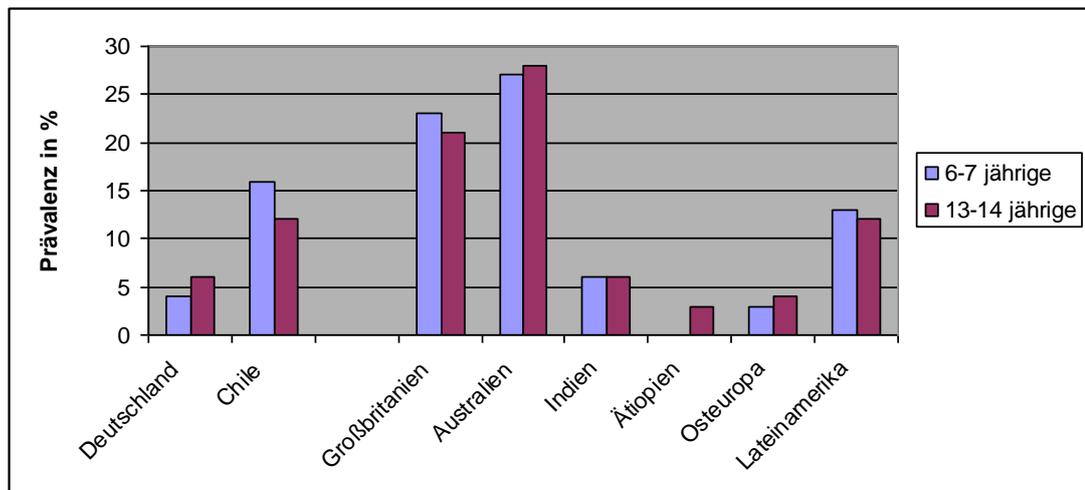


Abbildung 1 Weltweite Asthmaprävalenz ISAAC I Studie [2]

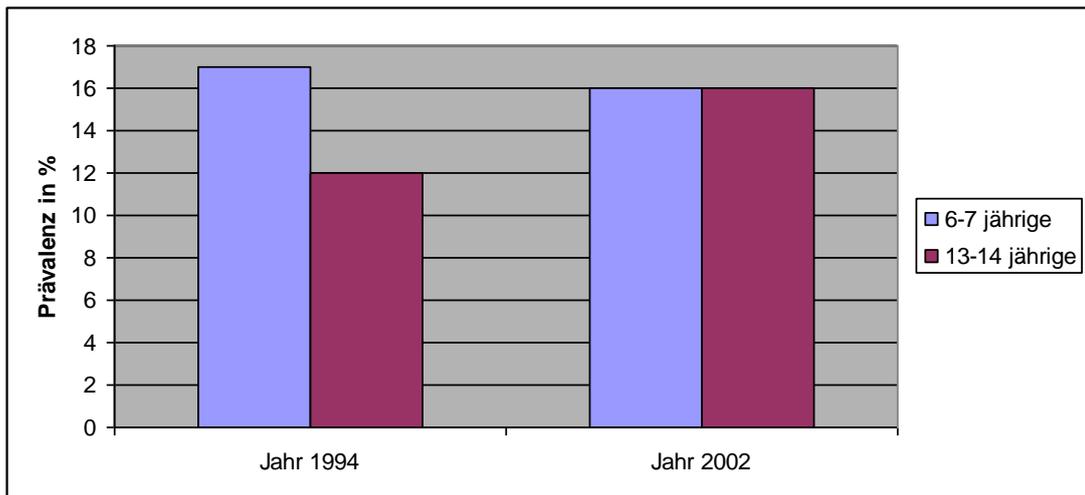


Abbildung 2 in Valdivia, Chile, Werte der ISAAC-Studie [5]

## **1.2.2 Bedeutung des Asthma bronchiale für die Gesellschaft**

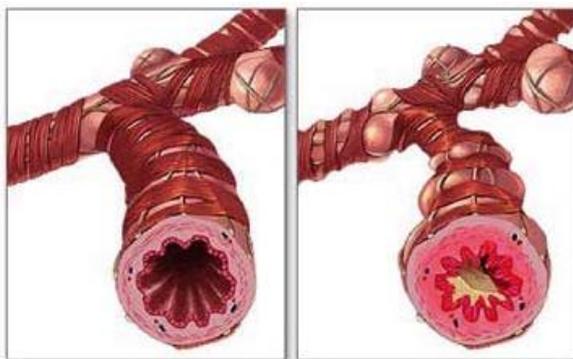
Unabhängig vom Leid des Einzelnen, das hinter der Erkrankung von Asthma bronchiale steht, ist auch die volkswirtschaftliche Belastung groß. Krankenhausaufenthalte und die benötigten Medikamente stellen hierbei die höchsten direkten Kosten dar, Schul- und Arbeitsausfall die höchsten indirekten Kosten [22, 35]. Die Krankheitskosten in Deutschland betragen jährlich ca. 2,6 Milliarden Euro. Bei mittelschwerem allergischen Asthma bronchiale ist bei Kindern bzw. Erwachsenen mit 2200 bzw. 2700 Euro pro Jahr und Patient zu rechnen, bei schwerer Erkrankung mit 7900 bzw. 9300 Euro [36]. In Chile fanden 16% der Arztbesuche und 23% der Notfälle bei Kindern bis 15 Jahren aufgrund von Asthma bronchiale statt [37]. Krankheitsbedingte Einschränkungen können bei Kindern Auswirkungen auf die körperliche und soziale Entwicklung haben. Angsterkrankungen und Depressionen treten bei Asthmatikern häufiger auf und können den Verlauf negativ beeinflussen [26, 38-40].

In Lateinamerika sind die durch Asthma bronchiale bedingten Einschränkungen sogar größer, als in anderen Regionen der Welt. Eine 2003 in elf lateinamerikanischen Ländern durchgeführte Studie zur Qualität der Asthmatherapie zeigte, dass insgesamt nur 3% der befragten Asthmatiker alle Kriterien der vollständigen Asthmakontrolle erfüllten. Dabei fühlten sich 68% der Kinder durch die unzureichende Symptomkontrolle ihres Asthma bronchiale in irgendeiner Weise behindert. Dies betraf unter anderem Sport, den Schlaf und auch soziale Aktivitäten. So konnten 58% der Kinder mindestens einmal aufgrund ihrer Erkrankung nicht am Unterricht teilnehmen und 31% der Erwachsenen haben schon einmal bei der Arbeit gefehlt [41] (siehe 1.2.8 Therapie). Asthma bronchiale gehörte zu den häufigsten Gründen für Krankenhausaufenthalte im Kindesalter in Lateinamerika [24]. Die Anzahl der nötigen Krankenhausaufenthalte pro Jahr war ebenfalls in Lateinamerika (23%) deutlich höher als in Europa (7%) [42]. Bedenkt man in diesem Kontext, dass Krankenhausaufenthalte, Therapiekosten sowie Arbeitsausfälle in Lateinamerika häufig von den Patienten zum großen Teil selbst übernommen werden müssen, wird die Bedeutung für den Einzelnen noch deutlicher.

### 1.2.3 Krankheitsbild

Asthma bronchiale ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, bei der Mastzellen, Eosinophile und T-Lymphozyten die wichtigste Rolle spielen. Diese Entzündung führt zu bronchialer Hyperreagibilität und rezidivierenden Atemwegsobstruktion. Die Bronchialmuskulatur kontrahiert, es kommt zu vermehrter Schleimsekretion und zur Bildung eines Bronchialschleimhautödems (Abbildung 3). Die charakteristischen Symptome sind wiederholtes, anfallartiges Auftreten intermittierender Atemnot, Husten, Brustenge sowie expiratorische Atemflusslimitierung mit giemenden Atemgeräuschen. Außerdem kann zu Schlaflosigkeit und Tagesmüdigkeit verursachen [7].

Die Beschwerden treten gehäuft nachts oder am frühen Morgen auf und können durch Allergenexposition, körperliche Belastung, Lachen, Atemwegsinfektionen, thermischen Reizen (kalte Luft), Rauch oder Staubexposition getriggert werden. In der Regel sind sie spontan oder durch Therapie reversibel. Der akute Asthmaanfall kann wegen der akuten Luftnot zu Angst und Unruhezuständen führen und im schlimmsten Fall lebensbedrohlich werden. Im beschwerdefreien Intervall fehlen die typischen Symptome, allerdings können die Beschwerden auch persistent sein. Schwere und Häufigkeit des Auftretens der typischen Symptome sind individuell verschieden [7, 43].



Normale Bronchiole      Asthmatische Bronchiole



**Abbildung 3** Linkes Bild: Links normale Bronchiole, rechts asthmatische Bronchiole mit vermehrter Schleimbildung, Geschwollener Schleimhaut und kontrahierter Bronchialmuskulatur [1]. Rechtes Bild: Kind mit Asthmaspray [4].

## **1.2.4 Pathophysiologie**

In der Literatur werden verschiedene Asthmaphänotypen unterschieden: vorübergehendes frühkindliches Giemen („transient infant wheezing“), nicht atopisches Asthma bronchiale, atopisches Asthma bronchiale und spät auftretendes Asthma bronchiale („late onset Asthma“) [44]. Man unterscheidet zwischen einer allergischen (atopischen) und nicht-allergischen (nicht atopischen) Genese des Asthma bronchiale, wobei Mischformen häufig sind [26, 45]. Klinisch verhalten sich atopisches und nicht atopisches Asthma bronchiale sehr ähnlich mit variablen Atemwegsobstruktionen, die durch Bronchodilatoren und Glukokortikoide gut behandelbar sind [46].

### **Atopisches Asthma bronchiale**

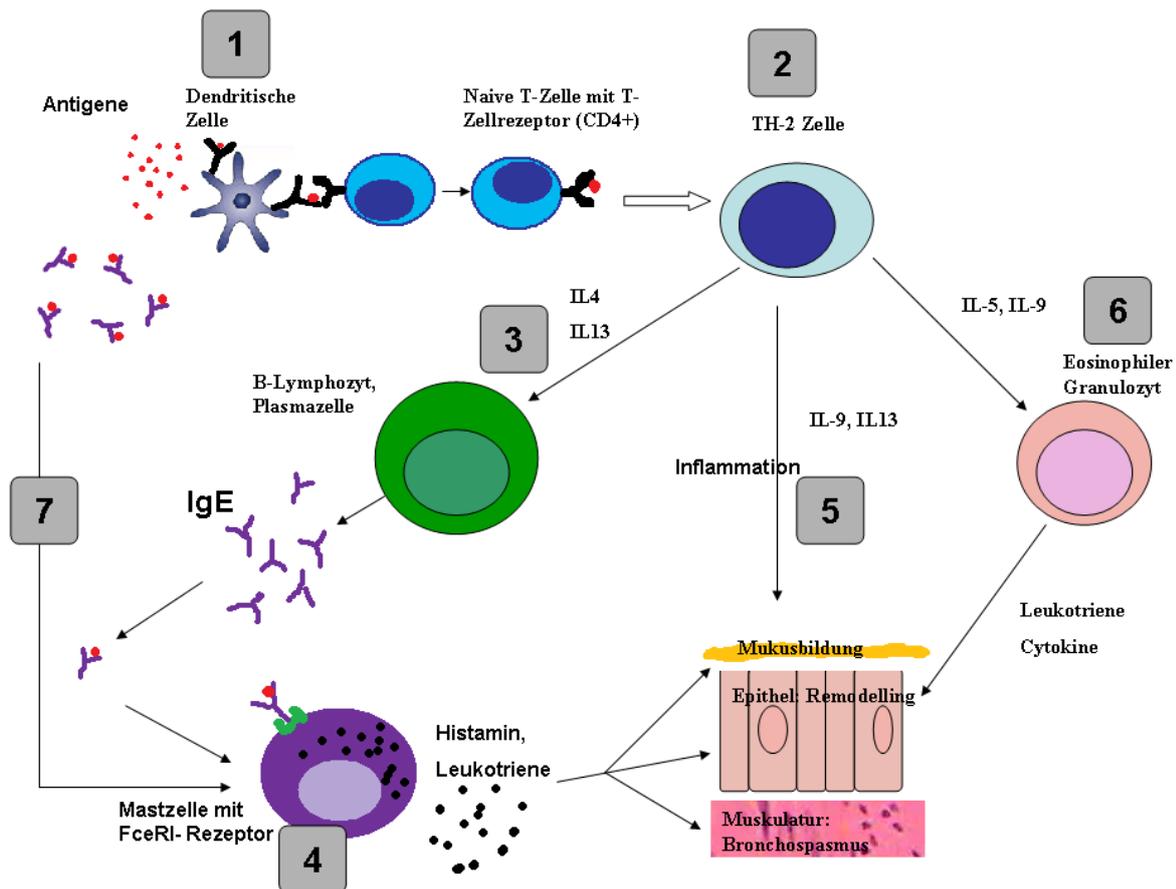
Das atopische Asthma ist in Europa die häufigste Form des Asthma bronchiale und beginnt in der Regel im Kindes- und Jugendalter [47]. Es wird vermutet, dass in etwa der Hälfte der Fälle das Asthma bronchiale durch allergische Mechanismen verursacht ist [48]. Vor allem eine frühe allergische Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilben, Katzenallergene, Hundehaare und Schimmelpilzen sind Risikofaktoren für die Entwicklung von Asthma bronchiale [49, 50]. In der Familienanamnese lässt sich oft eine genetische Veranlagung zur Bildung von IgE-Antikörpern (Immunglobulin E) gegen diese Umweltallergene feststellen, was als Atopie bezeichnet wird [3, 51]. Meist lässt sich eine allergische Sensibilisierung mit dem Pricktest (siehe 3.3.2) oder der Bestimmung des spezifischen IgE-Werts nachweisen, wobei sich bei Asthmatikern besonders häufig eine Sensibilisierung für Hausstaubmilben findet. Diese IgEs verursachen eine Entzündungsreaktion in den oberen Atemwegen, was zu den typischen Symptomen des Asthma bronchiale führt. Eine Allergen-Exposition kann das Asthma bronchiale triggern und zu Exazerbationen führen [7, 46].

Pathophysiologisch sind dendritische Zellen die Schlüsselzellen bei der Antigenpräsentation des Asthma bronchiale. Beim atopischen Phänotyp präsentieren diese den naiven T-Lymphozyten die Allergene, die daraufhin zu T-Helferzellen (TH-Zellen) proliferieren und Interleukine (IL) ausschütten. Die TH-2 Zellen stimulieren durch IL-4 und IL-13 B-Lymphozyten zur Produktion von spezifischen IgE-Antikörpern (allergische Sensibilisierung) und durch IL 5 sind sie an der Rekrutierung der eosinophilen Granulozyten beteiligt [52].

Bei wiederholtem Kontakt mit einem Antigen beginnt die allergische Reaktion mit einer Quervernetzung von IgE-Molekülen. Das stimuliert Mastzellen zur Degranulation, wodurch Entzündungsmediatoren wie Histamin, Leukotriene und Prostaglandine ausgeschüttet werden. Dies bezeichnet man als allergische Frühreaktion [3, 46].

Diese Entzündungsmediatoren führen zu Kontraktion der Bronchialmuskulatur (Bronchospasmus), Hypersekretion der Becherzellen mit Mukusansammlung im Lumen der Atemwege, Schwellung der Schleimhäute (Atemwegsödem) und setzen weitere entzündliche Prozesse in Gang. Einige Stunden nach Allergenkontakt erfolgt die Migration von Lymphozyten sowie von eosinophilen und neutrophilen Granulozyten in das Gewebe. Die TH-2-Lymphozyten produzieren IL-4, IL-5, IL-9 und IL-13 und fördern damit die Rekrutierung und Aktivierung von eosinophilen Granulozyten und Mastzellen sowie die IgE-Produktion durch B-Zellen. Dies führt zur Verstärkung und zum Fortbestehen der Entzündung sowie der Bronchokonstriktion. Dieser Vorgang wird allergische Spätreaktion genannt [3].

Die eosinophilen Granulozyten beschädigen wahrscheinlich Atemwegsepithelszellen und sind an Remodellierungsprozessen beteiligt [7, 52]. Die eosinophile Entzündung wird auch durch virale Infektionen getriggert [3]. Der zelluläre Mechanismus des allergischen Asthma bronchiale wird in Abbildung 4 veranschaulicht.



**Abbildung 4** Zellulärer Mechanismus des allergischen Asthma bronchiale: (1-4 allergische Sensibilisierung, 3-6 Teil der allergischen Spätreaktion, 7 allergische Frühreaktion) nach Ryanna et al. [3]

1. Antigenpräsentation durch dendritische Zellen an naive T-Zellen
2. Naive T-Zellen proliferieren zu TH2-Zellen
3. TH2-Zellen stimulieren B-Zelle zur IgE-Antikörperproduktion gegen die Antigene („Allerge“)
4. IgE stimuliert Mastzellen zur Degranulation und Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin, Leukotriene und Prostaglandine
5. TH2-Zellen tragen durch IL9 und IL13 direkt zu inflammatorischen Prozessen bei
6. TH2-Zellen stimuliert eosinophile Granulozyten, die an Remodellierungsprozessen beteiligt sind
7. Kontakt zwischen Antigen (=Allergen) und IgE; darauf hin führt die IgE-Quervernetzung direkt zur Mastzelldegranulation: allergische Frühreaktion

## **Nicht-atopisches Asthma bronchiale**

Kann keine allergische Sensibilisierung als Ursache des Asthmas festgestellt werden, spricht man von nicht-atopischem Asthma [53]. Das nicht-atopische Asthma bronchiale wird häufig durch Infektionen der Atemwege oder beispielsweise durch eine hohe Endotoxinexposition getriggert, auch Acetylsalicylsäure kann ein Auslöser sein [26, 46, 53]. Es kann sich in jedem Alter manifestieren, typischerweise beginnt es in Europa jedoch erst im Erwachsenenalter („late onset asthma“) und betrifft vermehrt Frauen [44, 46, 54]. In Lateinamerika könnte nicht atopisches Asthma bronchiale der häufigere Phänotyp sein [15, 21, 55].

Eine Form des nicht-atopischen Asthma bronchiale tritt bei Säuglingen und Kleinkindern auf. Dabei treten infektbedingte, evtl. rezidivierende, obstruktive Ventilationsstörungen auf, die in der Regel bis zum Schulalter abklingen („transient infant weezing“) [47, 56, 57]. Allergisch bedingte Asthmaerkrankungen beginnen hingegen meist erst nach dem ersten Lebensjahr [26]. Außerdem wird es gehäuft bei Landwirten beobachtet [53].

Nicht-atopisches Asthma bronchiale tendiert eher zu einem schweren Krankheitsverlauf als atopisches, neigt verstärkt zu Progression und oft werden höhere Glukokortikoiddosen für eine adäquate Symptomkontrolle benötigt [46].

Auch beim nicht-atopischen Asthma bronchiale finden sich ein entzündliches Infiltrat in den Atemwegen mit aktivierten TH-2-Zellen und eosinophilen Granulozyten. Dabei wurde ebenfalls ein lokaler Anstieg von IgE und hochaffinen IgE-Rezeptoren der Mastzellen festgestellt, was vergleichbar zum atopischen Phänotyp zu einer Mastzelldegranulation führt. Dies erklärt die ähnliche Klinik der beiden Asthmaphänotypen. Die Ursache für die lokale IgE-Erhöhung ist jedoch nicht sicher geklärt. Ebenso wie beim atopischen Asthma bronchiale setzen beim nichtatopischen Phänotyp Gewebszellen wie Atemwegsepithelzellen, -endothelzellen und Zellen der Atemwegsmuskulatur Entzündungsmediatoren wie etwa Chemokine und Zytokine frei. Diese tragen zur Rekrutierung von Entzündungszellen und zur Aufrechterhaltung der Entzündung bei. Virale Atemwegsinfektionen und Luftpartikel können mit Epithelzellen interagieren und so zu Exazerbationen beitragen. Es ist von großer Bedeutung, dass die Symptome meist nur episodisch auftreten, während aber die Atemwege dauerhaft entzündet sind [7, 46].

Der inflammatorische Prozess führt bei beiden Phänotypen zu Reparaturvorgängen und Sezernierung von Wachstumsfaktoren durch Entzündungszellen und Gewebszellen. Dadurch werden strukturelle Veränderungen der Atemwege verursacht (Remodelling), die zu Schwere und Persistenz des Asthma bronchiale beitragen. Die Bronchialmuskulatur hypertrophiert und hyperplasiert (Wandverdickung), die Basalmembran verdickt, es kommt zu Gefäßproliferation und zu subepithelialer Fibrose [7, 52, 58].

Tabelle 1 zeigt Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen atopischen und nicht atopischen Asthma bronchiale.

**Tabelle 1 Gegenüberstellung der Charakteristika des atopischen und nicht atopischen Asthma bronchiale (nach Barnes) [46]**

	Atopisches Asthma bronchiale	Nicht-atopisches Asthma bronchiale
<b>Klinik</b>		
Pricktest	+	-
Manifestationsalter	Typischerweise früh	Typischerweise spät*
Genetische Prädisposition	+	-
Geschlecht	Kein Unterschied**	Vermeehrt weiblich
Exazerbationen	Infektionen der oberen Atemwege  <b>Allergene</b>	Infektionen der oberen Atemwege  -
Trigger	<b>Allergene</b>  Anstrengung, kalte Luft	-  Anstrengung, kalte Luft
Rhinitis	Häufig	Häufig
Nasale Polyposis	Weniger häufig	Häufig
<b>Labor</b>		
Spezifische IgE Antikörper	↑	-
Gesamt-IgE	↑	-/↑ (In 30% der Fälle erhöht)
Atemwegs-IgE	↑	↑
Hoch affine IgE-Rezeptoren	↑	↑
Atemwegseosinophile	↑	↑
Atemwegs-TH2	↑	↑
TH2-Zytokine	↑	↑
Eosinophile Chemokine	↑	↑
Il-10, Il-12 (Makrophagen)	↑	-

↑ **erhöht**, - **negativ/nicht erhöht**, + **positiv**

\* Sonderfall transient infant wheezing zu Beginn des ersten Lebensjahres

\*\* im Kindesalter Jungen häufiger erkrankt als Mädchen

### **1.2.5 Ätiologie des Asthma bronchiale: Genetik**

Die Entstehung von Asthma bronchiale und allergischen Erkrankungen ist sowohl durch genetische Prädisposition als auch durch Umwelteinflüsse bedingt. Die Auswirkung der verschiedenen Umweltexpositionen auf die Entstehung von Asthma bronchiale ist vermutlich durch epigenetische Effekte beeinflusst [59, 60]. Allerdings ist die Pathogenese nach wie vor nicht vollständig geklärt und komplex [3, 61].

Der Zusammenhang zwischen positiver Familienanamnese und dem Auftreten von Asthma bronchiale ist schon lange bekannt [62, 63]. Wenn ein Elternteil oder Geschwister Atopiker sind, kann in etwa mit einer Verdopplung des Erkrankungsrisikos gerechnet werden [63, 64]. Sind beide Elternteile Asthmatiker vervierfachte sich das Risiko [65]. Zwillingsstudien ließen zunächst vermuten, dass Asthma bronchiale in hohem Maße von der genetischen Prädisposition abhängt [63]. Heute geht man davon aus, dass Asthma bronchiale, erhöhtes Gesamt-IgE und atopiebedingte Eosinophilie multifaktorielle Ursachen haben [66, 67]. Es besteht ein starker genetischer Einfluss auf die Bildung spezifischer IgE Antikörper gegen Umweltallergene. Zudem wurden Gene identifiziert, die unabhängig von Atopie die bronchiale Hyperreaktivität beeinflussen [3]. Allerdings konnten bisher keine asthmaspezifischen Gene entdeckt werden [7, 68]. An der Pathogenese sind mehrere Gene beteiligt und in verschiedenen ethnischen und geographisch gelegenen Populationen könnten Reaktionen des Immunsystems auf bestimmte Umweltexpositionen und Prozesse der Reifung des Immunsystems durch unterschiedliche Umwelt- und genetische Risikofaktoren beeinflusst sein [7, 21, 59, 69].

In diesem Zusammenhang wurde in einer komplexen Gen-Umweltbeziehung eine Auswirkung der CD14-, TLR2- und TLR4-Genexpression und des CD14-Genotyps auf das Risiko an Asthma zu erkranken beobachtet [61, 66, 67, 69, 70]. Die erhöhte Expression von CD14-, TLR2- und TLR4-Genen könnte durch Verstärkung der TH-1-Zellreaktion und damit verbundener Unterdrückung von TH-2-Zellreaktionen oder durch Modifizierung von TH-2-Zellreaktionen vor Allergien und Asthma bronchiale schützen [71-73]. Der Effekt der mikrobiellen Exposition auf die Entstehung atopischer Erkrankungen könnte außerdem vom CD14-Genotyp beeinflusst sein. Es wurde beobachtet, dass eine niedrige Endotoxinexposition ein Risikofaktor für allergische Erkrankungen bei CC-Homozygoten sein könnte, während eine hohe Exposition ein Risikofaktor bei TT-Homozygoten war [66, 67]. Erhöhte CD14 Level waren mit erniedrigten IgE- Level assoziiert [74, 75]. Allerdings sind weder Umweltexpositionen noch genetische Prädispositionen für sich allein eine hinreichende Ursache für die Entstehung von Asthma [76]. Der Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen und Asthma bronchiale in Lateinamerika ist bislang nur wenig untersucht.

## 1.2.6 Ätiologie des Asthma bronchiale: Umweltfaktoren

In der Fachliteratur werden viele Umweltfaktoren und ihr Einfluss auf Asthma bronchiale diskutiert, allerdings gelten derzeit nur wenige, wie beispielsweise Tabakrauch als gesichert.

Die Wichtigsten werden im Nachfolgenden kurz dargestellt:

### *Hygienehypothese*

Strachan stellte 1989 die so genannte Hygienehypothese auf, als er postulierte, dass frühkindliche Infektionen eine Schlüsselrolle in der Entwicklung des Immunsystems spielen und das Risiko atopischer Erkrankungen verringern würden [77]. Er ging davon aus, dass frühkindliche Infektionen zu einer erhöhten Produktion von TH-1 Zellen führen. Das Immunsystem ist während der Schwangerschaft und nach der Geburt zunächst TH-2-Zell-dominiert und wird durch die frühkindlichen Infektionen in Richtung eines TH-1-Zell-dominierten Abwehrsystems verschoben. Folglich würden diese Infektionen die Entstehung der TH-2-dominierten Erkrankungen Asthma bronchiale und Allergien verhindern [78, 79].

Zu dieser Hypothese führte die Beobachtung, dass Kinder mit älteren Geschwistern eine geringere Asthma- und Allergieprävalenz aufwiesen als Kinder ohne Geschwister. Der Kontakt zu anderen Kindern führe vermehrt zu Infekten, die immunmodulierend seien und somit vor atopischen Krankheiten schützten [77]. Der schützende Effekt des Aufwachsens mit mehreren Geschwistern wurde im Folgenden in mehreren anderen Untersuchungen bestätigt [13, 80, 81]. Kinder, die im ersten Lebensjahr eine Kindertagesstätte besuchten, hatten ein geringeres Risiko einer allergischen Sensibilisierung und einer späteren Erkrankung an Asthma bronchiale. Fand dieser Kontakt mit anderen Kindern nach dem ersten Jahr statt, war dies jedoch nicht mehr mit einer Protektion verbunden [82, 83]. Jedoch konnten mehrere Studien den Zusammenhang zwischen Kontakt zu anderen Kindern und Asthma bronchiale nicht bestätigen [25, 84, 85].

### *Stadt-Land-Unterschied, Leben auf dem Bauernhof*

Bei Kindern aus einer ländlichen Umgebung wurde eine geringere Asthma- und vor allem eine geringere Allergieprävalenz festgestellt als bei Kindern aus der Stadt [61]. Mehrere Studien in ländlichen Gebieten Europas zeigten, dass dies vor allem für Kinder Gültigkeit besitzt, die auf einem Bauernhof aufgewachsen sind [86, 87]. Besonders relevant könnte dabei der Kontakt zu Stalltieren im ersten Lebensjahr sein [88]. Den stärksten schützenden Effekt hatte der Kontakt zum Bauernhof dann, wenn er bereits im Mutterleib begann und bis ins Erwachsenenalter bestand [61]. Die Resultate bezüglich Asthma bronchiale waren im Vergleich zu anderen atopischen Erkrankungen insgesamt weniger konsistent, was vermutlich an den unterschiedlichen Phänotypen liegt. Vermutlich ist der schützende Effekt des Stalltierkontaktes insbesondere für atopisches Asthma bronchiale relevant [49].

Die in einer ländlichen Gegend Niedersachsens durchgeführte Querschnittsstudie „NiLS“ (Niedersächsische Lungenstudie) zeigte bei Personen, die Anwohner von Bauernhöfen mit intensiver Stallviehwirtschaft sind, jedoch selbst keinen direkten Kontakt zur Landwirtschaft hatten, eine erhöhte Prävalenz nicht erkältungsbedingter, giemender Atemgeräusche und eine verringerte Lungenfunktion im Vergleich zu Personen, die in direktem privaten oder beruflichen Kontakt zum einem dieser landwirtschaftlichen Betriebe standen [89].

Außerhalb der Industrienationen konnte in der Mongolei beobachtet werden, dass die Prävalenz einer allergischen Sensibilisierung in Städten statistisch signifikant höher war als in ländlichen Gegenden. Am niedrigsten war auch dort die Prävalenz bei Kindern, die ihr ganzes Leben lang auf dem Land lebten [90]. Für Lateinamerika gibt es hierzu nur wenige Daten, die allerdings diesen Trend teilweise bestätigten [15, 23]. Eine in Chile durchgeführte Studie zeigte jedoch keinen signifikanten Einfluss des kindlichen Stalltier- oder Haustierkontaktes auf die Asthmaprävalenz im Erwachsenenalter [25].

### *Allergenexposition*

Der Einfluss der Exposition gegenüber Umweltallergenen wurde in zahlreichen Studien untersucht. Umweltallergene sind ein wichtiger Trigger für Exazerbationen von Asthma bronchiale [7]. Generell können Allergien und somit auch allergisches Asthma bronchiale nur dann entstehen, wenn Kontakt zu den Allergenen besteht [10]. So sind beispielsweise in Skandinavien nur wenige Patienten von einer Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilben betroffen, da diese dort nur in geringer Konzentration vorkommen [91, 92].

Der Einfluss einer Allergenexposition auf die Sensibilisierung scheint von der Interaktion zwischen genetischen Faktoren, Timing und Intensität der Exposition abhängig zu sein. In Geburtskohortenstudien, in welchen Staubproben im ersten Lebensjahr genommen wurden, zeigte sich eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der ansteigenden Hausstaubmilbenexposition und einer allergischen Sensibilisierung bzw. der Asthmaprävalenz [93, 94]. Eine sehr hohe Exposition war hingegen mit einem niedrigen Asthmarisiko verbunden, vergleichbar dem der niedrigen Exposition [93]. Andere Geburtskohortenstudien zeigten keinen Zusammenhang zwischen der Allergenexposition und Asthma bronchiale [95, 96].

Zusammenfassend könnte eine hohe Allergenexposition den Verlauf des Asthma bronchiale negativ beeinflussen, ob sie jedoch ein Risikofaktor für die Entwicklung von Asthma ist, wurde bislang nicht eindeutig geklärt [50, 85]. So konnten Interventionsstudien nicht belegen, dass beispielsweise die Verwendung von Milbencovern vor der Asthmaentstehung schützt [97].

### ***Haustierkontakt***

Der Zusammenhang zwischen frühkindlichem Haustierkontakt und Asthma bronchiale ist ebenfalls nicht eindeutig geklärt [98, 99]. Einige Studien zeigten, dass der Kontakt zu Haustieren in der frühen Kindheit das Risiko einer allergischen Sensibilisierung und von allergischem Asthma bronchiale senken könnte [100, 101]. Allerdings sind die Ergebnisse insgesamt inkonsistent [84, 85, 102]. Eine Studie gab Hinweise darauf, dass nur sehr hohe Expositionen gegenüber Katzenallergenen invers mit einer allergischen Sensibilisierung einhergehen [103]. Der Effekt des Tierkontakts könnte durch die genetische Prädispositionen des Kindes beeinflusst werden [104].

### ***Infektionserkrankungen***

Mit der Hygienehypothese wurde postuliert, dass fehlende Infektionen in der frühen Kindheit zu erhöhtem Asthmarisiko führten [77].

Studien zeigten, dass Infektionen im frühen Lebensalter, etwa mit Hepatitis A [105, 106], *Helicobacter pylori*, *Toxoplasma gondii* [69], Herpes simplex [72, 107], Masern [7], (Lungen-)Tuberkulose [81] oder harmlose Infekte der oberen Atemwege [107-109] möglicherweise invers mit Asthma bronchiale assoziiert sind. Gastrointestinale Infektionen könnten dabei von größerer Bedeutung für die Hygienehypothese sein als andere Infektionen [105].

Jedoch sind akute Infektionen der unteren Atemwege mit RSV (Respiratory Syncytial Virus) (Bronchiolitis, Pneumonien) oder Rhinoviren im ersten Lebensjahr vor allem bei gleichzeitig früher allergischer Sensibilisierung ein Risikofaktor für Asthma bronchiale sein [17, 85, 107, 110-112]. Generell sind virale Atemwegsinfekte potente Trigger einer Exazerbation des Asthma bronchiale [7, 17].

Studien zum Zusammenhang zwischen Impfungen gegen Tuberkulose (BCG-Impfung), Keuchhusten (Pertussis), Masern/Mumps/Röteln, Polio oder Hemophilus influenzae zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Asthmaprävalenz [81].

### ***Antibiotikaeinnahme***

Zur Antibiotikaeinnahme und dem Zusammenhang mit der späteren Entwicklung von Asthma bronchiale wurden unterschiedliche Beobachtungen gemacht. Studien zeigten ein erhöhtes Risiko und ein stärker erhöhtes Risiko [113-115] für die Antibiotikaeinnahme im ersten Lebensjahr im Vergleich dazu, wenn Antibiotika erst nach dem ersten Lebensjahr gegeben wurden [114]. Mehrmalige Antibiotikaeinnahme führte ebenfalls zu einer Erhöhung des Risikos [113, 115]. Murk et al. zeigten in einer Metaanalyse von insgesamt 20 Studien, dass die Antibiotikaeinnahme im 1. Lebensjahr das Asthmarisiko erhöhte. Bei Adjustierung für Atemwegsinfekte war der Zusammenhang schwächer, jedoch immer noch statistisch signifikant [116]. Andere Studien zeigten keinen Zusammenhang [117, 118] oder nur bei positiver Familienanamnese für Atopie [119].

### ***Wurminfektionen***

Verschiedene Studien zeigten einen inversen Zusammenhang zwischen Wurminfektionen und allergischen Erkrankungen [13, 34, 120-123]. Die Bedeutung parasitärer Erkrankungen für die Entstehung von Atopie und Asthma bronchiale scheint vor allem von Timing, Spezies und Intensität des Parasitenbefalls abhängig zu sein [21]. Parasitäre Erkrankungen gehen mit verstärkter TH-2 Zellreaktivität und IgE-Produktion einher, wie es auch bei allergischen Erkrankungen beobachtet wird. Warum die TH-2 aktivierenden Infektionskrankheiten dennoch das Risiko allergischer Erkrankungen senken, ist nicht sicher geklärt. Eine mögliche Erklärung ist die unterschiedliche Beschaffenheit der im Rahmen der parasitären Erkrankung gebildeten IgE Antikörper im Vergleich zu den IgE Antikörpern, die an allergischen Reaktionen beteiligt sind. Im Rahmen einer Parasitose wird deshalb keine Mastzelldegranulierung ausgelöst. Zudem gehen Parasitosen mit einer erhöhten Produktion von immunregulierendem IL-10 einher und unterdrücken dadurch die Entstehung allergischer Erkrankungen [122].

Dieser Zusammenhang zwischen Parasitosen und Asthma bronchiale konnten für Südamerika bislang allerdings nur teilweise bestätigt werden. Obwohl in Südamerika Wurminfektionen und virale Infekte im Kindesalter häufig sind, ist die Asthmaprävalenz vergleichsweise hoch [34, 120, 124, 125]. Ein Erklärungsansatz ist wiederum der unterschiedliche Phänotyp [15]. Des Weiteren gibt es Hinweise, dass kurzzeitiger Wurmbefall das Risiko von Exazerbationen einer allergischen Erkrankung fördert [14, 122].

### ***Westlicher Lebensstil***

Wie bereits in Kap. 1.2.1 beschrieben zeigte die ISAAC-Studie, dass Asthma bronchiale und atopische Erkrankungen in der westlichen, industrialisierten Welt häufiger auftreten als in Schwellen- und Entwicklungsländern (Abbildung 1). Innerhalb des ISAAC-Studienkollektives wurde die Prävalenz von Asthma bronchiale bei Kindern aus den Städten Hongkong, Peking und Urumqi betrachtet. Dabei war die Prävalenz von Asthmasymptomen bei Kindern aus Hongkong am höchsten, gefolgt von den Kindern aus Peking. Die niedrigste Prävalenz in diesem Vergleich wurde in Urumqi festgestellt, der Hauptstadt der chinesischen Provinz Xinjiang. Genau in dieser Reihenfolge spiegeln diese drei Städte auch die unterschiedliche Ausprägung des „westlichen“ Lebensstils wider [126]. Diese Beobachtung wird auch durch die Ergebnisse einer Studie aus Deutschland und durch den Vergleich zwischen Finnland und Litauen gestützt. Die Asthmaprävalenz war in der ehemaligen DDR bzw. im osteuropäischen Litauen niedriger als im jeweiligen westlichen und reicheren Nachbarland [49]. In einigen Ländern fand sich eine positive Korrelation zwischen einem hohen sozioökonomischen Status und der Prävalenz von Allergien und Asthma bronchiale [37, 79]. Für lateinamerikanische Großstädte war die Asthmaprävalenz in armen Bevölkerungsgruppen hingegen höher [15, 21]. Dies kann möglicherweise durch den dort häufiger auftretenden nicht-atopischen Asthmaphänotyp erklärt werden [15]. Eine in der brasilianischen Metropole Sao Paulo durchgeführte Studie zeigte, dass bei Kindern der armen, unterprivilegierten Bevölkerung besonders häufig Asthmasymptome innerhalb der letzten 12 Monate auftraten [127]. In Populationen mit insgesamt hohem Bruttosozialeinkommen war die Assoziation zwischen allergischer Sensibilisierung und Asthma bronchiale stärker als in ärmeren Gegenden [49].

### ***Stillverhalten***

Die Assoziation des Stillens mit Asthma bronchiale ist nicht sicher geklärt. Metaanalysen zeigten insgesamt einen leicht protektiven Effekt, vor allem bei Kindern mit positiver Familienanamnese für Atopie [128, 129]. Eine andere Metaanalyse zeigte, dass Kinder, die mit Milchnahrung gefüttert wurden, häufiger giemende Atemwegsgeräusche hatten, als Kinder, die gestillt wurden [130]. Eine Auswertung des ISAAC II Kollektives zeigte, dass Stillen nur vor nicht-atopischen giemenden Atemgeräuschen in ärmeren Ländern schützte, während für atopisches Asthma und für Asthma bronchiale in wohlhabenden Ländern generell kein statistisch signifikanter Zusammenhang beobachtet wurde [131]. Die Dauer des exklusiven Stillens ohne Zufütterung ( $\geq 4$  Monate) könnte sich protektiv für die Fallerkkrankung auswirken. Zur Prävention von atopischen Erkrankungen wird aktuell exklusives Stillen bis zum 4. Monat empfohlen [130, 132].

### ***Übergewicht***

Übergewicht in der Kindheit gilt als ein Risikofaktor für Asthma bronchiale und ist darüber hinaus mit der Schwere der Erkrankung assoziiert [14, 15, 110, 133]. Außerdem wurde gezeigt, dass eine Gewichtsreduktion die Lungenfunktion verbessert [134]. Andere Studien zeigten, dass Übergewicht den protektiven Effekt von Stalltierkontakt und geringerem Hygienestandard aufheben kann [135, 136]. Auch in Lateinamerika durchgeführte Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Body Mass Index (BMI) und dem Risiko, an Asthma bronchiale zu erkranken [15]. Die Gründe hierfür sind vielfältig. Übergewicht führt einerseits zu hormonellen und immunologischen Veränderungen und ist andererseits häufig mit ungesunder Ernährung und mangelnde Bewegung assoziiert [137].

### ***Tabakrauch***

Passivrauchexposition („Environmental tobacco smoke“ ETS) und dabei vor allem das mütterliche Rauchen während der Schwangerschaft und während der ersten Lebensjahre ist ein wichtiger Risikofaktor für Asthmaerkrankung des Kindes [14, 15, 21, 138]. ETS ist zudem mit der Schwere des Asthma bronchiale im Kindesalter assoziiert [138]. Außerdem kann ETS das Ansprechen auf die Therapie verschlechtern und Exazerbationen triggern [7, 139]. Eine besondere Bedeutung der ETS im ersten Lebensjahr für das Risiko an Asthma bronchiale zu erkranken, ist nicht eindeutig untersucht. In Studien gestaltete es sich schwierig, zwischen pränataler und postnataler ETS zu unterscheiden. Allerdings erhöhten sowohl die pränatale als auch die postnatale ETS unabhängig voneinander das Erkrankungsrisiko [139, 140]. Des Weiteren war vor allem mütterliches Rauchen [85, 138] mit der Fallerkrankung assoziiert und auch die Dauer der ETS spielte eine wichtige Rolle [139]. Der Einfluss auf die allergische Sensibilisierung und auf atopische Erkrankungen ist jedoch nicht sicher geklärt. Möglicherweise ist ETS vor allem ein Risikofaktor für den nicht-atopischen Phänotyp [138, 141].

### ***Luft- und Umweltverschmutzung***

Ein hoher Grad an Luftverschmutzung förderte das Auftreten von Asthmasymptomen und Exazerbationen und führte zu einer verringerten Lungenfunktion. Der Effekt auf die Entstehung des Asthma bronchiale ist allerdings unklar [15, 21]. Für Lateinamerika gibt es hierzu nur sehr wenige Daten [21, 121]. Schadstoffreiche Heiz- und Kochmethoden (z.B. Gasbrenner ohne Abzug, offene Feuer, Kerosin) gehen möglicherweise nicht nur mit Asthmasymptomen und einem schweren Verlauf der Erkrankung einher, sondern könnten auch kausal mit Asthma bronchiale assoziiert sein [23, 142, 143].

### *Schimmelpilze*

Neuere epidemiologische Studien mit verbessertem Design stärkten den Verdacht, dass eine Schimmelpilzbelastung zur Asthmaentstehung bei Kindern beiträgt [144]. Eine Metaanalyse zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen selbst berichteter Schimmelpilzbelastung und der Lebenszeitprävalenz allergischer Rhinitiden bei Kindern im Alter von 6-12 Jahren [145]. Zwei aktuelle Studien – eine Geburtskohortenstudien [146] und eine Fall-Kontroll-Studie [145] – stärkten die Evidenz für die Assoziation zwischen Schimmelpilzbelastung und Erkrankung an Asthma bronchiale bei Kindern [144]. Zudem führte eine Exposition zu Schimmelpilzen im Wohnumfeld vermehrt zu Asthmasymptomen und trug zu Schwere der Erkrankung bei [141, 147, 148].

Zusammenfassend ist die Ätiologie des Asthma bronchiale multifaktoriell und weder Umweltexpositionen noch genetische Prädispositionen für sich allein sind eine hinreichende Ursache für die Entstehung der Erkrankung. In Tabelle 2 wird eine Übersicht des vermuteten Einflusses der beschriebenen Umweltfaktoren auf die Entstehung von Asthma bronchiale dargestellt.

**Tabelle 2 Übersicht des vermuteten Einflusses der Umweltfaktoren auf die Entstehung von Asthma bronchiale im Kindesalter**

<b>Faktor</b>	<b>Asthma bronchiale</b>
Bekanntes Asthma bronchiale, Atopie bei Eltern oder Geschwister	+
Jungen	+ *
Industrienation	+**
Geschwisterzahl, ältere Geschwister	-
Mütterliches Rauchen	+
Übergewicht/Essverhalten	+
Stillen	+/-
Kuhmilch (unpasteurisiert)	-
<b>Tierkontakt</b>	
Haustierkontakt in früher Kindheit	-
Aufwachsen auf Bauernhof mit Tierkontakt	-
Mütterlicher Tierkontakt während Schwangerschaft	-
<b>Infektionskrankheiten</b>	
Wurminfektionen	-
Bakterielle/ virale Infektionen	+/-
Impfungen BCG, Pertussis, Mumps, Masern, Röteln, Polio, Hemophilus influenzae	+/-
Antibiotikaeinnahme	+/-
<b>Hygiene</b>	
Schimmel	+
Luft- und Umweltverschmutzung	+/-
Endotoxin	+/-
Allergenexposition	+/-

+ erhöhtes Risiko, +/- keine eindeutiger Einfluss, - verringertes Risiko

\* etwa ab Beginn sind Mädchen zunehmend häufiger erkrankt, als Jungen [149]\*\* **in manchen südamerikanischen Ländern ist die Asthmaprävalenz ähnlich hoch oder sogar höher als in westlichen Industrienationen**

### **1.2.7 Diagnostik des Asthma bronchiale in Deutschland und in Chile**

Leitlinien sollen dem behandelnden Arzt als Entscheidungshilfe für eine angemessene Versorgung der Patienten dienen. Für Asthma bronchiale wurde daher, angeregt durch die WHO und dem National Heart Lung and Blood Institute der USA die umfangreiche internationale Leitlinie GINA (Global Initiative for Asthma) erstellt, die weltweit Ärzten als Informationsquelle über Asthma bronchiale und seine Therapie dienen soll [7].

Die 2. Auflage der deutschen Leitlinie erschien im Jahr 2009. Die aktuelle erste chilenische Auflage wurde 2006 veröffentlicht. Dabei orientierten sich sowohl die deutsche als auch die chilenische Leitlinie an anderen internationalen Leitlinien [26, 43]. Die Empfehlungen der deutschen und der chilenischen Leitlinie zur Diagnostik des Asthmas unterscheiden sich nur geringfügig. Unterschiede zwischen den Empfehlungen beider Länder sind im Anhang dargestellt und könnten durch die höhere Aktualität der deutschen Leitlinie erklärt werden.

In beiden Ländern wird die Diagnose von Asthma bronchiale gleichermaßen vor allem klinisch gestellt, da keine spezifische Methode existiert, mit deren Hilfe Asthma bronchiale sicher diagnostiziert werden kann. Die Diagnose beruht auf einer typischen Anamnese und einer körperlichen Untersuchung. Zur Sicherung der Diagnose dienen Lungenfunktionsprüfungen und der Ausschluss von Differentialdiagnosen. Die Messung der Lungenfunktion ist dabei unverzichtbar, da einerseits durch individuell unterschiedliche Wahrnehmung der Atemnot oft keine gute Übereinstimmung zwischen Beschwerdegrad und Atemwegsobstruktion besteht und andererseits die körperliche Untersuchung auch bei symptomatischen Patienten oft keine Obstruktionsmerkmale nachweisen kann (siehe Anhang) [26, 43].

Allerdings ist in Chile im öffentlichen Versorgungssystem die Verfügbarkeit bestimmter Untersuchungsmethoden, wie beispielsweise der Lungenfunktionsprüfung (Spirometrie), des Pricktests oder des Metacholintests sehr begrenzt. Spezifisches IgE wird aufgrund der hohen Kosten für das Verfahren im öffentlichen Gesundheitssystem nicht bestimmt. Die Untersuchungsmethoden sind meist nur in Behandlungszentren größerer Städte gegeben, zu denen Patienten aus ländlichen Regionen oft lange Anfahrtswege haben. Das nächstgelegene Behandlungszentrum für Patienten beispielsweise aus Panguipulli (siehe Abbildung 7) befindet sich im zwei bis drei Stunden entfernten Valdivia. Außerdem bestehen lange Wartezeiten. So müssen in der öffentlichen Universitätsklinik von Valdivia die Patienten im Mittel ca. zwei bis drei Monate auf einen Termin für die Lungenfunktionsprüfung warten. Der Pricktest stand dort von August bis mindestens Dezember 2009 überhaupt nicht zur Verfügung. Die fehlende Verfügbarkeit der Untersuchungsmethoden im öffentlichen Gesundheitssystem relativiert teilweise die im Anhang dargestellten Empfehlungen der chilenischen Leitlinie.

## 1.2.8 Therapie des Asthma bronchiale in Deutschland und Chile

Man kann Asthma bronchiale anhand des Schweregrads und der Symptomkontrolle einteilen. Die chilenischen Leitlinien empfehlen eine Einteilung anhand des Schweregrads (siehe Tabelle 3) gemäß des chilenischen Gesundheitsministeriums (MINSAL). Als weitere Einteilungsmöglichkeit wird in der chilenischen Leitlinie die Einteilung anhand Schweregrad gemäß der GINA Leitlinie empfohlen. Dabei werden die Patienten bei der Erstbeurteilung in vier verschiedene Schweregrade eingeteilt (leicht intermittierend, persistierend leicht, persistierend moderat, persistierend schwer) und im Verlauf der Therapie wird anhand der klinischen Untersuchung, dem Medikamentenbedarf und der Lungenfunktion eine Reevaluierung der Schweregradeinteilung empfohlen [7, 26, 43].

In Deutschland wird die Einteilung nach dem Schweregrad für die Erstbeurteilung empfohlen und entspricht der Einteilung gemäß der GINA Leitlinie und damit auch der chilenischen Leitlinie. Jedoch spielt für das langfristige Management der Schweregrad nur eine untergeordnete Bedeutung. Für die klinische Versorgung ist im Unterschied zu Chile das Konzept der Asthmakontrolle in den Vordergrund getreten. Dabei wird anhand der Symptomkontrolle in kontrolliertes, teilweise kontrolliertes und unkontrolliertes Asthma bronchiale eingeteilt (siehe Tabelle 4).

Bei den zur Verfügung stehenden Medikamenten unterscheidet man zwischen den Bedarfsmedikamenten, zu denen die inhalativen raschwirksamen  $\beta$ -2-Sympathomimetika (z.B. Salbutamol) gehören und der Dauermedikation, zu der die entzündungshemmenden inhalativen Glukokortikoide gehören. Des Weiteren werden sowohl von der chilenischen als auch von der deutschen Leitlinie nichtmedikamentöse Maßnahmen zur effektiven Asthmatherapie empfohlen. Eine Patientenschulung führt zur Verbesserung der Symptomkontrolle, Verringerung der Häufigkeit von Asthmaanfällen sowie zur Verbesserung weiterer Verlaufsparemeter und verbessert somit die Lebensqualität und verringert die Therapiekosten [7, 35, 150]. So führt beispielsweise Tabakentwöhnung sowohl beim passiv rauchenden Kind als auch beim rauchenden Erwachsenen zur Verbesserung der Lungenfunktion. Auch körperliches Training wirkt sich günstig aus [26].

Eine Übersicht über die Therapieempfehlung der jeweiligen Behandlungsstufen in Chile ist in Tabelle 3 aufgeführt. Tabelle 4 zeigt die Empfehlungen zur Einteilung nach Asthmakontrolle in Deutschland und Abbildung 5 zeigt das Stufenschema der deutschen Leitlinie.

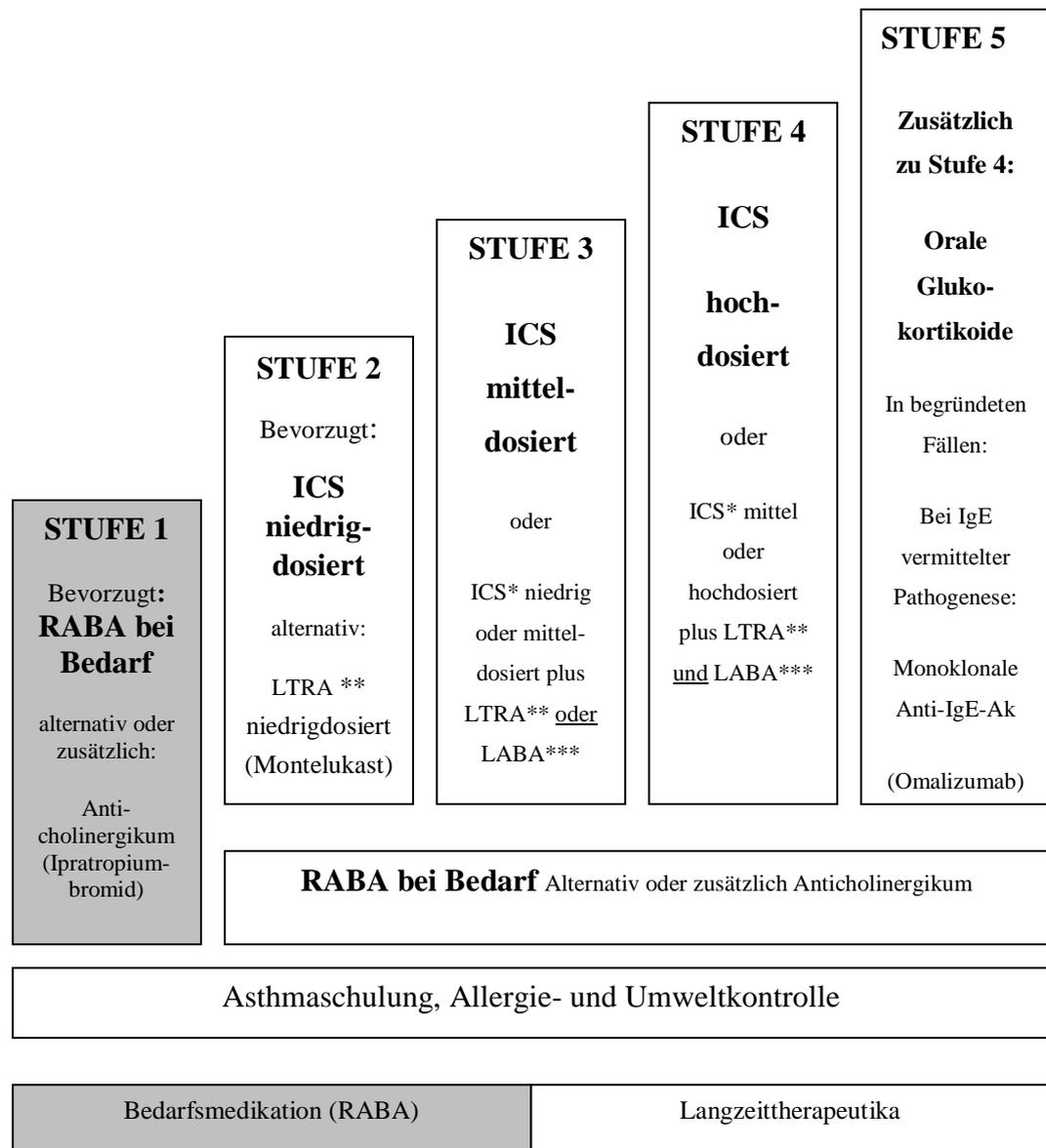
**Tabelle 3 Asthmaeinteilung in Chile gemäß dem chilenischem Gesundheitsministerium**

**(MINSAL) [43]:** Für diese Einteilung soll ein Beobachtungszeitraum von mindestens ein Jahr zugrunde gelegt werden, ansonsten wird nach Schwere der Krisen eingeteilt.

Schweregrad	Symptomatik	Therapieempfehlung
Leichtes/wenig frequentes Asthma bronchiale	$\leq 5$ Exazerbationen pro Jahr	raschwirksamen $\beta 2$ - Sympathomimetikum nach Bedarf
mittelschweres/ frequentes Asthma bronchiale	$\geq 6$ Exazerbationen pro Jahr	<ul style="list-style-type: none"> <li>• raschwirksames <math>\beta 2</math>- Sympathomimetikum nach Bedarf</li> <li>• Budesonid 200-400yg/Tag inhalativ</li> <li>• ggf. in Kombination mit langwirksamen <math>\beta 2</math>- Sympathomimetikum</li> <li>• ggf. in Kombination mit Leukotrienrezeptor-antagonist</li> <li>• ärztliche Kontrolle alle drei Monate</li> </ul>
schweres/ persistierendes Asthma bronchiale	wöchentliche Krisen, permanentes Asthma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• raschwirksames <math>\beta 2</math>- Sympathomimetikum nach Bedarf</li> <li>• Budesonid 400-800yg/Tag</li> <li>• langwirksames <math>\beta 2</math>- Sympathomimetikum</li> </ul>

**Tabelle 4 in Deutschland empfohlene Einteilung nach Asthmakontrolle [26]**

	Kontrolliert	Teilweise kontrolliert	Unkontrolliert
Symptome tagsüber	Keine	> 2mal pro Woche	Drei oder mehr Kriterien des „teilweise kontrollierten Asthmas“ innerhalb einer Woche erfüllt
Einschränkungen von Aktivitäten im Alltag	Keine	Irgendeine	
Symptome nachts, nächtliches Erwachen	Keine	Irgendeine	
Einsatz von Bedarfsmedikation	Keine	> 2mal pro Woche	
Lungenfunktion	Normal	< 80 % des Sollwertes (FEV1) oder des persönlichen Bestwertes (PEF)	
Exazerbationen	Keine	eine oder mehrere pro Jahr	Eine pro Woche



**Abbildung 5 Stufenmodell:** Medikamentöse Langzeittherapie des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen (modifiziert nach der deutschen Leitlinie) [26]

**Erklärung des Stufenmodells:**

Bei einem bisher unbehandelten Patienten mit Kriterien eines teilweise kontrollierten Asthma bronchiale sollte die Langzeittherapie in der Regel auf Stufe 2 begonnen werden, bei unkontrolliertem Asthma bronchiale (mittel- bis schwergradig) auf Stufe 3. Beim Patienten, der sich in Behandlung befindet, sollte die Asthmakontrolle evaluiert werden. Ist das Asthma bronchiale teilweise kontrolliert oder unkontrolliert, muss die korrekte Durchführung der Therapie (z.B. Inhalationstechnik) überprüft werden und ggf. die Therapie gemäß Stufenschema intensiviert werden. Bei guter Asthmakontrolle über mehr als drei Monate kann eine Therapiereduktion erwogen werden.

\* ICS Inhalatives Glukokortikoid (Inhalatives Corticosteroid)

\*\*LTRA Leukotrienrezeptorantagonist

\*\*\*LABA Langwirkendes Beta-2-Sympathomimetikum (long-acting beta2-agonist)

Unterschiede bei den Empfehlungen der beiden Länder bestehen somit in der Einteilung des Asthmas, die in Deutschland vor allem anhand der Asthmakontrolle, in Chile gemäß dem Schweregrad vorgenommen wird. Beide Leitlinien empfehlen nichtmedikamentöse Maßnahmen und die Verwendung derselben Medikamente, wobei die deutsche Leitlinie durch das Stufenschema exaktere Therapieempfehlungen gibt als die Chilenische. Allerdings wurden im Consultorio Externo in Valdivia die Kinder bei Verdacht auf Asthma bronchiale oft ohne weiterführende Diagnostik und genauere Einteilung mit einem  $\beta$ 2-Sympathomimetikum und einem inhalativen Glukokortikoid versorgt.

### **1.3 Einfluss des ersten Lebensjahres auf atopische Erkrankungen und insbesondere auf Asthma bronchiale**

Der Einfluss von Umweltfaktoren auf die Entwicklung von Asthma bronchiale in einem multifaktoriellen Modell aus Genetik und Umwelt ist - wie bereits beschrieben - gut etabliert [3, 14, 60]. Die Umweltexpositionen im ersten Lebensjahr könnten dabei von entscheidender Bedeutung sein, jedoch sind die Zusammenhänge noch unzureichend erforscht und nur wenig verstanden [16, 17, 85].

Das Immunsystem des Neugeborenen ist entgegen einer weitläufigen Meinung nicht „naiv“, allerdings ist es noch nicht vollständig ausgeprägt. Nach der Geburt tragen Stimuli aus der Umwelt wie Mikroorganismen oder Viren zur Reifung des Immunsystems bei [122, 151, 152]. Die Hintergründe, die zu den zellulären Veränderungen des Immunsystems nach der Geburt führen, sind jedoch bisher nicht ausreichend untersucht. Die Entstehung von atopischen Erkrankungen steht vermutlich im Zusammenhang mit der pränatal und in den ersten Lebensmonaten stattfindenden Entwicklung des Immunsystems sowie mit der Geschwindigkeit der Entwicklung des Immunsystems [122, 151, 153].

Im Folgenden werden Erkenntnisse bezüglich des Stellenwerts des ersten Lebensjahres im Bezug auf die Erkrankung an Asthma bronchiale dargestellt.

Eine besondere Relevanz der Expositionen im ersten Lebensjahr – im Vergleich zur später stattgefundenen Exposition – wurde beispielsweise hinsichtlich des Kindertagesstättenbesuchs, der Antibiotikaeinnahme und des Stalltierkontaktes beschrieben (siehe 1.2.6) [82, 83, 88, 113, 114, 116]. Auch Studien, die den Zusammenhang zwischen Migration, Alter bei der Migration und Asthma bronchiale untersuchten, gaben Hinweise auf die Wichtigkeit der Umweltexpositionen des ersten Lebensjahres. Eldeirawi et al. zeigten, dass Kinder die in Mexiko geboren wurden und vor dem ersten Lebensjahr in die USA auswanderten, eine fast doppelt so hohe Asthmaprävalenz aufwiesen als Kinder, die nach dem zweiten Geburtstag auswanderten [154, 155]. Eine israelische Studie zeigte, dass bei Immigranten aus Äthiopien bzw. der ehemaligen Sowjetunion die Asthmaprävalenz umso höher war, je geringer das Alter bei der Einwanderung nach Israel war [156]. In einer schwedischen Untersuchung war das Asthma- und Atopierisiko für junge Männer, die vor dem zweiten Geburtstag adoptiert wurden, deutlich höher, als wenn das Adoptionsalter zwischen zwei und sechs Jahren lag [157].

Möglicherweise ist der Effekt der Umweltexpositionen des ersten Lebensjahres dadurch verstärkt und confounded, dass auch die pränatale Phase und vor allem eine Langzeitexposition sich auf das Asthmarisiko auswirken [61, 86, 158]. Fanden bestimmte Umweltexpositionen bereits im ersten Lebensjahr statt, spiegelt dies möglicherweise häufiger eine bereits pränatal stattgefundene bzw. eine insgesamt längere Exposition wider, als dies bei der Erfassung aktueller Expositionen der Fall ist. Beispielsweise wurde vermutet, dass Tierkontakt am stärksten vor Asthma bronchiale schützt, wenn er bereits im Uterus begonnen hat und bis ins Erwachsenenalter fortbestand [61]. In der bereits erwähnten Studie von Eldeirawi et al. wiesen bei den in Mexiko geborenen USA-Immigranten diejenigen eine niedrigere Asthmaprävalenz im Alter von elf Jahren auf, die länger als 10 Jahre in den USA lebten – im Vergleich zu den Kindern, die weniger als zehn Jahre in den USA lebten [155].

### ***Frühe und starke Sensibilisierung als Risikofaktor für Asthma bronchiale***

Insbesondere eine frühe und starke Sensibilisierung war in Geburtskohortenstudien ein Risikofaktor für die Erkrankung an Asthma bronchiale [17, 50, 85, 111, 112]. Wann genau die relevante allergische Sensibilisierung stattfindet, wird gegenwärtig diskutiert [50, 111]. Sie könnte bereits in der Schwangerschaft beginnen. So ergaben Untersuchungen, dass T-Zell-Priming bereits im Uterus stattfand [153, 159, 160] und bereits im Nabelschnurblut konnten T-Zell-Reaktivität [50] und IgE-Antikörper [153] nachgewiesen werden [151]. Die IgE-Antikörper im Nabelschnurblut könnten aber auch aus dem mütterlichen Blut stammen, wobei es Hinweise gab, dass sie bereits vom Fetus stammen könnten [86, 161]. Allerdings ist bislang fraglich, ob diese Beobachtung im Zusammenhang mit einer stattgefundenen Allergenexposition und kindlichen Sensibilisierung steht [153, 160]. Pränataler Kontakt zu saisonalen Allergenen (z.B. Birke) und Nahrungsmittelallergenen könnte zu einer Sensibilisierung beitragen, die pränatale Exposition zu saisonunabhängigen Allergenen (z.B. Katze, Hausstaubmilben) hingegen nicht.

Stalltierkontakt der Mutter während der Schwangerschaft war statistisch signifikant assoziiert mit einer erhöhten TLR2-, TLR4- und CD14-Genexpression sowie mit niedrigeren IgE-Antikörpern gegen saisonale Allergene im Nabelschnurblut und senkte das Risiko für allergische Sensibilisierung. Zudem wurde eine Dosis-Wirkungsbeziehung beobachtet [72, 86]. Pfefferle et. al zeigten ebenfalls eine Auswirkung von mütterlichem Bauerhofkontakt und Bauernhofaktivitäten auf die Zytokinaktivität (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) im Blut des Neugeborenen [162].

Die allergische Sensibilisierung an sich findet vermutlich postnatal statt [160]. In Geburtskohortenstudien war ein erhöhter IgE Spiegel nach sechs [160] bzw. nach neun Monaten [163] ein Risikofaktor für eine spätere allergische Sensibilisierung bzw. für Asthma bronchiale [50]. In einer kanadischen Geburtskohortenstudie war Atopie im Alter von 12 Monaten der stärkste Prädiktor für Asthma bronchiale im Alter von 7 Jahren [85]. Eine Studie von Kusel et al., die eine Kohorte von Kindern mit hohem Atopierisiko von Geburt an bis zum fünften Lebensjahr verfolgte, zeigte, dass akute Infekte der unteren Atemwege im ersten Lebensjahr statistisch signifikant mit einer erhöhten Asthmaprävalenz im fünften Lebensjahr assoziiert waren, wenn gleichzeitig eine frühe Sensibilisierung stattgefunden hatte („two hit“-Modell) [111]. In diesen Geburtskohortenstudien zeigte sich die besondere Bedeutung einer frühen Sensibilisierung für die spätere Entwicklung von Asthma bronchiale. Allerdings könnte eine allergische Sensibilisierung in der frühen Kindheit manchmal nur vorübergehend sein und führte nicht zwangsläufig zu einer späteren allergischen Erkrankung [164].

Nach der Geburt wird die TH-2-Polarisierung des fetalen Immunsystems nach und nach durch die TH-1-Zellreaktivität übernommen [88]. Eine langsame Entwicklung der TH-1-Zellreaktivität könnte dabei die Entwicklung allergischer Erkrankungen fördern. Studien zeigten bei atopischen und asthmatischen Kindern eine geringere Ausprägung der TH-1-Reaktivität als bei gleichaltrigen, nicht atopischen Kindern [122, 159, 165]. Lymphozyten von Asthmatikern sezernieren erhöhte Mengen der TH-2-Zytokine IL-4 und IL-5 und verringerte Mengen der TH-1-Zytokine IFN  $\gamma$  und TNF  $\alpha$  frei [74, 166]. Kinder, bei denen im Alter von zwei Jahren eine atopische Erkrankung diagnostiziert wurde, hatten im Nabelschnurblut eine niedrigere Konzentration der an Allergien beteiligten TH-2-Zytokine als nicht-atopischen Kinder. Nach der Geburt wurde ein Anstieg dieser Werte bis zum 2. Lebensjahr beobachtet. Nicht-atopische Kinder hingegen hatten bei der Geburt vergleichsweise höhere TH-2 Zytokin Werte, die dann bis zum 2. Lebensjahr auf ein im Vergleich zu den Atopikern niedrigeres Niveau absanken [159, 167]. Es wird in diesem Kontext diskutiert, ob eine verringerte Exposition zu Mikroorganismen und Infektionen zu verzögerter TH-1-Prägung bei der Entwicklung des Immunsystems führt und damit die Entstehung TH-2-Zell-assoziiierter Erkrankungen wie Asthma bronchiale und Allergien begünstigt [74, 87, 122, 159].

Eine geringe mikrobielle Exposition von Neugeborenen könnte demnach die Persistenz eines TH2-dominierten Immunsystems begünstigen und die Entstehung atopischer Erkrankungen fördern [66, 168].

Darüber hinaus zeigten Kinder von Bauernhöfen eine signifikant höhere Expression der Endotoxin/Lipopolysaccharid-Rezeptor-Gene CD14, TLR2 und TLR4 (Toll-like-Rezeptor) als Kinder ohne Bauernhofkontakt [71, 72]. Dabei wurde auch eine Dosis-Wirkungsbeziehung festgestellt [72] und die Zytokinkonzentrationen im Blut der Kinder wurde ebenso von mütterlichem Bauernhofkontakt während der Schwangerschaft beeinflusst [72, 162].

### ***T-reg- Zellen, TH17- Zellen***

Neuere Studien diskutieren die Bedeutung so genannter T-regulierender Zellen (T-reg-Zellen) für die Entwicklung des Immunsystems und für die Entstehung von allergischen Erkrankungen und Asthma bronchiale. Die T-reg-Zellen (CD5+, CD25+, IL-10, Foxp3) entwickeln sich im Thymus bzw. aus naiven T-Zellen im peripheren Blutkreislauf [3, 152]. Sie gewährleisten, dass es zu keiner überschießenden TH-1- oder TH-2-Zellreaktivität kommt und beugen damit bei der Entwicklung des Immunsystems der Entstehung einer Immunantwort gegenüber Autoantigenen und harmlosen Umweltantigenen, einschließlich Allergenen vor. Zudem gewährleisten sie, dass Entzündungsreaktionen unter Kontrolle gehalten werden und nicht zu einem Gewebeschaden führen [3, 122, 152]. T-reg-Zellen produzieren unter anderem die inhibierenden Zytokine IL-10 und TGF- $\beta$ . Studien belegten die Bedeutung der T-reg-Zellen für allergische Erkrankungen. So wurde ein inverser Zusammenhang zwischen dem IL-10-Level und der Schwere allergischer Erkrankungen und Asthma bronchiale beobachtet [3]. Der Erfolg der Behandlung von Allergien mit allergiespezifischer Immuntherapie schien von der Induktion der T-reg-Zellen abhängig zu sein [169]. Außerdem zeigte sich, dass Bauernhofkontakt während der Schwangerschaft mit einer erhöhten T-reg-Zell-Reaktivität und Foxp3-Aktivität im Nabelschnurblut einherging und gleichzeitig das Allergierisiko des Kindes senkte [169].

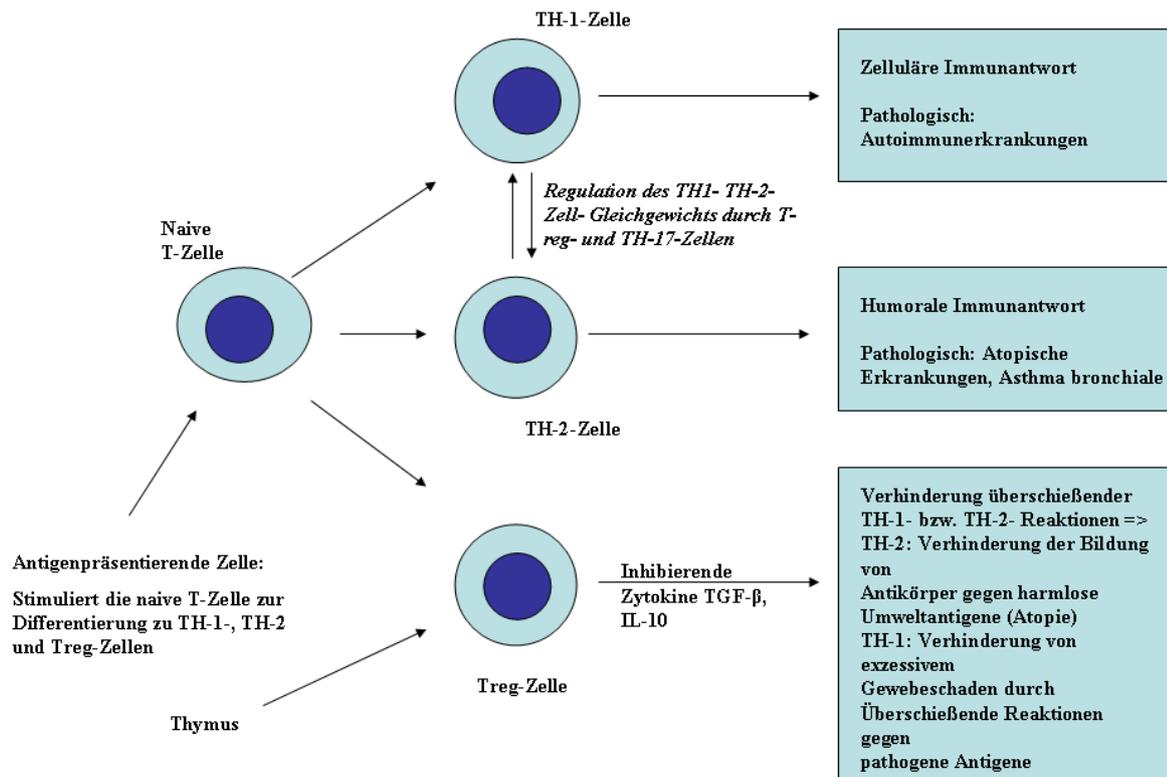
Die Funktion der T-reg-Zellen als regulierende Zellen in der Entwicklung des Immunsystems könnte erklären, warum gleichzeitig zum weltweiten Anstieg von TH-2-assoziierten Erkrankungen (Atopie, Asthma) auch die Prävalenz TH-1-assoziiierter Erkrankungen, wie etwa chronisch entzündliche Darmerkrankungen (IBD), Diabetes-Typ I (DM1) oder Rheuma, anstieg [122]. Zumindest für die IBD scheint die Hygienehypothese zutreffend zu sein, so senkte etwa Stalltierkontakt im ersten Lebensjahr das Erkrankungsrisiko für Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa [170]. Für DM1 und juvenile idiopathische Arthritis hingegen scheint sie jedoch keine Gültigkeit zu besitzen [171, 172].

Eine weitere Zellpopulation, die vermutlich an der Entstehung atopischer Erkrankungen beteiligt ist, sind die IL17 produzierenden TH-17-Zellen [69]. Sie stehen in Beziehung mit der TH-1/TH-2-Zytokinsekretion und könnten zusammen mit den T-reg-Zellen an der frühkindlichen Immunregulierung und an der Reifung des Immunsystems beteiligt sein. Die genaue Rolle der TH-17-Zellen bei der Entwicklung des Immunsystems ist allerdings noch nicht bekannt [76, 152, 169, 173].

In Abbildung 6 ist die T-Zell-Differenzierung schematisch dargestellt.

### ***Entwicklung der kindlichen Lunge***

Die frühkindliche Phase ist nicht nur bei der Ausprägung des Immunsystems von besonderer Bedeutung, sondern auch bei der Entwicklung der kindlichen Lungen. Bereits ab etwa der 4. Schwangerschaftswoche (SSW) beginnt die Entwicklung der Lunge und ab der 40. SSW ist die Entwicklung weitestgehend abgeschlossen. Bei Geburt sind dann bereits etwa 15% der Alveolen ausgebildet. In den ersten Lebensjahren werden die verbleibenden Alveolareinheiten ausgebildet und das Wachstum der Lunge (Alveolisierung) ist maximal [174, 175]. In diesem Abschnitt und vor allem im ersten Lebensjahr führen virale Infekte sowie atopische Entzündungsprozesse zu Wachstumsstörungen, Remodelling und Störung der Gewebedifferenzierung [17, 111]. Dies hat Veränderungen der Lungenfunktion zur Folge, die im weiteren Verlauf mit Asthma bronchiale einhergehen können [17, 175].



**Abbildung 6** Schema zur T-Zell-Differenzierung und zu den Funktionen der an der Entwicklung des Immunsystems und atopischer Erkrankungen ein wichtige Rolle spielenden Treg-, TH-1-, TH-2- und TH-17- Zellen [3, 122, 169]

## 1.4 Endotoxin

Endotoxine bestehen hauptsächlich aus Lipopolysaccharide und sind Bestandteil der äußeren Membran gram-negativer Bakterien. Endotoxinkonzentrationen in Staubproben können als Marker für mikrobielle Exposition verwendet werden. Erhöhte Konzentrationen werden beispielsweise in der Stallwirtschaft (Rinder, Schweine), bei der Getreideproduktion, bei Stalltierkontakt und Haustierbesitz sowie in sogenannten „Sick buildings“ gefunden [53, 74, 176].

Der Effekt von Endotoxinexposition auf Asthma bronchiale wurde vielfach untersucht. Eine hohe Endotoxinexposition im ersten Lebensjahr war in europäischen Studien invers mit einer späteren Erkrankung an allergischem Asthma bronchiale assoziiert [87, 177]. So könnte etwa eine erhöhte Endotoxinexposition in der frühen Kindheit – einer entscheidenden Phase in der Entwicklung des Immunsystems – bzw. eine Langzeitexposition gegenüber erhöhten Endotoxinlevels durch verstärkte TH1-Immunreaktionen vor allergischen Erkrankungen und Asthma bronchiale schützen. Die verstärkte TH1-Stimulation verringert das Risiko einer Verschiebung des TH1-TH2-Gleichgewichts hinsichtlich der TH2-Antworten. Bei Langzeitexposition wurde eine Hyporeaktivität gegenüber Endotoxine mit einer Abschwächung der TH1-bedingten neutrophilen Atemwegsentzündung festgestellt [74]. Im Mausmodell zeigten Mäuse, die zuvor einer geringer Endotoxindosis exponiert waren bei Antigenkontakt vermehrt eine TH2-Immunreaktion, während bei vorrangegangener Exposition gegenüber einer hohen Endotoxindosis eine TH1-Reaktion beobachtet wurde [178].

Die Inhalation von Endotoxin gewährleistet also nicht nur Schutz vor Asthma bronchiale, sondern verstärkt durch Triggerung einer neutrophilen Atemwegsentzündung eine bestehende Atemwegsentzündung und geht dadurch mit vermehrten Atemwegssymptomen und Exazerbationen von Asthma bronchiale einher. LPS triggert eine TH1-Immunantwort mit einer erhöhten Produktion von TH1-Zytokinen (IL12, IL8, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) [53, 69, 74]. In diesem Zusammenhang wurde Endotoxin als Risikofaktor für giemende Atemwegssymptome, Atemwegshyperreagibilität, Atemwegsobstruktion und nicht-atopisches Asthma bronchiale beschrieben [53, 74, 168].

Der schützende Effekt von Endotoxin wurde vor allem für atopische Erkrankungen beobachtet, während eine erhöhte Exposition in den meisten Studien ein Risikofaktor für nicht-atopisches Asthma bronchiale war [74, 179]. Der Unterschied des Resultats der Endotoxinexposition könnte vom Timing sowie der Dauer der Exposition und durch verschiedene Gen-Umweltinteraktionen beeinflusst werden [53, 69, 74]. Beispielsweise wurden Zusammenhänge zwischen CD14-Genotyp, Endotoxinlevel und dem Asthmarisiko beobachtet [74].

## **1.5 Besondere Situation Chiles**

### **1.5.1 Chile im epidemiologischen Wandel**

Chile befand sich im epidemiologischen Wandel von einem Schwellenland zu einer Industrienation. Seit dem Ende der Pinochet Diktatur 1989 ist die Wirtschaft kontinuierlich gewachsen. Auch der Human Development Index (HDI) von Chile stieg seitdem kontinuierlich an. Der HDI wird von den Vereinten Nationen veröffentlicht und dient der Ermittlung des Entwicklungsstandes eines Landes. Dabei fließen Werte wie Ernährung, Gesundheit, Bildung, Freizeit sowie Möglichkeiten der Mitbestimmung der Menschen mit ein. Im Jahr 2009 wurde Chile an insgesamt 48. Stelle als „hoch entwickeltes“ Land eingestuft und gilt damit als das am höchsten entwickelte Land Lateinamerikas. Deutschland wurde im Vergleich dazu an 22. Stelle geführt und wurde als „sehr hoch entwickelt“ eingestuft. Der Anteil der chilenischen Bevölkerung, der unter der Armutsgrenze lebt, sank von 39% im Jahr 1990 auf 21% im Jahr 2000 [15, 180] und 14% im Jahr 2006 [181]. Die Lebenserwartung in Chile liegt bei 78 Jahren, die Alphabetisierungsrate bei 97%, das Bruttoinlandsprodukt bei 8350 Dollar/Kopf und 98 % der städtischen Bevölkerung Chiles hatten Zugang zu sauberem Wasser [182].

Gleichzeitig zum wirtschaftlichen Wandel befindet sich Chile im epidemiologischen Wandel von einem Land mit hoher Prävalenz an Infektionskrankheiten zu einem mit ansteigender Prävalenz von nicht infektiösen Krankheiten wie Asthma bronchiale, Allergien und Autoimmunerkrankungen [19]. Durch Impfprogramme konnte die Prävalenz übertragbarer Infektionserkrankungen seit Anfang der 1990er Jahre deutlich gesenkt werden. 2007 waren fast 100% der einjährigen Kinder gegen Tuberkulose, Diphtherie, Pertussis, Tetanus, Masern und Hepatitis B geimpft [182]. Die Prävalenz von Masern und Typhus verringerte sich zu Beginn der 1990er auf fast null, die von Tuberkulose halbierte sich von 40 Fällen pro 100.000 Einwohner in den 1980er Jahren auf 20/100.000 zu Beginn des 21. Jahrhunderts [183].

Außerdem hat zunehmend ein „westlicher“ Lebensstil Einzug gehalten, mit einer deutlichen Verbesserung des Hygienestandards, Versorgung mit Trinkwasser und Abwasserregulierung sowie Elektrizität in fast allen Haushalten. Allerdings ging dies auch mit einem *vermehrten* Konsum von Fastfood und der Abnahme der Bewegung einher. Die Inzidenz von Übergewicht bei 6-jährigen Kindern ist höher denn je zuvor. Während 1987 nur 5% der 6-jährigen stark übergewichtig waren, waren im Jahr 2000 bereits ca. 20% betroffen. Ab dem Jahr 2000 stabilisierten sich die Werte auf konstant hohem Niveau und es gelten heute etwa 35% der Kinder als übergewichtig oder stark übergewichtig. Damit sind die Werte Chiles innerhalb Lateinamerikas die höchsten und sind mit der Adipositasepidemie in den Vereinigten Staaten und Kanada vergleichbar [184]. Der Konsum von Fastfood und Softdrinks hat zugenommen und ca. 50% Prozent der Kinder verbringen mehr als drei Stunden pro Tag vor dem Fernseher [185].

Zu den Ursachen des Anstiegs der Prävalenz von Asthma bronchiale wurden bislang nur wenige Untersuchungen durchgeführt, die meisten basieren auf Fragebogenangaben bzw. der Untersuchung ausschließlich von Fällen [186]. Eine Ausnahme bildet die Studie an Erwachsenen von Vargas et al., die nach dem Protokoll des European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) in Limache, Chile, durchgeführt wurde und keinen konsistenten Zusammenhang zwischen Umweltexpositionen und atopischen Erkrankungen nachweisen konnte [25]. Allerdings fehlen bislang Studien an Kindern mit objektiver Abschätzung von Exposition und Erkrankungen und Studien, die neben Fällen auch Kontrollen mit einschlossen.



### **1.5.3 Das chilenische Gesundheitssystem**

Die staatlichen Ausgaben für Gesundheit betragen 2005 in Deutschland 11% des Bruttosozialproduktes, in Chile dagegen nur 5% [190]. Das chilenische Krankenversicherungssystem unterscheidet die staatliche Fondo Nacional de Salud (FONASA) von privaten Versicherern, die unter den so genannten Instituciones de Salud Previsional (ISAPRE) zusammengefasst werden. 2008 waren 73% der Bevölkerung staatlich bei FONASA versichert, 17% hatten privaten Krankenversicherungsschutz mit ISAPRE und 11% waren nicht krankenversichert [180, 191].

Für FONASA müssen von den Versicherten in der Regel 7% des monatlichen Verdienstes gezahlt werden und je nach Einkommen und weiteren Kriterien werden die Versicherten in die unterschiedlichen Leistungsgruppen A, B, C, D eingestuft, die sich durch zu leistende Zusatzzahlungen bei bestimmten Behandlungen unterscheiden. Indigene Bevölkerungsgruppen, Versicherte ohne Einkommen, Behinderte und Rentner zahlen keine Beiträge und erhalten FONASA A. Bei einem monatlichem Einkommen unterhalb des gesetzlichen Mindestlohnes (172.000 chilenische Pesos, etwa 230 Euro) erhält man FONASA Gruppe B, bei einem Einkommen bis 330 Euro FONASA C, bei mehr als 330 Euro FONASA D. In der XIV. Region, der Untersuchungsregion sind 80% der Bevölkerung bei FONASA versichert, 34% erhalten FONASA Gruppe A, 24% Gruppe B, 12% Gruppe C und 10% Gruppe D [192, 193].

Bei den gesetzlich Versicherten werden die Kosten für die Grundbehandlung und für viele Medikamente (unter anderem inhalative Glukokortikoide und  $\beta$ -Sympathomimetika) komplett von der Versicherung übernommen [194]. Erfolgt eine Überweisung an einen Spezialisten, müssen je nach FONASA Gruppe Zuzahlungen geleistet werden [194]. FONASA Gruppe A und Gruppe B müssen keine Zuzahlungen leisten, Versicherte der Gruppen C und D müssen 10 bzw. 20 Prozent der Behandlung selbst finanzieren. Spezialsprechstunden werden in Valdivia in den Polikliniken des Hospital Regional der Universität durchgeführt. Alternativ können Versicherte der FONASA Gruppen B bis D gegen Extrazahlungen sog. „Bonos“ erwerben, die ihnen eine Behandlung in Einrichtungen des Privatsektors, die mit FONASA zusammenarbeiten, ermöglichen. Mit „PRAIS“ und „Subsidio Único familiar“ gibt es zudem weitere Unterstützungsprogramme für sozial Benachteiligte [191, 195].

In Chile gibt es sehr große Unterschiede bei der Versorgung von Privatpatienten und gesetzlich versicherten Patienten. So stehen Privatpatienten Privatkliniken und Privatarztpraxen zur Verfügung. Patienten mit der staatlichen FONASA werden ambulant in so genannten „Consultorios“ (vergleichbar mit Polikliniken) oder auf dem Land in so genannten „Postas“, in denen meist nur eine Krankenschwester und ein Medizinstudent im praktischen Jahr vor Ort ist, versorgt. Für die stationäre Versorgung stehen öffentliche Krankenhäuser zur Verfügung. Öffentliche und private Einrichtungen unterscheiden sich beispielsweise gravierend im Hinblick auf die Wartezeiten und die Verfügbarkeit bestimmter Untersuchungen und Behandlungen oder bei der Arztwahl [194, 196]. Auch die Qualität der Versorgung ist unterschiedlich. So arbeiten von insgesamt 18.000 in Chile beschäftigten Krankenschwestern nur 8.000 im öffentlichen Sektor [180]. Viele Ärzte sind in beiden Gesundheitssystemen tätig.

## **2. Zielsetzung**

Ziel dieser Studie war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen Umweltexpositionen im ersten Lebensjahr und Asthma bronchiale im Kindesalter in der Región de los Ríos in Chile zu untersuchen. Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen Endotoxingehalt im Hausstaub mit Asthma bronchiale untersucht

Die Studie wurde im Fall-Kontroll-Design an 188 asthmatischen Kindern und 294 Kontrollkindern aus pädiatrischen Sprechstunden verschiedener Fachrichtungen im Alter von 6-15 Jahren in Valdivia, Chile durchgeführt. Mittels Fragebogen wurden das Wohnumfeld, Infektionskrankheiten, Art des verwendeten Heizmaterials, Tierkontakt, Kindertagesstättenbesuch, Passivrauchexposition, Art der Heizung, Schimmel in den Wohnräumen, ältere Geschwister sowie das Stillverhalten als mögliche relevante Umweltfaktoren im ersten Lebensjahr im Interview erhoben. Zusätzlich wurde das Vorliegen einer allergischen Sensibilisierung mittels Pricktest und Gesamt-IgE erfasst. Als Marker der Hygiene im häuslichen Umfeld wurde eine Staubprobe aus dem Wohnumfeld der Probanden auf den Endotoxingehalt untersucht.

Die Ergebnisse dieser Studie sollen dazu beitragen, den weltweiten Anstieg der Asthmaprävalenz und den Einfluss der oben genannten Umweltfaktoren besser verstehen zu können. Zudem soll ermittelt werden, in wieweit sich die Ergebnisse aus Industrienationen auf das Land Chile übertragen lassen.

## **3. Methoden und Material**

### **3.1 Studiendesign**

VERMEE (Valdivia EncontRando Munich – Estudio Epidemiológico, Valdivia meets Munich – An epidemiologic study) ist ein Projekt der Arbeitsgemeinschaft des Institutes für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der LMU München, das in Kooperation mit der Universität Austral Valdivia, Chile vom 01.10.2008-30.04.2010 durchgeführt wurde. Ziel der Studie war es, zu untersuchen, wie sich ändernde Umwelt- und Lebensbedingungen in Chile auf das Risiko einer Erkrankung an Asthma bronchiale bzw. an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auswirken. Hierfür wurden zwei Fall-Kontrollstudien (eine für Asthma bronchiale und eine für entzündliche Darmerkrankungen) durchgeführt. Außerdem wurden genetische Polymorphismen erfasst, die in der chilenischen Population mit Asthma bronchiale und chronischen Darmentzündung assoziiert sind. Die Studie wurde so konzipiert, dass sie mit den Ergebnissen in Deutschland durchgeführter Studien verglichen werden kann.

Die Studie ist von der Ethikkommission des Klinikums der LMU München und der Universität Austral Valdivia geprüft worden und erhielt ein positives Votum.

## 3.2 Untersuchungskollektiv

Die insgesamt 482 Teilnehmer an der Studie – 188 Fälle und 294 Kontrollen – wurden in neun verschiedenen Gesundheitseinrichtungen bzw. Abteilungen rekrutiert. Die einzelnen Einrichtungen und Abteilungen und ihr jeweiliges Einzugsgebiet sind in Tabelle 5 aufgelistet.

Das Hospital Regional de Valdivia ist die Universitätsklinik der Universidad Austral de Chile, Valdivia. In den Polikliniken des Hospital Regional de Valdivia (Universitätskrankenhaus der Universität Austral von Valdivia) werden Facharztsprechstunden angeboten. Dort werden Patienten aus der ganzen Region de los Rios versorgt, sodass für die Patienten zum Teil große Anfahrtswege von mehreren Stunden entstehen können (Abbildung 7). Der Großteil der Patienten ist bei der staatlichen Krankenversicherung FONASA versichert.

Die sogenannten „Consultorios“ sind vergleichbar mit Polikliniken oder Gemeinschaftspraxen. Dort wird die ambulante medizinische Grundversorgung für Patienten mit FONASA geleistet. Dort stehen je nach Größe des „Consultorios“ Allgemeinärzte, Pädiater, Gynäkologen, Zahnärzte, Physiotherapeuten und Psychologen zur Verfügung. Im Consultorio Externo werden Patienten aus verschiedenen Stadtteilen Valdivias versorgt.

Die häufigsten Anlässe des Arztbesuches waren grippale Infekte (20%), orthopädische (13%), chirurgische (13%) und gastrointestinale Erkrankungen (10%).

**Tabelle 5 Rekrutierungsorte der Studienteilnehmer**

Klinik	Abteilung	Einzugsgebiet
Hospital Regional de Valdivia N=203 (42,1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumologische Ambulanz</li> <li>• Chirurgische Ambulanz der Kinderklinik*</li> <li>• Ambulanz für Kindertraumatologie*</li> <li>• Zahnmedizin*</li> <li>• Ambulanz für Neurologie*</li> <li>• Ambulanz für Nephrologie*</li> </ul>	Valdivia, San José, Rio Bueno, Panguipulli, Pichiropulli, Paillaco, Niebla, Máfil, Lanco, La Unión, Futrono, Andere
Consultorio Externo Avenida Francia, Valdivia N=279 (57,9%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ambulanz der Pädiatrie</li> <li>• Ambulanz der Pädiatrie und Jugendmedizin der Universidad Austral de Valdivia</li> <li>• Zahnmedizin</li> </ul>	Valdivia, Niebla

\* nur Kontrollen

### 3.2.1 Fälle

Die Fallpopulation umfasste Kinder zwischen 6 und 15 Jahren aus der Region Los Rios, die an Asthma bronchiale erkrankt waren und zur Behandlung im „Policlínico Respiratorio“ (Pneumologische Ambulanz) des Hospital Regional, Valdivia bzw. im „Consultorio Externo“ in Valdivia waren. In der pneumologischen Ambulanz werden Sprechstunden bei Fachärzten für Kinderpneumologie angeboten, des Weiteren werden Lungenfunktionsprüfungen und Pricktests durchgeführt.

Für die Teilnahme an der Studie wurde die gesicherte Diagnose des behandelnden Arztes vorausgesetzt, was durch die Einsicht der Krankenakte des Kindes durch die Mitarbeiter der Studie sowie dem Autor dieser Arbeit überprüft wurde (Arztdiagnose Asthma, falls vorhanden Ergebnis der Lungenfunktionsprüfung). Wie in Kapitel 1.2.7 beschrieben, wird die Diagnose Asthma bronchiale in Valdivia vor allem durch eine gründliche Anamnese und körperliche Untersuchung des Arztes gestellt. Die Lungenfunktionsprüfung dient der Bestätigung der Diagnose [26, 43]. Der Pricktest und die bronchiale Provokation werden hingegen in Valdivia nur selten zur Diagnosestellung angewendet (Tabelle 6).

Die weiteren allgemeinen Voraussetzungen zur Teilnahme an der Studie sind in Tabelle 7 dargestellt. Tabelle 8 zeigt die Teilnahmebereitschaft bei den Fällen und Kontrollen bzw. die Ausfall- und Nichtteilnahmegründe der Fälle.

**Tabelle 6 Asthmadiagnose der Fälle**

	<b>Fälle N=188</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Bronchoobstruktive Krisen</b>	147	78,2
<b>MCH* – Test</b>	9	4,8
<b>MCH* + bronchoobstruktive Krisen</b>	32	17,0
<b>Gesamtzahl Fälle</b>	178	100

\* Metacholintest

**Tabelle 7 Allgemeine Einschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie**

- **Alter 6-15 Jahre** (bis zum Abschluss des 15. Lebensjahres):
- **Wohnsitz in Valdivia bzw. in der Region:** Máfil, San José, Paillaco, Niebla, Los Molinos, Lanco, La Unión, Los Lagos, Rio Bueno (Abbildung 7). Um die Durchführung des Hausbesuches zu gewährleisten, konnten nur Kinder aus diesen Gemeinden an der Studie teilnehmen.
- **Permanenter Wohnsitz in einem der o. g. Orte:** Es konnten nur Kinder eingeschlossen werden, die ihr ganzes Leben im gleichen Ort lebten. Umzüge innerhalb desselben Ortes wurden akzeptiert. Kinder, die von einer Stadt in eine andere oder vom Land in die Stadt und umgekehrt umgezogen waren, konnten nicht teilnehmen. Dies wurde so festgelegt, damit die entnommenen Staubproben das frühkindliche Wohnumfeld möglichst gut wiedergeben.
- **Geboren in Chile**
- **Kinder mit Termin** für eine Untersuchung bzw. Behandlung in einer der oben genannten Gesundheitseinrichtungen (Tabelle 5).
- **Begleitung der Eltern** bzw. einer erziehungsberechtigten Person
- **Kein Umzug von einem „Campamento“** (Armensiedlung ohne Strom und Wasser) in eine „normale“ Wohngegend.
- **Keine schwere geistige Behinderung des Kindes**

Insgesamt wurden im Zeitraum vom 1. November 2008 bis zum 15. Dezember 2009 1173 Probanden (424 Fälle, 749 Kontrollen) kontaktiert. Davon konnten 382 Patienten (32%) aufgrund fehlender Einschlusskriterien nicht teilnehmen. Der häufigste Grund (Fälle 47%, Kontrollen 57%) hierfür waren Wohnortwechsel im Laufe des bisherigen Lebens des Kindes, die nicht innerhalb desselben Ortes stattfanden. Die Teilnahme wurde von 226 (19%) Patienten verweigert, was vor allem bei den Kontrollen (52%, Fälle 40%) am häufigsten durch fehlendes Interesse begründet war. Die Response betrug bei den Fällen 82% (238/291) und bei den Kontrollen 65% (327/500). In die statistische Auswertung wurden 482 Teilnehmer (188 Fälle, 294 Kontrollen) mit komplettem Fragebogen und Pricktest aufgenommen. In der Tabelle 8 sind die Statistik zur Teilnahme sowie die Gründe für die Ausfälle und Verweigerungen dargestellt.

**Tabelle 8 Statistik zur Teilnahme an der Studie**

	<b>Fälle</b>		<b>Kontrollen</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Kontaktierte Patienten N=1173</b>	<b>424</b>	<b>100</b>	<b>749</b>	<b>100</b>
<b>Ausfälle**</b>	<b>133</b>	<b>100</b>	<b>249</b>	<b>100</b>
<b>Grund des Ausfalles</b>				
Umzug Stadt-Land/ Land-Stadt	62	46,6	143	57,4
Keine Begleitung der Eltern, bzw. erziehungsberechtigter Person	19	14,3	33	13,3
Wohnort außerhalb der Region Valdivias	16	12,0	40	16,1
Asthmadiagnose nicht ärztlich bestätigt	29	21,8	NA*	NA*
Geistige/körperliche Behinderung	4	3,0	2	0,8
Kontrollpatienten mit Bericht einer Asthmaerkrankung	NA*	NA*	24	9,6
Andere Gründe	3	2,3	7	2,8
<b>Verfügbare Studienpopulation</b>	<b>291</b>	<b>100</b>	<b>500</b>	<b>100</b>
<b>Teilnehmer ***</b>	<b>188</b>	<b>100</b>	<b>294</b>	<b>100</b>
<b>Verweigerer</b>	<b>53</b>	<b>100</b>	<b>173</b>	<b>100</b>

<b>Gründe für Verweigerung</b>				
Kein Interesse	21	39,6	90	52,0
Keine Zeit	22	41,5	58	33,5
Allgemeine Zweifel	9	17,0	12	6,9
Andere Gründe	1	1,9	13	7,5
<b>Response</b>	<b>238/291</b>	<b>81,8</b>	<b>327/500</b>	<b>65,4</b>

\* NA: nicht verfügbar, \*\* Nichterfüllen der Teilnahme Kriterien, \*\*\* kompletter Fragebogen und Pricktestergebnis

### **3.2.2 Kontrollen**

Die Kontrollpopulation wurde in den in Tabelle 5 genannten Einrichtungen rekrutiert. Es wurden Kinder mit jeglichen Krankheiten eingeschlossen, mit der Voraussetzung, dass sie die in Tabelle 7 genannten allgemeinen Einschlusskriterien erfüllten und keine Asthmatiker waren. Kinder mit schwerwiegenden nephrologischen, hämatologischen oder neurologischen Erkrankungen wurden ausgeschlossen.

Die Teilnahmebereitschaft der Kontrollen sowie die Ausfall- und Verweigerungsgründe sind in der Tabelle 8 dargestellt.

Die Kontrollen wurden den Fällen entsprechend nach Alter, Geschlecht und Wohnort häufigkeitsgematcht.

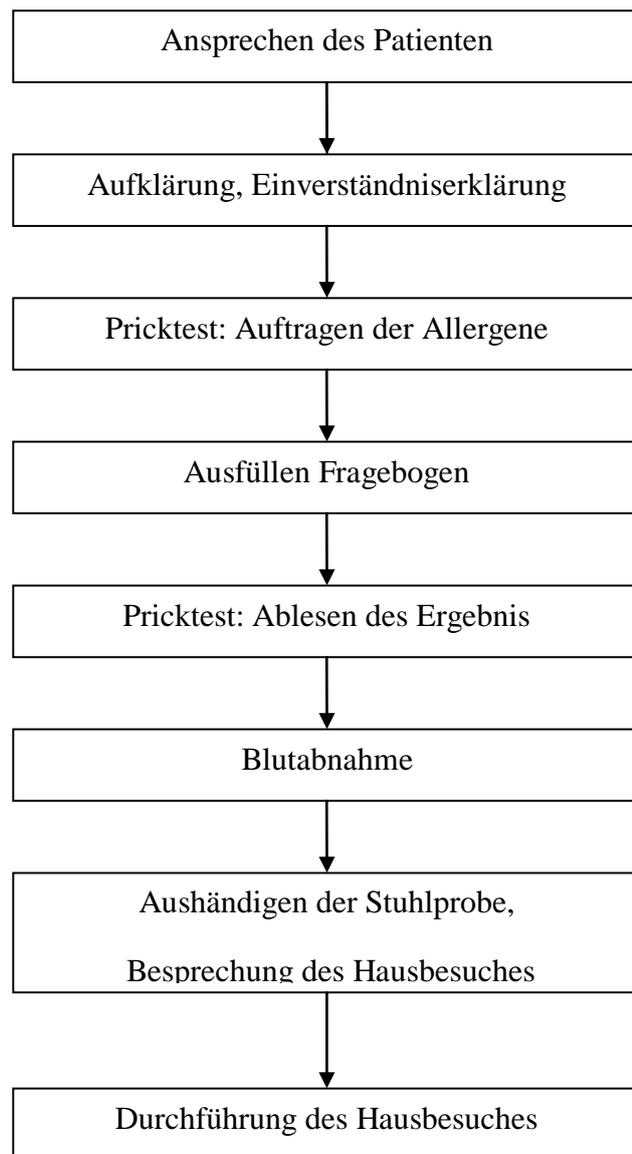
## **3.3 Durchgeführte Untersuchungen**

### **3.3.1 Untersuchungsablauf**

Die Probanden bzw. deren Eltern wurden von den Mitarbeitern der Studie sowie dem Autor dieser Arbeit meist in den Wartezimmern des Consultorio Externo bzw. der Polikliniken angesprochen. Hierzu wurde eine Liste von Patienten mit einem Arzttermin auf mögliche Studienteilnehmer durchgesehen. Ein Teil der Patienten wurde vom behandelnden Arzt auf die Möglichkeit zur Teilnahme an der Studie hingewiesen und kam auf diesem Wege ins Untersuchungszimmer der Studie. Im ersten Gespräch wurden die Inhalte der Studie und die durchgeführten Untersuchungen vorgestellt und abgeklärt, ob das Kind die in 3.2 genannten Einschlusskriterien erfüllte. Bei Interesse an der Teilnahme an der Studie wurde zusammen mit dem Erziehungsberechtigten und dem Kind eine Einverständniserklärung (siehe Anhang) ausgefüllt und unterschrieben. Es wurde auf die Freiwilligkeit der Teilnahme hingewiesen, und sowohl die Erziehungsberechtigten als auch die Kinder konnten für jede der einzelnen Untersuchungen gesondert entscheiden, ob sie teilnehmen wollten.

Des Weiteren beinhaltete die Einverständniserklärung eine Aufklärung über den Datenschutz (siehe Anhang).

Nach Abschluss der Aufklärung wurde mit der Auftragung der Allergene des Pricktests begonnen, anschließend wurde der Fragebogen im Interview erhoben. Die Fragen wurden im computerassistierten Interview vom Untersucher an die Probanden bzw. an die Erziehungsberechtigten gestellt und direkt in eine Access-Datenbank eingetragen. Nach 15 Minuten Wartezeit wurde das Ergebnis des Pricktests abgelesen und mit den Patienten bzw. den Erziehungsberechtigten besprochen. Dann wurde die Blutabnahme zur Bestimmung des Gesamt-IgEs (Serumröhrchen 2 ml), der eosinophilen Granulozyten (EDTA-Röhrchen 4 ml) und zur Durchführung einer genetischen Untersuchung für die Bestimmung von genetischen Polymorphismen in der chilenischen Bevölkerung abgenommen (EDTA-Röhrchen 6 ml). Anschließend wurde ein Röhrchen für die Stuhlprobe ausgehändigt und deren Entnahme erklärt, um die Kinder auf Parasiten- und Wurmerkrankungen untersuchen zu können. Zum Abschluss wurden die Probanden nochmals genau über den Ablauf des Hausbesuches aufgeklärt, der zur Entnahme einer Staubprobe zur Bestimmung des Endotoxingehaltes im Wohnumfeld des Kindes durchgeführt wurde. Die Gesamtdauer der Untersuchung war in etwa 45-60 Minuten pro Patient. Der Hausbesuch diente außerdem dem Einsammeln der Stuhlprobe und dem Aushändigen der Ergebnisse des Pricktests bzw. der Blutuntersuchung. Abbildung 8 zeigt den Untersuchungsablauf, Abbildung 9 das standardisierte Vorgehen bei der Durchführung des Hausbesuches.



**Abbildung 8 Flussdiagramm zum Untersuchungsablauf**

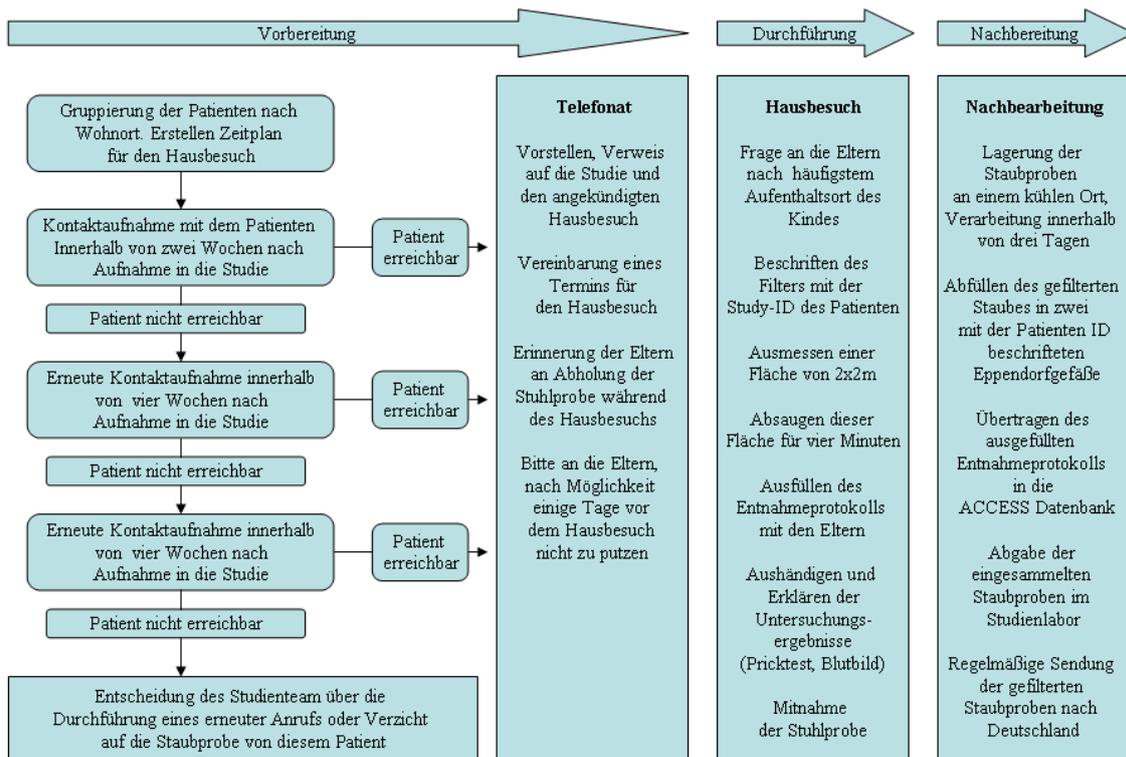


Abbildung 9 Standardisiertes Vorgehen bei der Durchführung des Hausbesuches

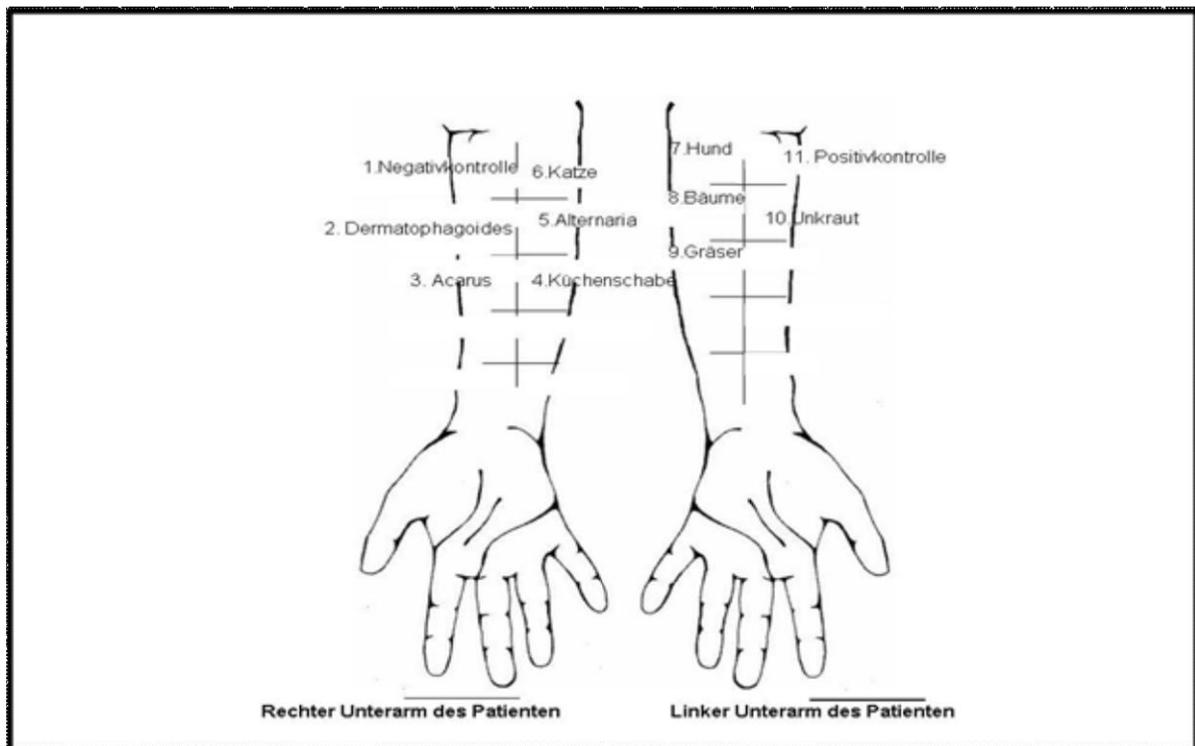
### 3.3.2 Pricktest

Nach standardisiertem Protokoll [28, 197] wurde ein Pricktest zur Bestimmung einer allergischen Sensibilisierung (Sensibilisierung Typ I, assoziiert mit IgE-Antikörper) gegenüber ubiquitär vorkommenden Allergenen durchgeführt (Abbildung 10, 11). Der Pricktest gilt als gleichwertig zur Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper [26, 43, 197]. Atopie wurde als Sensibilisierung für mindestens ein Allergen im Pricktest definiert [197].



**Abbildung 10 Durchführung des Pricktests**

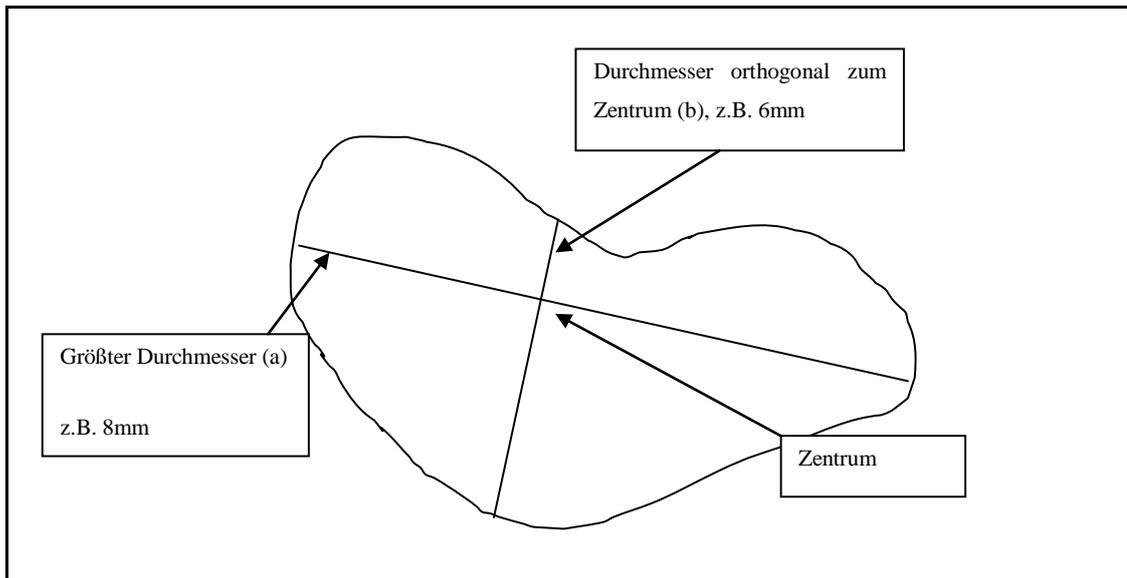
Die in Abbildung 11 genannten Allergene (ALK Laboratories) wurden von den Mitarbeitern der Studie sowie dem Autor dieser Arbeit in Tropfen auf die volare Seite des Unterarms aufgetragen und anschließend mit einer Lanzette (ALK) leicht angestochen, so dass die jeweiligen Substanzen in die Haut eindringen konnten. Als Positivkontrolle wurde Histamin (10 mg/ml) verwendet. Es wurde je eine ALK Lanzette pro Unterarm verwendet, vor dem Stechen wurde die Lanzette jeweils mit einem Stück Watte gesäubert. Nach einer Minute wurden die aufgetragenen Allergene mit einem sauberen Wattestück abgewischt. Nach 15 Minuten wurde das Ergebnis gemäß ISAAC-Protokoll [197] ausgewertet. Die Quaddeln wurden mit Kugelschreiber umkreist und mit transparentem Klebestreifen wurde ein Abdruck zu Papier gebracht.



**Abbildung 11 Pricktest**

Anschließend wurden die Abdrücke der Quaddel auf dem Papier nach standardisiertem Vorgehen vermessen (Abbildung 12) und das Ergebnis in die ACCESS-Datenbank eingetragen (Doppeleintragung zur Fehlervermeidung). Dabei wurde der größte Durchmesser der Quaddel ermittelt und als erster Wert ausgemessen, als zweiter Wert wurde der orthogonale zentrale Durchmesser verwendet. Aus diesen beiden Werten wurde der Mittelwert gebildet. Zeigte auch die Negativkontrolle eine Reaktion ( $\leq 3\text{mm}$ ), wurde bei der Auswertung dem Mittelwert des getesteten Allergens der Mittelwert der Negativkontrolle abgezogen (Tabelle 9).

Vor der Durchführung des Pricktests wurde die Einnahme von antiallergischen Medikamenten (z.B. Chlorfenamin, Loratadin) anamnestisch ausgeschlossen. Gegebenenfalls wurden die Medikamente abgesetzt und es wurde ein Termin zur Durchführung des Pricktests vereinbart. Die Untersucher wurden gemäß ISAAC II Manual in der Durchführung des Pricktests geschult [197]. Um Fehler bei der Eingabe der Ergebnisse in die Access-Datenbank zu vermeiden, wurden die Resultate doppelt eingegeben.



**Abbildung 12 Ausmessen der Quaddel beim Pricktest: Ergebnis (a/b), z.B. (8mm/6mm), Mittelwert 7mm**

**Tabelle 9 Auswertung des Pricktests**

Reaktion im Pricktest	Bewertung
Mittelwert der Positivkontrolle $\geq 3\text{mm}$ Mittelwert der Negativkontrolle $\leq 3\text{mm}$	Pricktest valide
Mittelwert eines Allergens mindestens 3mm größer als der Mittelwert der Negativkontrolle	Sensibilisierung für das Allergen

### **3.3.3 Blutprobe**

Bei Zustimmung des Probanden und des Erziehungsberechtigten wurde unter Beachtung der gängigen Hygienevorschriften von den Mitarbeitern der Studie sowie dem Autor dieser Arbeit eine venöse Blutabnahme durchgeführt. Zur Bestimmung des Gesamt-IgE-Wertes wurde ein EDTA-Röhrchen (4ml) abgenommen. Im Labor der medizinischen Fakultät der Universität Austral, Valdivia wurde nach einem standardisierten Protokoll das Gesamt-IgE bestimmt. Dabei wurde ein EIA-Sandwich-ELISA (Human Total IgE ELISA) der Firma Human GmbH verwendet.

Erhöhtes Gesamt-IgE im Serum ist eng verknüpft mit Atopie, Asthma bronchiale und bronchialer Hyperreaktivität bei Kindern in westlichen Ländern. Zusammen mit dem Pricktest diente das Gesamt-IgE der Bestimmung des Asthmaphänotyps und des Atopiestatus. Allerdings finden sich erhöhte Gesamt-IgE-Werte auch bei parasitären Infektionen [197].

### **3.3.4 Staubprobe**

Im Rahmen des Hausbesuches wurde von den Mitarbeitern der Studie gemäß einem standardisierten Protokoll eine Staubprobe entnommen (Siehe Abbildung 9). Mit einem handelsüblichen Staubsauger (Thomas Hoover TH-1850), der mit einem ALK Filter (ALK Allergologisk Laboratorium, Kopenhagen, Dänemark) versehen war, wurde für vier Minuten eine glatte Oberfläche (z.B. Fußboden) und/oder auf einem Teppich/Sofa gesaugt. Die Staubprobe wurde anschließend gesiebt und unter Raumtemperatur trocken gelagert, bis sie zur Analyse nach Deutschland gebracht wurde. Im Labor Instituts für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin des Universitätskrankenhauses der LMU München wurde die Probe auf Endotoxine untersucht/ der Endotoxingehalt der Probe mit der Limulus lysate assay Methode (kinetic-QCL, BioWhittaker Inc., Walkersville, MD, USA) bestimmt [198].

### 3.4 Fragebogen

Der Fragebogen enthielt insgesamt 66 Fragen aus den bereits validierten Fragebogeninstrumenten der ISAAC- (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) [199], der CAT- [170], der ALEX- (Allergies and Endotoxin-Study) [87], der Parsival- [200] und der Kiggs-Capi-Studie des Robert Koch Instituts [12]. Dies ermöglicht die Vergleichbarkeit der in Chile gewonnenen Ergebnisse mit denen von Studien aus Deutschland. Die meisten Fragebogenelemente existierten bereits validiert in der spanischen Übersetzung [201]. Die weiteren Fragen wurden nach einem standardisiertem Protokoll mit Rückübersetzung ins Spanische übersetzt und in einer Pilotstudie getestet.

Neben allgemeinen Fragen (Gewicht, Geschlecht, usw.) wurden auch Fragen zu potentiellen Risikofaktoren für Asthma bronchiale gestellt. Um den besonderen Einfluss des ersten Lebensjahres auf die Entwicklung von Asthma bronchiale zu untersuchen, wurden speziell Fragen zu Gegebenheiten des ersten Lebensjahres gestellt: Wohnumfeld, Infektionskrankheiten, Tierkontakt, Kindergartenbesuch, ETS, Art der Heizung, Schimmel in den Wohnräumen, ältere Geschwister, Trinken von Bauernhofmilch sowie Stillverhalten.

In Tabelle 10 sind die Fragebogenelemente aufgeführt. Der verwendete Fragebogen findet sich im Anhang.

Die Dauer des Interviews betrug zwischen zehn und 20 Minuten. Die Antworten wurden vom Untersucher direkt in eine passwortgeschützte Access Datenbank eingetragen.

**Tabelle 10 Auflistung der in dieser Arbeit ausgewerteten Fragebogenelemente. In Klammern steht die Nummer der Frage im Fragebogen (siehe Anhang)**

Allgemeines	Geschlecht (1), Geburtstag (2), Geburtsgewicht (5), Geburtsland (6), ältere/jüngere Geschwister (21,22), Wohnumfeld ländlich/ städtisch (40), aktuelle Größe/Gewicht, Abstammung Mapuche (65)
Gesundheit des Kindes, Asthmaphänotyp	Erkrankung an Asthma bronchiale (15), ärztliche Diagnose eines Asthma bronchiale (16), allergischer Rhinitis (17,18,19), allergisches Ekzem (20)
Familienanamnese	Mütterliches/väterliches Asthma bronchiale, allergische Rinitis, Dermatitis (23,24)
Hygienemarker	Infektionskrankheiten (Pneumonien, Masern/ Mumps, Windpocken, Keuchhusten) (25-32), Impfungen (33-37), Kindergrippenaufenthalt im ersten Lebensjahr (45-46), Passivrauchexposition in der Schwangerschaft, im ersten Lebensjahr (47-49), Brennstoff für Kochen und Beheizen des Hauses im ersten Lebensjahr (51, 55), Schimmelbefall im Wohnbereich im ersten Lebensjahr (57)
Ernährung	Stilldauer gesamt, Stilldauer ohne Zufütterung (58-60), Konsum von Kuhmilch direkt vom Bauernhof bzw. Milchpulver (61)
Tierkontakt	Regelmäßiger Kontakt zu Nutz- und Haustieren im ersten Lebensjahr (43)
Sozioökonomischer Status	Schulbildung und Beruf der Eltern, Besuch des Kindes einer öffentlichen oder privaten Schule (63,64), Wohnort, Krankenversicherung
Fragebogenelemente, die in dieser Arbeit nicht ausgewertet wurden	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (8,9), Giemen und Brummen generell (10), Giemen und Brummen in den letzten 12 Monaten generell, ohne gleichzeitige Erkältung, bei körperlicher Anstrengung (11-13), nächtliches Erwachen mit Atemnot (14), allergisches Ekzem innerhalb der letzten 12 Monate (21), chronisch entzündliche Darmerkrankungen der Eltern (23,24), Infektionskrankheiten (TBC, Meningitis, Darmparasiten, Würmer) (25,31,32), Regelmäßiger Kontakt zu Nutz- und Haustieren vom ersten Lebensjahr bis aktuell (43), Kindergarten (45-46), Passivrauchexposition aktuell (47-49), Brennstoff für Kochen und Beheizen des Hauses aktuell (50,54), Schimmel im Wohnbereich aktuell (56), aktuelle Ernährungsgewohnheiten (62), Hauttyp, Flohbisse

### 3.5 Statistische Auswertungen

Voraussetzung für die Aufnahme in die statistische Auswertung war neben dem Erfüllen aller in Kapitel 3.2 aufgeführten Einschlusskriterien das Vorliegen eines vollständigen Fragebogens und des vollständigen Pricktestergebnisses.

Ziel der Auswertung war es, den Zusammenhang zwischen der Umweltexposition im ersten Lebensjahr und Asthma bronchiale zu untersuchen. Hierbei wurden potentielle Confounder berücksichtigt. In Sensitivitätsanalysen wurde überprüft, ob dieser Zusammenhang für atopisches Asthma relevant ist.

Um die bivariaten Verteilungen von kategorialen Risikofaktoren und Zielgrößen darzustellen, wurden Kreuztabellen verwendet. Zum bivariaten Gruppenvergleich wurden Chi<sup>2</sup>-Tests eingesetzt. Es wurden logistische Regressionsmodelle entwickelt, um den Zusammenhang zwischen der Exposition im ersten Lebensjahr (Wohnumfeld, Infektionskrankheiten, Tierkontakt, Kindertagesstättenbesuch, Passivrauchexposition, Art der Heizung, Schimmel in den Wohnräumen, ältere Geschwister sowie Stillverhalten) und Asthma bronchiale zu untersuchen. Des Weiteren wurden Sensitivitätsanalysen speziell für Atopiker (mindestens ein atopisches Pricktestergebnis, N=277) durchgeführt, um die Risikofaktoren spezifisch für atopisches Asthma bronchiale zu analysieren. So wird eine Beeinflussung des Ergebnisses vermieden, die dadurch entstehen könnte, dass bestimmte Risikofaktoren nur für Atopie gültig sind, nicht jedoch für Asthma bronchiale.

Bei den logistischen Regressionen und bei den Sensitivitätsanalysen wurde für die folgenden potenziellen Störgrößen (Confounder) adjustiert:

- Wohnort (städtisch/ländlich)
- Alter in Quartilen
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Elterliche Bildung als Marker für den sozioökonomischen Status (mindestens ein Elternteil Universität)
- Atopie der Eltern (mindestens ein Elternteil mit allergischer Rhinitis und/oder Asthma bronchiale)
- Atopie des Kindes (mindestens ein atopisches Pricktestergebnis)

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Daten

#### 4.1.1 Verteilung der Teilnehmer auf die einzelnen Zentren

Insgesamt wurden 188 Fälle und 294 Kontrollen in die Studie eingeschlossen.

Für die einzelnen Rekrutierungsorte in Valdivia ergab sich die in Tabelle 11 dargestellte Verteilung der in die Analysen eingeschlossenen Fälle und Kontrollen. Die Fälle wurden in der pneumologischen Ambulanz des Hospitals Regional de Valdivia (58%) und im Consultorio Externo de Valdivia (42%) rekrutiert. Die Kontrollen wurden aus mehreren Fachdisziplinen rekrutiert, wobei der größte Anteil auf das Consultorio Externo (68%) und die chirurgische Ambulanz der Kinderklinik des Hospitals Regional de Valdivia (17%) entfiel. Der Fragebogen wurde bei den Fällen zu 87% und bei den Kontrollen zu 86% von der Mutter beantwortet und zu 13% bzw. 14% von einer anderen erziehungsberechtigten Person ( $p=0,93$ ).

**Tabelle 11** In die Analysen eingeschlossene Fälle und Kontrollen nach Rekrutierungszentrum

Rekrutierungsort	N	Fälle		Kontrollen	
		n	%	n	%
<b>Gesamt</b>	<b>482</b>	<b>188</b>	<b>100</b>	<b>294</b>	<b>100</b>
<b>Hospital Regional de Valdivia</b>		<b>109</b>	<b>58,0</b>	<b>94</b>	<b>32,0</b>
Pneumologische Ambulanz		109	58,0	5	1,7
Chirurgische Ambulanz der Kinderklinik		0	0	50	17,0
Zahnmedizin		0	0	13	4,4
Nephrologie		0	0	1	0,3
Neurologie		0	0	6	2,0
Traumatologie		0	0	19	6,5
<b>Consultorio Externo de Valdivia</b>		<b>79</b>	<b>42,0</b>	<b>200</b>	<b>68,0</b>

### 4.1.2 Allgemeine Angaben zur Studienpopulation

Die deskriptiven Daten zur Studienpopulation sind in den Tabellen 12 und 13 dargestellt. Fälle und Kontrollen waren im Mittel gleich alt und gleich groß. Hinsichtlich des BMI unterscheiden sie sich nicht statistisch signifikant. Insgesamt nahmen etwas mehr Jungen als Mädchen an der Studie teil, wobei das Asthmarisiko für beide Geschlechter mit 39 % gleich groß war. Im ersten Lebensjahr wohnten 92% der Kinder in Valdivia oder einer Kleinstadt mit mehr als 1000 Einwohnern in der Nähe Valdivias (z.B. Paillaco, Lanco) und 8% in einer ruralen Umgebung. Übergewicht und Adipositas ( $p=0,27$ ) waren ebenso wie die Mapucheabstammung (Mutter  $p=0,59$ , Vater  $p=0,98$ ) und das Geburtsgewicht ( $p=0,28$ ) nicht statistisch signifikant mit dem Fallstatus assoziiert (Tabellen 12 und 13). Alter (OR 0,95, 95% CI 0,88 – 1,03) und Geschlecht des Kindes (OR 1,02, 95% CI 0,66 – 1,58) gingen auch in den multiplen Regressionsmodellen nicht statistisch signifikant mit dem Fallstatus einher (Tabelle 2).

**Tabelle 12** Allgemeine deskriptiven Daten zur Studienpopulation: kontinuierliche Angaben

	N	Fälle		Kontrollen		p-chi <sup>2</sup>
		MW	SD	MW	SD	
<b>Alter (Jahre)</b>	480	10,4	2,62	10,4	2,67	0,81
<b>Größe (in Meter)</b>	470	1,41	0,155	1,41	0,155	0,91
<b>Gewicht (in Kg)</b>	477	42,5	13,9	41,6	15,9	0,52
<b>BMI [202]</b>	470	20,7	3,5	20,4	4,5	0,32

MW= Mittelwert, SD=Standardabweichung, N=Gesamtzahl ausgewerteter Patienten

**Tabelle 13** Allgemeine deskriptive Daten zur Studienpopulation: binäre Angaben

	N	Fälle		Kontrollen		p-chi <sup>2</sup>
		n	%	n	%	
Geschlecht	482	188	100	294	100	
Weiblich	226	89	47,3	137	46,6	0,87
Geburtsort Chile	480	188	100	294	100	
<b>Wohnumfeld im ersten Lebensjahr</b>	481					0,83
Städtisch*		172	92,0	272	92,5	
Ländlich		15	8,0	22	7,5	
<b>BMI [202]</b>	470					0,27
Übergewicht (BMI ≥ 25kg/m <sup>2</sup> )		57	30,6	79	27,8	
Adipositas (BMI ≥ 30kg/m <sup>2</sup> )		32	17,2	37	13,0	
<b>Mapuche- abstammung**</b>						
Mutter	454	39	22,9	59	20,8	0,59
Vater	449	24	14,3	40	14,2	0,99
<b>Geburtsgewicht</b>	482					0,28
< 1500g		4	2,1	3	1,0	
1500-1999g		4	2,1	1	0,3	
2000-2499g		9	4,8	11	3,7	
2500-3499g		79	42,0	137	46,6	
≥ 3500 g		86	45,7	135	45,9	
Keine Angabe		6	3,2	5	1,7	

\* siehe Kapitel 3.2

\*\*Abstammung von der indigenen Bevölkerung der Mapuche; maximal drei Generationen zurückliegend

### *Sozioökonomischer Status*

Der sozioökonomische Status des Kindes wurde mit Fragen zu der elterlichen Schulbildung und der Art und Beitragsklasse der Krankenversicherung (siehe Abschnitt 1.5.3) ermittelt. Eine universitäre Bildung des Vaters ging schwach tendenziell mit einem erhöhten Asthmarisiko einher ( $p=0,19$ ). Jedoch wurde insgesamt weder in der bivariaten noch in der confounder-adjustierten Analyse ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen sozioökonomischem Status und dem Erkrankungsrisiko festgestellt (Tabellen 14 und 21).

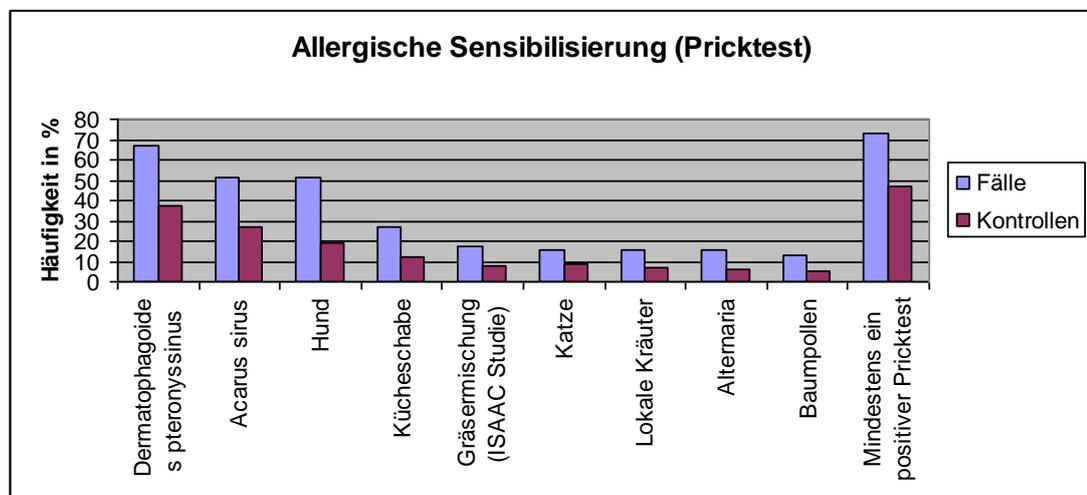
**Tabelle 14** Sozioökonomischer Status der Fälle und Kontrollen

	N	Fälle		Kontrollen		p-chi <sup>2</sup>
		n	%	n	%	
<b>Schulbildung der Eltern</b>						
Mutter <12 Jahre	479	77	41,4	126	43,0	0,73
Vater <12 Jahre	472	87	47,8	149	51,4	0,45
<b>Universitätsbildung*</b>						
Mutter	479	25	13,4	41	14,0	0,86
Vater	475	29	15,8	34	11,6	0,19
<b>Mindestens ein Elternteil Universität*</b>	475	41	22,4	59	20,2	0,57
<b>Krankenversicherung</b>	457					0,95
FONASA A,B**	337	133	73,9	204	73,6	
FONASA C,D, ISAPRE		47	26,1	73	26,4	
<b>Mutter berufstätig</b>	480	70	37,4	122	41,6	0,36
<b>Vater berufstätig</b>	480	154	82,4	239	81,6	0,83

\*Mindestens ein Jahr an einer Universität, \*\*weitere: Subsidio familiar und andere staatliche Krankenversicherungen

## 4.2 Pricktestergebnis, Asthmaphänotyp und Gesamt-IgE

Die Fälle waren statistisch signifikant häufiger allergisch sensibilisiert als die Kontrollen ( $p < 0,001$ ). 78% der Fälle waren an atopischem Asthma bronchiale (mindestens ein positives Pricktestergebnis) erkrankt, während 47% der Kontrollen Atopiker (mindestens ein positives Pricktestergebnis) waren. Insgesamt zeigte sich bei Fällen und Kontrollen eine hohe Prävalenz einer allergischen Sensibilisierung, vor allem gegenüber Hausstaubmilben. Der stärkste Unterschied in der Sensibilisierungsprävalenz zwischen Fall und Kontrollgruppe zeigte sich für Hundeallergene (Fälle 51%, Kontrollen 19%) ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 13). Auch in den logistischen Regressionsmodellen war die Atopie des Kindes einer starker und statistisch signifikanter Risikofaktor für Asthma bronchiale (OR 4,46, 95% CI 2,78 – 7,13) (Tabelle 21).



**Abbildung 13** Allergische Sensibilisierung (Pricktestergebnis),  $p\text{-chi}^2 \leq 0,001$  für die jeweiligen Allergene, mit Ausnahme der Katzenallergene  $p\text{-chi}^2 = 0,01$

Als weiterer Marker für Atopie wurde auch das Gesamt-IgE im Blut bestimmt. Dabei ging ein erhöhter IgE-Wert ( $>100$  kU/l) statistisch signifikant mit dem Fallstatus einher ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 15). Die Übereinstimmung zwischen Pricktest und erhöhtem Gesamt-IgE betrug 72% (mittlere Übereinstimmung  $\kappa = 0,43$ ,  $p < 0,001$ ) (Tabelle 16).

**Tabelle 15** Gesamt-IgE

<b>N=407</b>	<b>Fälle</b>		<b>Kontrollen</b>		<b>p-chi<sup>2</sup></b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>IgE [kU/ l]</b>					<b>&lt; 0,001</b>
≤ 100	58	35,8	137	55,9	
> 100	104	64,2	108	44,1	

**Tabelle 16** Übereinstimmung zwischen Pricktest und Gesamt-IgE

<b>N=407</b>	<b>Mindestens 1 positiver Pricktest</b>			
	<b>Negativ</b>		<b>Positiv</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>IgE [kU/ l]</b>				
≤ 100	121	29,7	74	18,2
> 100	41	10,1	171	42,0

Mittlere Übereinstimmung kappa= 0,43

### 4.3 Endotoxine

Bei 112 Fällen und 188 Kontrollen konnte eine Staubprobe für die Endotoxinanalyse entnommen werden. Die Endotoxinlevels reichten von 4,2 EU/mg bis 956,2 EU/mg. Das geometrische Mittel betrug EU/mg. Bei den Fällen (39,6 EU/mg, SD 2,7) wurde dabei tendenziell eine höhere Endotoxinexposition festgestellt als bei den Kontrollen (31,6 EU/mg, SD 2,3) ( $p_{U\text{-Test}}=0,06$ ). Für die weiteren Analysen wurden die Endotoxinergebnisse am 75er Perzentil geteilt (53,5 EU/mg). Hierbei hatten 33% der Fälle und 20% der Kontrollen erhöhte Endotoxinlevels ( $p=0,01$ ) (Tabelle 17).

Im Confounder-adjustierten Modell war eine erhöhte Endotoxinbelastung statistisch signifikant mit dem Fallstatus assoziiert (OR 1,79; 95% CI 1,04 – 3,09). Für Fälle, die über Giemen in den letzten 12 Monaten berichteten, war dieser Zusammenhang stark und eindeutig statistisch signifikant (OR 3,11; 95% CI 1,45 – 6,68) während jedoch für Fälle, die in den letzten 12 Monaten keine Symptome aufwiesen kein Zusammenhang zwischen Endotoxin und Fallstatus bestand (OR 1,35; 95% CI 0,71 – 2,55). Die Sensitivitätsanalyse für Atopiker führte zu keiner relevanten Veränderung im Vergleich zur Auswertung der gesamten Studienpopulation (OR 1,83; 95% CI 1,03 – 3,30). Für nicht-atopische Fälle bestand kein Zusammenhang (OR 1,13, 95% CI 0,37 – 3,40) (Tabelle 18).

Teppichboden im Wohnzimmer war statistisch signifikant mit höheren Endotoxinlevel assoziiert ( $p=0,002$ ), der aktuelle Haustierkontakt tendenziell ( $p=0,07$ ) (Tabelle 19).

Erhöhte Endotoxinlevels waren zudem stark und statistisch signifikant mit giemenden Atemgeräuschen in den letzten 12 Monaten korreliert ( $p=0,002$ ).

**Tabelle 17** Endotoxingehalt der Staubprobe

	N	Fälle		Kontrollen		PU-Test
		n	%	n	%	
<b>Endotoxingehalt</b>	300	112	100	188	100	0,06
≤ 100 EU/mg		94	83,9	171	91,0	
> 100 EU/mg		18	16,1	17	9,0	
≤ 53,5 EU/mg		75	67,0	150	79,8	0,01
> 53,5 EU/mg*		37	33,0	38	20,2	

\* 75.Perzentil

**Tabelle 18** Zusammenhang zwischen dem Endotoxinlevel >75. Perzentil (53.5EU/mg) und dem Fallstatus Ergebnisse der logistischen Regressionsmodelle für

- Die gesamte Studienpopulation
- Stratifiziert für giemende Atemgeräusche in den letzten 12 Monaten
- Atopische Fälle bzw. nicht atopische Fälle

(N=296)	p-chi <sup>2</sup>	OR* (95% CI)
<b>a) Gesamte Studienpopulation (N=300)</b>	0,06	<b>1,79 (1,04 – 3,09)</b>
<b>b) Current wheezers** vs. Kontrollen</b>	<b>0,01</b>	<b>3,11 (1,45 – 6,68)</b>
<b>Non-current wheezers*** vs. Kontrollen</b>	0,29	1,35 (0,71 – 2,55)
<b>c) Atopische Fälle vs. Kontrollen</b>	NA	<b>1,83 (1,03 – 3,30)</b>
<b>Nicht-atopische Fälle vs. Kontrollen</b>	NA	1,13 (0,37 – 3,40)

\* Adjustiert für Alter, Geschlecht, Teppich im Wohnzimmer, \*\* Stratifizierung für Fälle mit giemenden Atemgeräuschen in den letzten 12 Monaten (N=223), \*\*\* Stratifizierung für Fälle ohne giemende Atemgeräusche in den letzten 12 Monaten (N=259),

**Tabelle 19** Mit Endotoxinlevel in der Staubprobe assoziierte Faktoren, bivariate Analyse

	<b>Endotoxin ≤ 75. Perzentil (n=225)</b>		<b>Endotoxin &gt; 75. Perzentil (n=75)</b>		<b>p-chi<sup>2</sup></b>
	n	%	n	%	
Teppichboden im Wohnzimmer	125	55,6	57	76,0	0,002
Atopische Sensibilisierung	124	55,1	47	62,7	0,25
Schimmel im Wohnbereich, aktuell	88	39,1	29	38,7	0,95
Stalltierkontakt aktuell	39	17,3	13	17,3	1,00
Haustierkontakt aktuell	177	78,7	66	88,0	0,07
Stalltierkontakt im 1. Lebensjahr	37	16,4	8	10,7	0,23
Haustierkontakt im 1. Lebensjahr	153	68,0	51	68,0	1,00

## 4.4 Familienanamnese

Eine positive Familienanamnese ging in dieser Studie mit einer höheren Prävalenz für Asthma bronchiale einher (Tabelle 20). Dabei war die Assoziation zwischen der Asthmaerkrankung der Eltern und dem Fallstatus am stärksten. Während bei der Fallgruppe 14% der Mütter und 12% der Väter an Asthma bronchiale erkrankt waren, waren es bei den Kontrollen nur 5% bzw. 4% ( $p < 0,001$ ). Für mütterliche ( $p = 0,03$ ) bzw. väterliche ( $p = 0,05$ ) allergische Rhinitis zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Fallstatus. Der Anteil von mit mindestens einem atopischen Elternteil war in der Fallgruppe mehr als doppelt so hoch als in der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ). Auch in den logistischen Regressionsmodellen waren atopische Erkrankungen der Eltern (Asthma bronchiale und/oder allergische Rhinitis) ein starker, statistisch signifikanter Prädiktor für Asthma bronchiale (OR 3,74, 95% CI 2,23 – 6,29). Tabelle 21 stellt die Ergebnisse der logistischen Regressionsmodelle für diese Parameter dar.

**Tabelle 20** Familienanamnese

	N	Fälle		Kontrollen		p-chi <sup>2</sup>
		n	%	n	%	
<b>Mutter</b>	482					
<b>Asthma bronchiale*</b>		<b>27</b>	<b>14,4</b>	<b>16</b>	<b>5,4</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Allergische Rhinitis*</b>		<b>20</b>	<b>10,6</b>	<b>16</b>	<b>5,4</b>	<b>0,03</b>
<b>Vater</b>	482					
<b>Asthma bronchiale*</b>		<b>23</b>	<b>12,2</b>	<b>11</b>	<b>3,7</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Allergische Rhinitis*</b>		<b>11</b>	<b>5,9</b>	<b>7</b>	<b>2,4</b>	<b>0,05</b>
<b>Mindestens ein Elternteil Atopiker**</b>						
	482	<b>64</b>	<b>34,0</b>	<b>43</b>	<b>14,6</b>	<b>&lt; 0,001</b>

\* Arzt diagnose, \*\* Atopie= Asthma bronchiale und/oder allergische Rhinitis

Statistisch signifikante Ergebnisse Zahlen fett gedruckt

**Tabelle 21** Atopie der Eltern, positives Pricktestergebnis des Kindes, Alter, Geschlecht, Bildung der Eltern – logistische Regressionsanalyse

<b>(N=433)</b>	<b>OR†</b>	<b>95% CI</b>
<b>Positives Pricktestergebnis des Kindes</b>	<b>4,46</b>	<b>2,78 – 7,13</b>
<b>Atopie der Eltern*</b>	<b>3,74</b>	<b>2,23 – 6,29</b>
<b>Alter</b>	0,95	0,88 – 1,03
<b>Geschlecht</b>	1,02	0,66 – 1,58
<b>Bildung der Eltern**</b>	1,02	0,60 – 1,75

\* Atopie der Eltern: mindestens ein Elternteil an Asthma bronchiale oder allergischer Rhinitis erkrankt \*\* mindestens ein Elternteil an der Universität

† Adjustiert für Alter, Geschlecht, Wohnumfeld im ersten Lebensjahr, universitäre Bildung der Eltern, Kindertagesstätte im ersten Lebensjahr, Stillverhalten, große Geschwister, Passivrauchexposition im ersten Lebensjahr

## 4.5 Exposition zu Risikofaktoren im ersten Lebensjahr

### 4.5.1 Stall- und Haustierkontakt im ersten Lebensjahr

Insgesamt 16% der Studienteilnehmer hatten im ersten Lebensjahr regelmäßigen Kontakt (mindestens einmal pro Woche) zu Stalltieren (Kühe, Schweine, Schafe, Hühner, Pferde, Ziegen, Kaninchen) und insgesamt 66% hatten regelmäßigen Kontakt zu Haustieren (Hunde und/oder Katzen) (Tabelle 22, Abbildung 14).

Sowohl der Kontakt zu Haustieren ( $p=0,04$ ) als auch der Kontakt zu Stalltieren ( $p=0,03$ ) war invers mit Asthma bronchiale assoziiert. Allerdings war die Übereinstimmung von Haus- und Stalltierkontakt groß (siehe Tabellen 23 und 24). So hatten 77 von 79 (97%) Studienteilnehmern, die im ersten Lebensjahr Kontakt zu Stalltieren hatten, auch Kontakt zu Haustieren und 168 von 193 Studienteilnehmern mit Katzenkontakt (87%) hatten auch Kontakt zu Hunden.

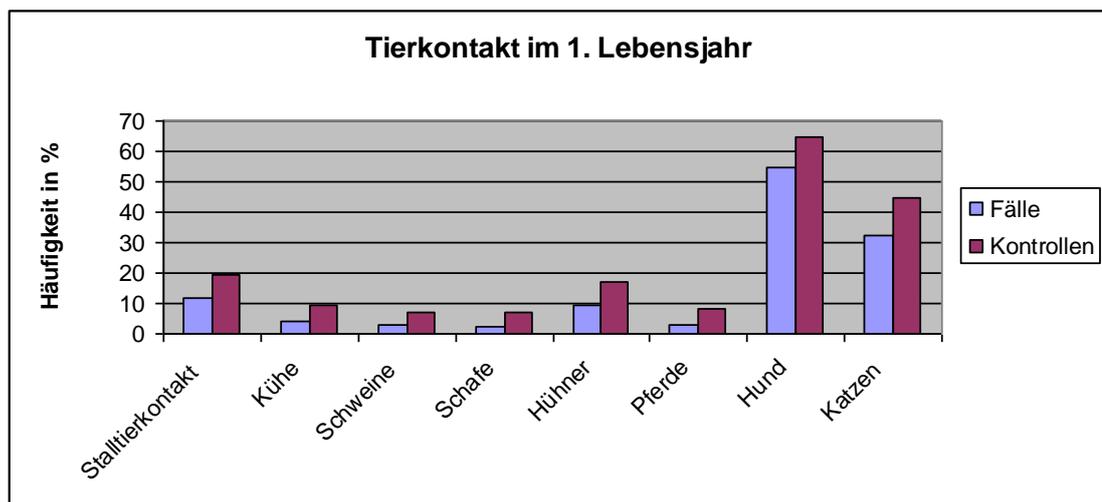


Abbildung 14 Tierkontakt im ersten Lebensjahr

**Tabelle 22** Stall- und Haustierkontakt im ersten Lebensjahr

Tierkontakt im ersten Lebensjahr	N	Fälle		Kontrollen		p-chi <sup>2</sup>
		n	%	n	%	
<b>Stalltierkontakt*</b>	482	22	11,7	57	19,4	<b>0,03</b>
<b>Kühe</b>	482	8	4,3	28	9,5	<b>0,03</b>
<b>Schweine</b>	482	5	2,7	21	7,1	<b>0,03</b>
<b>Schafe</b>	482	4	2,1	21	7,1	<b>0,02</b>
<b>Hühner</b>	482	18	9,6	57	17,3	<b>0,02</b>
<b>Pferde</b>	482	5	2,7	24	8,2	<b>0,01</b>
Ziegen	482	0	0	6	2,0	0,09***
<b>Kaninchen, Hasen</b>	482	1	0,5	12	4,1	<b>0,02***</b>
<b>Haustierkontakt**</b>	482	114	60,6	205	69,7	<b>0,04</b>
<b>Hund</b>	482	103	54,8	191	65,0	<b>0,03</b>
<b>Katze</b>	482	61	32,4	132	44,9	<b>0,01</b>
Andere	482	1	0,5	8	2,7	0,08

\* Kühe, Schweine, Schafe, Hühner, Pferde, Ziegen, \*\* Katzen, Hunde, \*\*\* p-Fischer

**Tabelle 23** Übereinstimmung von Stalltier- und Haustierkontakt

N=482	Stalltierkontakt	Keine Stalltierkontakt	Gesamt
<b>Haustierkontakt</b>	77	242	319
<b>Kein Haustierkontakt</b>	2	161	163
<b>Gesamt</b>	79	403	482

**Tabelle 24** Übereinstimmung von Katzen- und Hundebesitz

N=482	Katze	Keine Katze	Gesamt
<b>Hund</b>	168	126	294
<b>Kein Hund</b>	25	163	188
<b>Gesamt</b>	193	289	482

Der inverse Zusammenhang zwischen Stalltierkontakt im 1. Lebensjahr mit dem Fallstatus war insgesamt etwas stärker ausgeprägt, als der des Haustierkontakts.

Die Odds Ratio für Stalltierkontakt im ersten Lebensjahr (OR 0,40; 95% CI 0,19 – 0,83) war auch unter Berücksichtigung potentieller Confounder für die Fälle im Vergleich zu den Kontrollen statistisch signifikant erniedrigt. Der Haustierkontakt (OR 0,70; 95% CI 0,45 – 1,09) war bei der Regressionsanalyse nur noch tendenziell invers mit dem Fallstatus assoziiert. In der Sensitivitätsanalyse für die Atopiker änderte sich das Ergebnis hinsichtlich des Stalltierkontakts nicht (OR 0,36; 95% CI 0,15 – 0,87); der inverse Zusammenhang zwischen Haustierkontakt im ersten Lebensjahr und dem Fallstatus war unter den Atopikern jedoch statistisch signifikant (OR 0,53; 95% CI 0,30 – 0,91) (Tabelle 25).

**Tabelle 25** Tierkontakt im ersten Lebensjahr – logistische Regressionsanalyse, Sensitivitätsanalyse für Atopiker

	logistische Regressions- analyse (N=474)	Sensitivitätsanalyse für Atopiker (N=280)
	OR (95% CI) †	OR (95% CI) ††
<b>Stalltierkontakt im 1. Lebensjahr*</b>	<b>0,40 (0,19 – 0,83)</b>	<b>0,36 (0,15 – 0,87)</b>
<b>Haustierkontakt im 1. Lebensjahr**</b>	0,70 (0,45 – 1,09)	<b>0,53 (0,30 – 0,91)</b>

\* Kühe, Schweine, Schafe, Hühner, Pferde, Ziegen, Kaninchen, Hasen \*\* Katzen, Hunde

† Adjustiert für Alter, Geschlecht, Wohnumfeld, mindestens ein Elternteil mit universitärer Bildung, Pricktestergebnis des Kindes und Atopie der Eltern, †† Adjustiert für Alter, Geschlecht, Wohnumfeld, mindestens ein Elternteil mit universitärer Bildung und Atopie der Eltern

## 4.5.2 Passivrauchexposition

Ein hoher Anteil der Studienteilnehmer war in der Schwangerschaft (47%) bzw. während des ersten Lebensjahres (55%) gegenüber Tabakrauch exponiert. Die Passivrauchexposition war jedoch weder in den bivariaten noch in den logistischen Modellen mit dem Fallstatus assoziiert (Tabelle 26, Tabelle 27). Wegen der hohen Übereinstimmung der Passivrauchexposition in der Schwangerschaft und während des ersten Lebensjahres wurde nur für Rauchen von mindestens einer Person im Haushalt während des ersten Lebensjahres (OR 1,11; 95% CI 0,70 – 1,64), nicht jedoch zusätzlich für die Passivrauchexposition während der Schwangerschaft adjustiert ( $\kappa=0,82$ ,  $p>0,001$ , Übereinstimmung 91%).

Die Sensitivitätsanalyse für Atopiker änderte das Ergebnis im Vergleich zur Auswertung des gesamten Studienkollektives nicht (OR 1,13; 95% CI, 0,67 – 1,92) (Tabelle 27).

**Tabelle 26** Passivrauchexposition

Passivrauchexposition *	N	Fälle		Kontrollen		p-chi <sup>2</sup>
		n	%	n	%	
<b>Rauchen während der Schwangerschaft</b>						
Mutter	482	11	5,9	26	8,8	0,23
Vater	480	73	39,2	117	39,8	0,91
Andere Person	482	31	16,5	41	13,9	0,45
Rauchen von mindestens einer Person	480	88	46,2	138	46,9	0,98
<b>Rauchen im ersten Lebensjahr (Stillzeit)</b>						
Mutter	482	35	18,6	46	15,6	0,40
Vater	481	86	46,0	123	41,8	0,37
Andere Person	482	32	17,0	45	15,3	0,62
Rauchen von mindestens einer Person	482	104	55,3	157	53,4	0,68

\* innerhalb des Wohnbereichs

**Tabelle 27** Passivrauchexposition im ersten Lebensjahr – logistische Regressionsanalyse, Sensitivitätsanalyse für Atopiker

	logistische Regressions- analyse (N=467)	Sensitivitätsanalyse für Atopiker (N=257)
	OR (95% CI) †	OR (95% CI) ††
Passivrauchexposition im ersten Lebensjahr*	1,11 (0,70 – 1,64)	1,13 (0,67 – 1,92)

\* Rauchen mindestens einer Person im ersten Lebensjahr

† Adjustiert für Alter, Geschlecht, Wohnumfeld, mindestens ein Elternteil mit universitärer Bildung, Pricktestergebnis des Kindes und Atopie der Eltern, Kindertagesstätte im ersten Lebensjahr, Stillverhalten, große Geschwister, †† Adjustiert für Alter, Geschlecht, Wohnumfeld, mindestens ein Elternteil mit universitärer Bildung, Atopie der Eltern, Kindertagesstätte im ersten Lebensjahr, Stillverhalten, ältere Geschwister

### 4.5.3 Infektionskrankheiten im ersten Lebensjahr, Impfungen

Fälle berichteten statistisch signifikant häufiger über mindestens eine Pneumonie im ersten Lebensjahr als Kontrollen ( $p=0,01$ ). Auch nach Adjustierung für potentielle Confounder waren Pneumonien im ersten Lebensjahr ein statistisch signifikant Risikofaktor für Asthma bronchiale (OR 1,81; 95% CI 1,03 – 3,16). Bei den Atopikern war dieser Zusammenhang jedoch nicht mehr statistisch signifikant (OR 1,64; 95% CI 0,83 – 3,25).

Keuchhusten ging im bivariaten Modell tendenziell mit dem Fallstatus einher, im logistischen Regressionsmodell jedoch nicht. Allerdings war die Fallzahl sehr gering ( $p=0,08$ , OR 3,96; 95% CI 0,60 – 26,1). Für Meningitis, Masern/ Mumps, Parasiten und Würmer war die Erkrankungszahl (je eine Fall) im ersten Lebensjahr für eine aussagekräftige Auswertung zu gering. Die Odds Ratio wurde wegen geringer Erkrankungshäufigkeit im ersten Lebensjahr der anderen Erkrankungen nur für Pneumonie und Keuchhusten bestimmt (Tabellen 28 und 29).

99% der Kinder wurden gemäß standardisiertem Schema geimpft. Die Kinder erhielten die BCG- (Tuberkulose), DTaP- (Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten), MMR (Masern/Mumps/Röteln), Polyomelitis-Impfung und wenn sie nach dem 1.7.1996 geboren wurden, außerdem die Hib-Impfung (*Haemophilus influenzae*). Der Impfstatus stand in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang mit Asthma bronchiale ( $p=0,30$ ) (Tabelle 28).

**Tabelle 28** Infektionskrankheiten im ersten Lebensjahr, Impfungen

Infektionen im ersten Lebensjahr	N	Fälle		Kontrollen		p-chi <sup>2</sup>
		n	%	n	%	
<b>Pneumonie</b>	<b>478</b>	<b>39</b>	<b>21,1</b>	<b>34</b>	<b>11,6</b>	<b>0,01</b>
Windpocken	473	6	3,3	8	2,7	0,73
Keuchhusten	481	5	2,7	2	0,7	0,08
Standardimpfungen	454	167	98,8	285	99,6	0,30*

\* p-Fischer

**Tabelle 29** Infektionskrankheiten im ersten Lebensjahr – logistische Regressionsanalyse, Sensitivitätsanalyse für Atopiker

	logistische Regressions- analyse (N= 471)	Sensitivitätsanalyse für Atopiker (N= 277)
	OR (95% CI) †	OR (95% CI) ††
<b>Pneumonien im ersten Lebensjahr</b>	<b>1,81 (1,03 – 3,16)</b>	1,64 (0,83 – 3,25)
<b>Keuchhusten im ersten Lebensjahr</b>	3,96 (0,60 – 26,1)	NA

† Adjustiert für Alter, Geschlecht, Wohnumfeld, mindestens ein Elternteil mit universitärer Bildung, Pricktestergebnis des Kindes und Atopie der Eltern †† Adjustiert für Alter, Geschlecht, Wohnumfeld, mindestens ein Elternteil mit universitärer Bildung und Atopie der Eltern

#### 4.5.4 Wohnhygiene im ersten Lebensjahr

Zum Kochen wurde hauptsächlich Gas (77%) und Brennholz (58%) verwendet, zum Heizen primär Brennholz (78%). Oft wurde mehr als ein Brennstoff zum Kochen bzw. Heizen verwendet.

Während bei der bivariaten Analyse Heizen mit Paraffin ( $p=0,02$ , OR 1,58; 95% CI 0,78 – 3,19) bzw. die Benutzung von Elektroheizern ( $p=0,01$ , OR 0,44; 95% CI 0,09 – 2,15) statistisch signifikant mit einer höheren Asthmaprävalenz einhergingen, lieferte die logistische Regressionsanalyse keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mehr. Heizen mit Gas ( $p=0,13$ ) war tendenziell mit dem Fallstatus assoziiert, während der Zusammenhang von Heizen mit Brennholz und Asthma bronchiale tendenziell invers war ( $p=0,16$ ). Jedoch war der Zusammenhang weder im bivariaten noch im Confounder adjustierten Modell statistisch signifikant (Gas: OR 1,35; 95% CI 0,73 – 2,47; Brennholz: (OR 0,84; 95% CI 0,45 – 1,57). Bei der Auswertung der Atopiker war Heizen mit Gas (OR 1,99; 95% CI 0,96 – 4,10) jedoch tendenziell signifikant mit einem erhöhten Asthmarisiko verbunden. Heizen mit Paraffin (OR 1,60; 95% CI 0,70 – 3,66), mit Holz (OR 0,97; 95% CI 0,46 – 2,05) bzw. mit Elektrizität (OR 0,48; 95% CI 0,05 – 5,02) zeigte hierbei keine statistisch signifikante Assoziation mit dem Fallstatus.

In der Fallgruppe berichteten 44% von Schimmelpilzbelastung im Wohnbereich im ersten Lebensjahr, in der Kontrollgruppe waren es nur 33% ( $p=0,01$ ). Die Schimmelexposition im ersten Lebensjahr war auch nach Adjustierung für die potentiellen Confounder statistisch signifikant erhöht (OR 1,80; 95% CI 1,18 – 2,76). In der Sensitivitätsanalyse für Atopiker war die Schimmelexposition dagegen nur noch tendenziell statistisch signifikant (OR 1,66; 95% CI 0,99 – 2,80) (Tabellen 30 und 31).

**Tabelle 30** Wohnhygiene im ersten Lebensjahr

	N	Fälle		Kontrollen		p-chi <sup>2</sup>
		n	%	n	%	
<b>Kochen</b>						
Gas	482	137	72,9	232	78,9	0,13
Brennholz/Kohle	482	115	61,2	166	56,5	0,31
Andere *	482	2	1,1	3	1,0	0,96
<b>Heizmethode</b>						
Gas	482	39	20,7	45	15,3	0,13
<b>Paraffin</b>	<b>482</b>	<b>32</b>	<b>17,0</b>	<b>29</b>	<b>9,9</b>	<b>0,02</b>
Brennholz	482	140	74,5	235	79,9	0,16
Kohle	482	4	2,1	1	0,3	0,06
<b>Elektrisch</b>	<b>482</b>	<b>2</b>	<b>1,1</b>	<b>16</b>	<b>5,4</b>	<b>0,01</b>
Andere*	482	1	0,5	1	0,3	0,75
<b>Schimmel**</b>	<b>477</b>	<b>82</b>	<b>44,1</b>	<b>95</b>	<b>32,6</b>	<b>0,01</b>

\* Kohle und andere Brennmaterialien \*\* selbstberichtete Schimmelexposition im ersten Lebensjahr

**Tabelle 31** Heizmethode und Schimmelexposition im ersten Lebensjahr – logistische Regressionsanalyse, Sensitivitätsanalyse für Atopiker

	logistische Regressions- analyse (N=474) OR (95% CI)†	Sensitivitätsanalyse für Atopiker (N=280 ) OR (95% CI)††
<b>Heizmethode</b>		
Gas	1,35 (0,73 – 2,47)	1,99 (0,96 – 4,10)
Paraffin	1,58 (0,78 – 3,19)	1,60 (0,70 – 3,66)
Elektrisch	0,44 (0,09 – 2,15)	0,48 (0,05– 5,02)
Brennholz	0,84 (0,45 – 1,57)	0,97 (0,46 – 2,05)
<b>Schimmel*</b>	<b>1,80 (1,18 – 2,76)</b>	1,66 (0,99 – 2,80)

\* selbstberichtete Schimmelexposition im ersten Lebensjahr † Adjustiert für Alter, Geschlecht, Wohnumfeld, mindestens ein Elternteil mit universitärer Bildung, Pricktestergebnis des Kindes und Atopie der Eltern †† Adjustiert für Alter, Geschlecht, Wohnumfeld, mindestens ein Elternteil mit universitärer Bildung und Atopie der Eltern,

#### 4.5.5 Stillverhalten

Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer wurde länger als ein Jahr gestillt, jeder vierte wurde länger als sechs Monate ohne Zufütterung gestillt. Jedoch war das Stillen, das exklusive Stillen ohne Zufütterung bzw. der Konsum von Milchpulver oder Rohmilch im ersten Lebensjahr nicht statistisch signifikant mit Asthma bronchiale assoziiert. Auch im Confounder-adjustierten Modell bzw. bei der Sensitivitätsanalyse für Atopiker zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang des Stillens ohne Zufütterung mit dem Fallstatus. Nicht abgekochte Rohmilch wurde im ersten Lebensjahr nur von zwei Studienteilnehmern konsumiert (Tabelle 32 und 33).

**Tabelle 32** Stillverhalten

	N	Fälle		Kontrollen		p-chi <sup>2</sup>
		n	%	n	%	
<b>Stillen</b>	482	174	92,6	270	91,8	0,78
<b>Zeitraum des Stillens</b>	443					0,71
< 6 Monate		40	23,1	59	29,6	
6-12 Monate		45	26,0	80	29,6	
> 12 Monate		88	50,9	131	48,5	
<b>Zeitraum des Stillens ohne Zufütterung</b>	441					0,55
<2 Monate		33	19,2	39	14,5	
2-4 Monate		35	20,3	56	20,8	
5-6 Monate		60	34,9	107	39,8	
>6 Monate		44	26,6	67	24,9	
<b>Konsum von Milchpulver *</b>	480	157	84,4	253	86,1	0,62
<b>Rohmilch abgekocht*</b>	477	46	24,5	61	20,7	0,34
<b>Rohmilch nicht abgekocht*</b>	477	1	0,5	1	0,3	0,75

\* erstes Lebensjahr

**Tabelle 33** Stillverhalten– logistische Regressionsanalyse, Sensitivitätsanalyse für Atopiker

	logistische Regressions- analyse (N=433)	Sensitivitätsanalyse für Atopiker (N=257)
	OR (95% CI)	OR (95% CI)
<b>Stillverhalten*</b>	1,21 (0,73 – 1,98)	0,88 (0,48 – 1,64)

\* Exklusives Stillen ohne Zufütterung für länger als sechs Monate

† Adjustiert für Alter, Geschlecht, Wohnumfeld im ersten Lebensjahr, mindestens ein Elternteil mit universitärer Bildung, Pricktestergebnis und Atopie der Eltern †† Adjustiert für Alter, Geschlecht, Wohnumfeld im ersten Lebensjahr, mindestens ein Elternteil mit universitärer Bildung und Atopie der Eltern, Kindertagesstätte im ersten Lebensjahr, Stillverhalten, ältere Geschwister

#### 4.5.6 Kontakt zu anderen Kindern im ersten Lebensjahr

Insgesamt besuchten im ersten Lebensjahr nur 26 von 482 Studienteilnehmern (5%) eine Kindertagesstätte. Der Besuch einer Kindertagesstätte im ersten Lebensjahr ging tendenziell mit einer niedrigeren Asthmaprävalenz einher ( $p=0,19$ ). Jedoch bestand ebenso wie für die Anzahl älterer bzw. jüngerer Geschwister kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit Asthma bronchiale (Tabelle 34). Auch in den logistischen Regressionsmodellen und in der Sensitivitätsanalyse für Atopiker bestand jeweils keine statistische Signifikanz (Tabelle 35).

**Tabelle 34** Kontakt zu anderen Kindern im ersten Lebensjahr

	N	Fälle		Kontrollen		p-chi <sup>2</sup>
		n	%	n	%	
<b>Kindertagesstättenbesuch im ersten Lebensjahr</b>	482	7	3,7	19	6,5	0,19
<b>Ältere Geschwister</b>						
	481					0,56
Keine		71	38,0	124	42,2	
1		61	32,6	95	32,3	
> 1		55	29,4	75	25,5	
<b>Jüngere Geschwister</b>						
	480					0,81
Keine		100	53,5	158	53,9	
1		64	34,2	94	32,1	
> 1		23	12,3	41	14,0	

**Tabelle 35** Kontakt zu anderen Kindern im ersten Lebensjahr – logistische Regressionsanalyse, Sensitivitätsanalyse für Atopiker

	logistische Regressions- analyse (N= 433)	Sensitivitätsanalyse für Atopiker (N=257 )
	OR (95% CI)	OR (95% CI)
<b>Ältere Geschwister</b>		
Keine	1	1
1	1,30 (0,78 – 2,16)	0,89 (0,48 – 1,64)
> 1	1,30 (0,76 – 2,19)	1,18 (0,62 – 2,23)
<b>Kindertagesstätte im ersten Lebensjahr</b>	0,41 (0,14 – 1,24)	0,41 (0,11 – 1,52)

† Adjustiert für Alter, Geschlecht, Wohnumfeld im ersten Lebensjahr, mindestens ein Elternteil mit universitärer Bildung, Pricktestergebnis und Atopie der Eltern †† Adjustiert für Alter, Geschlecht, Wohnumfeld, mindestens ein Elternteil mit universitärer Bildung und Atopie der Eltern, Kindertagesstätte im ersten Lebensjahr, Stillverhalten, ältere Geschwister

Im Folgenden ist eine graphische Übersicht der Ergebnisse der multiplen Regression und der Sensitivitätsanalyse für Atopiker dargestellt (Abbildung 15, 16).



Abbildung 15 Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalysen

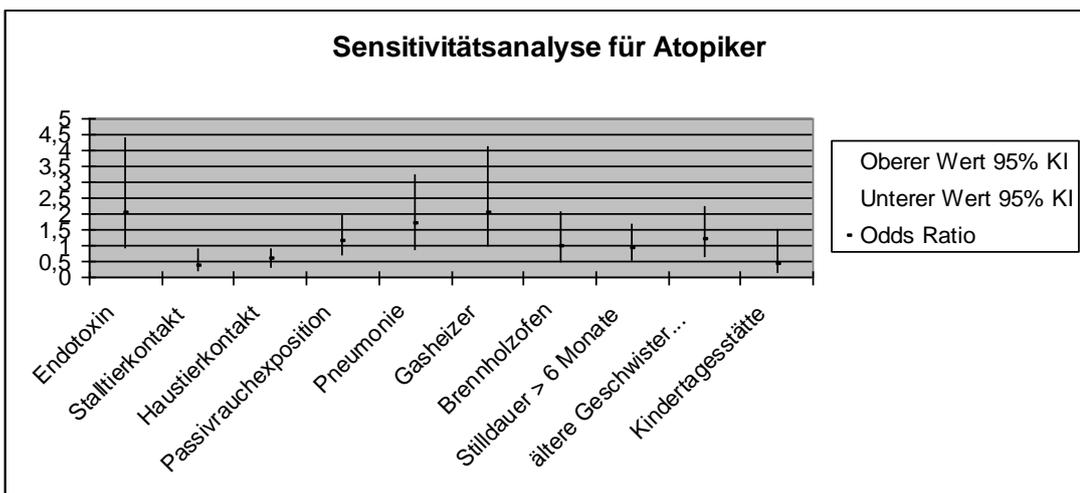


Abbildung 16 Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Atopiker

## 5. Diskussion

Viele europäische Studien zeigten einen inversen Zusammenhang zwischen hoher mikrobieller Exposition in der Kindheit und der Erkrankung an Asthma bronchiale (Hygienehypothese) [61]. Der Exposition im ersten Lebensjahr könnte dabei eine besondere Rolle zukommen [11, 17, 111]. Allerdings konnte die Hygienehypothese für lateinamerikanische Länder mehrfach nicht bestätigt werden [15]. Es wurde vermutet, dass die Hygienehypothese allein keine ausreichende Erklärung für den weltweiten Anstieg der Asthmaprävalenz sein könnte [48]. Bisher gab es keine Studie aus Chile, die objektive Messverfahren beinhalteten.

Ziel dieser Studie war es, die Gültigkeit der Hygienehypothese in Chile, einem Land im epidemiologischen Wandel zu einer Industrienation, zu untersuchen. In der vorliegenden Auswertung wurde insbesondere der Einfluss der Umweltexposition des ersten Lebensjahres auf Asthma bronchiale untersucht.

Dafür wurden insgesamt 188 Fälle (Asthmatiker) und 294 Kontrollen zwischen 6-15 Jahren aus öffentlichen Gesundheitseinrichtungen in Valdivia, Chile untersucht. Es wurde ein Fragebogen, ein Pricktest und eine Blutabnahme zur Bestimmung des Gesamt-IgE-Wertes durchgeführt.

Die vorliegende Studie, die zum Großteil mit Kindern der sozialen Unterschicht durchgeführt wurde, konnte die Gültigkeit der Hygienehypothese und die in westlichen Industrienationen bekannten Risikofaktoren für Asthma bronchiale für eine Studienpopulation im lateinamerikanischen Land Chile teilweise bestätigen.

Im Folgenden werden die Methodik der Studie und die Ergebnisse der Analysen der einzelnen Risikofaktoren diskutiert.

## **5.1 Diskussion der Methoden**

### **5.1.1 Studienform**

Für die Studie wurde das Design einer Fall-Kontroll-Studie gewählt, um den möglichen Zusammenhang der Umweltexposition im ersten Lebensjahr mit der späteren Erkrankung an Asthma bronchiale zu untersuchen.

Bei der Fall-Kontroll-Studie wird retrospektiv eine Stichprobe erkrankter Personen (Fälle) untersucht und mit nicht erkrankten Personen (Kontrollen) verglichen. Wichtig für ein aussagekräftiges Ergebnis bei diesem Studiendesign ist die sorgfältige Auswahl der Kontrollgruppe. Sie sollte möglichst aus gesunden Probanden oder Probanden mit einer Erkrankung bestehen, die keine gemeinsamen Risikofaktoren mit der Erkrankung der Fälle besitzt [203]. Des Weiteren sollte die Kontrollgruppe der Fallgruppe hinsichtlich der potentiellen Störgrößen wie Alter, Geschlecht und Wohnort möglichst genau entsprechen. Bei der Auswahl der Studienteilnehmer muss zudem ein systematischer Fehler bezüglich der Expositionsabschätzung vermieden werden (Selektionsbias) [204]. Das Fall-Kontroll-Design eignet sich besonders, um Expositionen und deren Einfluss auf seltene Erkrankungen (Asthma bronchiale) zu untersuchen. Die Ergebnisse werden dabei in relativ kurzer Zeit gewonnen, da nicht erst auf das Eintreten der interessierenden Ereignisse (Erkrankung an Asthma) gewartet werden muss [203]. Allerdings besteht kein Einfluss auf die Methodik des Bestimmens und der Dokumentation früher aufgetretener Ereignisse (z.B. Asthmadiagnose, Infektionserkrankungen in der frühen Kindheit). Angaben in den Krankenakten der Patienten können unvollständig, falsch oder unlesbar sein (Informationsbias). Außerdem ist der Untersucher auf das Erinnerungsvermögen, in diesem Fall der erziehungsberechtigten Person, angewiesen (Recall Bias) [203, 205].

### **5.1.2 Untersuchungskollektiv**

Das Teilnahmealter wurde auf 6 bis 15 Jahren festgelegt. Die Obergrenze von 15 Jahren wurde gewählt, da einerseits in Chile Patienten bis zum 15. Lebensjahr in der Pädiatrie behandelt werden und die Studie in pädiatrischen Einrichtungen durchgeführt wurde, andererseits, um den Recall Bias zu minimieren, da die Exposition im ersten Lebensjahr untersucht wurde. Außerdem wuchsen die Studienteilnehmer dadurch in der Zeit des epidemiologischen Wandels Chiles auf, der nach dem Ende der Pinochetdiktatur 1989 und der Transition Chiles eingesetzt hatte. Die Untergrenze von sechs Jahren wurde gewählt, damit die Erkrankung an Asthma bronchiale mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits aufgetreten und diagnostiziert ist und um die Kooperationsfähigkeit des Kindes bei der Durchführung des Pricktests sicherzustellen. Allerdings kann dennoch nicht ausgeschlossen werden, dass die Angaben zur Exposition im frühen Kindesalter durch das zeitliche Zurückliegen der Ereignisse beeinflusst wurden (Recall Bias). Zudem kann die Erkrankung zu einer Veränderung des Verhaltens geführt haben.

Um den Selektionsbias zu minimieren wurden Fälle und Kontrollen aus dem Untersuchungsgebiet jeweils in Spezialsprechstunden der Universitätsklinik von Valdivia und in der allgemein-pädiatrischen Sprechstunde einer öffentlichen Poliklinik (Consultorio Externo) ausgewählt. Die Kontrollgruppe setzte sich zudem aus Patienten mit einem breiten Spektrum an Diagnosen zusammen, die in keinem Zusammenhang mit Asthma bronchiale standen. Insgesamt wurde eine hohe Übereinstimmung bei Fällen und Kontrollen hinsichtlich Alter, Geschlecht und Wohnort erzielt.

Insgesamt wurden 482 Teilnehmer – 188 Fälle und 294 Kontrollen – in die Studie einbezogen. Eine größere Zahl von Studienteilnehmern war nicht möglich, da in den kooperierenden Kliniken nicht mehr Patienten im gewünschten Altersrange in Behandlung waren und weil die Studie aufwendige Untersuchungsmethoden (Aufklärungsbogen, Pricktest, Blutabnahme, Fragebogen im Interviewstil, Hausbesuch) beinhaltete. Außerdem mussten viele Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden, weil sie im Laufe ihres Lebens den Wohnort wechselten. Dies wurde so festgelegt, damit die ebenfalls entnommene Staubprobe möglichst auch die Verhältnisse des ersten Lebensjahres widerspiegelte und die Kinder ihr ganzes Leben unter ähnlichen Umweltbedingungen aufwuchsen. Umzüge innerhalb derselben Stadt wurden akzeptiert. Zudem konnten nur Patienten mit permanentem Wohnsitz in Valdivia bzw. in der näheren Umgebung (in etwa <100km Entfernung) teilnehmen, um die Durchführung des Hausbesuches für die Staubprobeentnahme zu erleichtern. Die Entnahme der Staubprobe im privaten Umfeld der Probanden konnte nicht von den Probanden selbst durchgeführt werden, da die Patienten häufig keinen Staubsauger besaßen und das Zurücksenden der Staubprobe auf dem Postweg zu unzuverlässig gewesen wäre.

Zur Verringerung des Selektionsbias konnten nur Kinder an der Studie teilnehmen, die einen Termin für eine Untersuchung bzw. Behandlung in einer der oben genannten Gesundheitseinrichtungen hatten. Aus rechtlichen Gründen wurden nur Kinder in Begleitung eines Elternteils bzw. einer erziehungsberechtigten Person untersucht.

Der Einschluss von Kontrollen gestaltete sich insgesamt schwieriger als die der Fälle. Daher war das Fall-Kontroll-Verhältnis mit 0,64 etwas größer als 1:2. Dieses lag neben der höheren Teilnahmebereitschaft der Fälle auch daran, dass im Consultorio Externo, wo in erster Linie der Einschluss von Kontrollen vorgesehen war, ein beachtlicher Anteil der Patienten Asthmatiker waren. Dies verringerte die Anzahl der Patienten im Consultorio Externo, die als Kontrollen in Frage kamen. Der Grund hierfür war, dass Asthmatiker mit der FONASA- Versicherung einen Ausweis für chronisch Erkrankte erhalten („Carnet del Niño Crónico“) und so leichter einen Termin im Consultorio Externo bekommen, als Patienten ohne diesen Ausweis.

Mit 81% kam der Großteil der Studienteilnehmer aus dem Stadtgebiet Valdivias. Dabei spielten verschiedene Faktoren eine Rolle. Die Patienten wurden ausschließlich aus Gesundheitseinrichtungen im Stadtgebiet Valdivias ausgewählt. Die Versorgung der Patienten aus der Umgebung Valdivias findet hingegen in „Consultorios“, „Postas“ bzw. in kleinen regionalen Krankenhäusern in den jeweiligen Dörfern bzw. Kleinstädten statt. Zudem ist die Umgebung Valdivias dünn besiedelt. Die Patienten aus der ländlichen Umgebung müssen sich nur für Facharztsprechstunden nach Valdivia begeben (siehe Kapitel 1.5.3). Dies erschwerte den Einschluss von Studienteilnehmern und vor allem von Kontrollen aus ländlichen Gebieten und Kleinstädten der Umgebung Valdivias. Der Großteil der Kontrollen (68%) wurde im Consultorio Externo eingeschlossen, wo vorwiegend Patienten aus dem Stadtgebiet und in nur wenigen Fällen Patienten aus dem direkten ländlichen Umfeld der Stadt versorgt wurden, nicht jedoch Patienten aus Kleinstädten (z.B. Paillaco, Lanco usw., siehe Abschnitt 3.2). Deswegen nahmen tendenziell weniger Kontrollen aus Kleinstädten aus der Umgebung Valdivias teil. Allerdings sind das Wohnumfeld und die Wohnbedingungen in Valdivia und in den Kleinstädten sehr ähnlich und die Unterschiede innerhalb einer Stadt sind insgesamt größer als die zwischen den einzelnen Städten.

### 5.1.3 Teilnahmebereitschaft

Die Response war in der Fallgruppe mit 82% höher als in der Kontrollgruppe mit 65%. Dies lag vor allem daran, dass in der Kontrollgruppe (52%, Fälle 40%) häufiger kein Interesse an der Teilnahme an der Studie bestand. Die einzelnen Untersuchungsschritte der Studie waren für die Teilnehmer zeitaufwendig, der Pricktest und die Blutentnahmen bereiten vielen Kindern Angst.

Deshalb war das Interesse an der Studienteilnahme bei der Fallgruppe aufgrund der für sie größeren Relevanz der Untersuchungen höher. Responder und non-Responder unterscheiden sich jedoch nicht statistisch signifikant hinsichtlich Alters ( $p=0,32$ ) oder Geschlecht ( $p=0,99$ ).

Ein kompletter Fragebogen und der Pricktest waren Voraussetzung für die Aufnahme in die vorliegende Auswertung. Dies war zutreffend bei 188 von 238 Respondern (79%) der Fallgruppe und für 294 von 327 Respondern (90%) der Kontrollgruppe, wobei Ausfälle vor allem in dem fehlenden Pricktestergebnis begründet sind. In Valdivia werden bei allergischen Beschwerden sehr häufig Antihistaminika verordnet, welche vor der Durchführung des Pricktests abgesetzt werden müssen. In diesem Fall wurden die Antihistaminika pausiert und die Patienten nach ca. einer Woche zur Durchführung des Pricktests wieder einbestellt, wobei manche Patienten diese Termine nicht wahrnahmen.

Eine Blutuntersuchung wurde bei 87% der Fälle und bei 83% der Kontrollen durchgeführt. Die Response war damit deutlich höher als beispielsweise bei der ALEX-Studie (54%) [88].

## 5.1.4 Untersuchungsmethoden

### *Pricktest*

Der Pricktest ist eine einfache, nebenwirkungsarme, in der klinischen Praxis und zahlreichen Studien bewährte Methode zur Bestimmung der allergischen Typ I Sensibilisierung gegenüber Umweltallergenen [26, 28, 43, 206]. Außerdem wurde mit dem Pricktest der Phänotyp des Asthma bronchiale bestimmt. Alle Untersucher wurden gemäß ISAAC II Manual in der Durchführung des Pricktests geschult [197]. Der Pricktest gilt der Bestimmung des spezifischen IgEs als gleichwertige, aber kostengünstigere Alternative. Man erhält die Ergebnisse der Untersuchung direkt im Anschluss an die Untersuchung, was Patienten verstärkt zur Teilnahme an Studien motiviert. Lokale Nebenwirkungen, wie etwa Pruritus und Erythem sind meist nur von kurzer Dauer und mit lokalen Antihistaminika gut behandelbar. Schwere Nebenwirkungen wie eine systemische, allergische Reaktion sind sehr selten [197, 207, 208]. Nachteilig wirkt sich jedoch aus, dass vor allem kleine Kinder häufig Angst vor der Untersuchung haben, da mit einer Lanzette die Haut oberflächlich angestochen werden muss. Außerdem ist die Untersuchung relativ zeitaufwendig (20-25 Minuten) und trotz Schulung der einzelnen Untersucher kann eine Beeinflussung des Ergebnisses nicht sicher ausgeschlossen werden (Untersucherbias).

Um eine Beeinflussung des Pricktestergebnisses durch Medikamente zu verhindern, wurde die Einnahme der Antihistaminika vor der Durchführung der Untersuchung ausgesetzt. Die am häufigsten eingenommenen Präparate Loratadin und Chlorphenamin wurden für mindestens eine, Cetirizin für mindestens zwei Wochen pausiert. Andere bei Asthma bronchiale verabreichte Medikamente wie glucokorticoidehaltige Sprays oder  $\beta$ 2-Sympathomimetika müssen für die Durchführung des Tests nicht ausgesetzt werden [207, 208].

### ***Gesamt-IgE***

Ein erhöhtes Gesamt-IgE ist ein Indikator für Atopie und Asthma bronchiale, wobei Sensitivität und Spezifität gering sind [206]. Das Risiko eines Asthma bronchiale korreliert mit einem erhöhten Gesamt-IgE, allerdings geht auch eine Vielzahl anderer Erkrankungen (z.B. Parasitosen) mit einem erhöhten Wert einher. Ein normaler Wert schließt eine Sensibilisierung und Asthma bronchiale nicht aus [207]. Ein Vorteil der Gesamt-IgE-Bestimmung ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Studien. Die Übereinstimmung der Werte verschiedener Labore beträgt 99% und ist damit höher als bei der Bestimmung der spezifischen IgE-Werte [28]. Außerdem ist sie kostengünstiger als die Bestimmung der spezifischen IgE-Werte.

Insgesamt wurde bei 84% der Kontrollen und 87% der Fälle das Gesamt-IgE bestimmt. Fehlende Blutuntersuchungen wurden durch Verweigerung einer Blutentnahme durch das Kind, bzw. durch den Erziehungsberechtigten, fehlgeschlagener Punktionen und dem Verlust von sechs Proben durch das Labor verursacht. Im Vergleich stimmten bei der ALEX-Studie, die im deutschsprachigem Europa durchgeführt wurde und ein ähnliches Studiendesign aufwies, nur 54% der Eltern einer Blutentnahme zu [87].

Im Gegensatz zum Pricktest müssen für die Bestimmung des Gesamt-IgEs Antihistaminika nicht abgesetzt werden [207].

### ***Fragebogen***

Der Fragebogen bestand zum größten Teil aus validierten Fragebogeninstrumenten anderer Studien. Zu den meisten Fragen existierte eine validierte Übersetzung ins Spanische [28, 201, 209]. Die Datenerhebung für den standardisierten Fragebogen wurde aufgrund des häufig niedrigen Bildungsniveaus und funktionellen Analphabetismus der erziehungsberechtigten Person und um den Informationsbias zu verringern, im computerassistierten Interviewstil durchgeführt. Die Untersucher wurden für die Durchführung entsprechend geschult. So ist es unwahrscheinlich, dass aufgrund des funktionellen Analphabetismus etwa die Fragen zum Tierkontakt falsch beantwortet wurden.

Dadurch dass der Fragebogen im Interview und damit nicht anonym gestellt wurde, könnte es zu „erwünschten“ Antworten (social desirable bias) beispielsweise bei der Frage zum Rauchen während der Schwangerschaft gekommen sein. Der Fragebogen wurde in der Fall- und in der Kontrollgruppe gleichermaßen häufig von der Mutter (Fälle 87%, Kontrollen 86%) bzw. einer anderen erziehungsberechtigten Person beantwortet, so dass es dadurch zu keiner Beeinflussung des Ergebnisses kam.

### ***Staubprobe***

Endotoxinkonzentrationen (EU/mg) wurden wie in früher publizierten Studien mit der Limulus lysate assay Methode (kinetic-QCL) bestimmt [87, 88, 198, 210-213]. Diese Methode wurde empfohlen, um den Bias bei der Probeentnahme zu minimieren [53, 214].

Damit die Endotoxinkonzentration der entnommenen Staubprobe die Exposition für einen möglichst langen Zeitraum repräsentiert, nahmen nur Kinder an der Studie teil, die im Laufe ihres Lebens nicht zwischen verschiedenen Orten umgezogen waren (Siehe Abschnitt 3.2). Umzüge innerhalb Valdivias wurden jedoch akzeptiert, was einen Expositionsbias verursachen könnte, da Umweltexpositionen verschiedener Stadtteile Valdivias variieren können. Über den Effekt der Endotoxinexposition im ersten Lebensjahr auf Asthma können aufgrund des großen Zeitintervalls zwischen Exposition und Probenentnahme keine verlässlichen Aussagen getroffen werden.

Die Staubprobe wurde von geschulten Mitarbeitern der Studie gemäß einem standardisierten Protokoll mit einem handelsüblichen Staubsauger mit eingebautem ALK-Filter im Wohnzimmer der Studienteilnehmer genommen [28]. Die Gewinnung der Staubprobe im Wohnzimmer gewährleistet im Vergleich zur Entnahme von der Matratze eine höhere Reproduzierbarkeit [215], könnte jedoch weniger verlässlich sein, da die Kinder sich über einen längeren Zeitraum im Bett aufhalten als im Wohnzimmer [74]. Zudem waren Matratzen aufgrund des humiden Klimas häufig zu feucht und schimmelig, um trockenen Staub für die Endotoxinwertbestimmung zu erhalten.

Eine Beeinflussung des Ergebnisses durch Fehler bei der Probenentnahme, bei der Prozessierung, der Endotoxinwertbestimmung der Staubprobe sowie durch unterschiedliche Stellen der Probenentnahme und verschiedene Jahreszeiten kann nicht ausgeschlossen werden [177, 211, 212, 216, 217].

Zudem war die Anzahl der Staubproben aus ländlichen Gebieten gering, da diese aufgrund der schlechten Infrastruktur nur mit geländegängigen Allradfahrzeugen erreichbar sind. Teilnehmer mit sehr hoher Endotoxinexposition könnten dadurch unterrepräsentiert sein.

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse

Die Studie konnte teilweise die Ergebnisse der Einflussgrößen auf Asthma bronchiale anderer, in westlichen Industrienationen durchgeführter epidemiologischer Studien, bestätigen. Im Folgenden wird der Zusammenhang zwischen den einzelnen Risikofaktoren sowie Umweltexpositionen im ersten Lebensjahr und Asthma bronchiale diskutiert.

### *Geschlechtsunterschiede*

An der Studie, die Kinder im Alter von 6-15 Jahren einschloss, nahmen insgesamt etwas mehr Jungen als Mädchen an der Studie teil, jedoch war der prozentuale Anteil der Asthmatiker in der Gruppe der Mädchen (39%) gleich hoch als in der Gruppe der Jungen (39%).

Generell sind im Kindesalter Jungen häufiger von Asthma bronchiale betroffen, als Mädchen [7, 84, 85]. Dies zeigte sich auch in einer in Santiago de Chile durchgeführten Studie [37]. Eine Metaanalyse bestätigte dies und zeigte gleichzeitig, dass mit Beginn der Pubertät Jungen und Mädchen zunehmend gleichermaßen häufig betroffen sind und im Erwachsenenalter die Asthmaprävalenz von Frauen sogar höher ist, als die der Männer [149]. Eine Studie mit über 27000 Teilnehmern zeigte, dass bis zum 12. Lebensjahr Jungen häufiger betroffen waren, ab dem 13. Lebensjahr die Mädchen [218]. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass in dieser Studie die Asthmaprävalenz von Jungen und Mädchen im Alter von 6-15 Jahren insgesamt vergleichbar war.

Der in den meisten Studien beobachtete Geschlechterunterschied bei der Asthmaprävalenz lässt sich zum einen durch immunologische Unterschiede erklären, zum anderen dadurch, dass im Kindesalter Knaben häufiger allergisch sensibilisiert sind und im Vergleich zu den Mädchen kleinere Lungen haben. Ab der Pubertät könnten hormonelle Veränderungen und die dann größere Lunge der Jungen die zunehmend höhere Prävalenz bei den Frauen erklären [149, 219]. Außerdem erkranken Frauen häufiger an nicht atopischem Asthma bronchiale, das in der Regel erst später auftritt, als der atopische Phänotyp [46].

### ***Familienanamnese***

Fälle wiesen deutlich häufiger eine positive Familienanamnese auf als Kontrollen. Asthma bronchiale der Mutter oder des Vaters war dabei der stärkste Risikofaktor. Die Ergebnisse entsprechen damit denen anderer Studien [64, 85, 220-223]. Insgesamt waren etwa 8% der Mütter und Väter an Asthma bronchiale erkrankt. Dies entspricht in etwa der Prävalenz von Asthma bronchiale für Erwachsene in Chile [224]. Bei der Erkrankung der Eltern wurde die Arztdiagnose vorausgesetzt, was das Ergebnis beeinflusst haben könnte. Oft beschrieben die Eltern typische Symptome von Asthma bronchiale oder einer allergischen Rhinitis bei sich, hatten wegen dieser Beschwerden jedoch nie einen Arzt konsultiert. Außerdem wussten Mütter gesunder Kinder häufiger nicht, ob der Vater des Kindes im Kindesalter an Asthma bronchiale oder allergischer Rhinitis erkrankt war. Oft konnten die Mütter gar keine Angaben zum Vater machen. Des Weiteren könnten Eltern von asthmatischen Kindern ihre eigene Erkrankung häufiger ärztlich diagnostiziert haben als Eltern gesunder Kinder.

### ***Stadt-Land-Unterschied***

In der Studie wurden Fälle und Kontrollen nach Wohnort häufigkeitsgematcht. Deshalb kann keine Aussage über einen Stadt-Land-Unterschied zwischen Asthmatikern und Kontrollen getroffen werden. Allerdings bestätigten Ergebnisse einer parallel durchgeführten Untersuchung einer Mitarbeiterin der VERMEE-Studie, dass Kinder aus dem Stadtgebiet Valdivias statistisch signifikant häufiger über Asthmasymptome berichteten als Kinder aus ländlichen und semi-urbanen Gebieten der Umgebung Valdivias. Für atopisches Asthma bronchiale war der Unterschied am größten [225]. Für Südamerika gibt es hierzu insgesamt nur sehr wenige Daten [15].

Studien aus Europa hingegen zeigten für die Landbevölkerung im Vergleich zur Stadtbevölkerung ein geringeres Asthmarisiko [14, 15, 49]. Das Aufwachsen in einer ländlichen Gegend führte dabei vor allem zu einem niedrigeren Risiko für Atopie, was durch zahlreiche Studien in Europa bestätigt wurde [88, 226, 227]. Die Ergebnisse für Asthma bronchiale waren hingegen weniger konsistent [61]. Außerdem wurde bei Kindern, die auf einem Bauernhof aufwuchsen, eine niedrigere Asthmaprävalenz beobachtet als bei Kindern, die zwar in einem ländlichen Gebiet, nicht jedoch auf einem Bauernhof aufwuchsen [88, 109]. Andere Studien konnten allerdings keinen Zusammenhang zwischen dem Fallstatus und dem Leben auf dem Land feststellen [226, 228]. Auch könnte die Assoziation nur für den atopischen Phänotyp Gültigkeit besitzen [61].

Die niedrigere Prävalenz von Asthma bronchiale bei Aufwachsen und Leben auf dem Land ist möglicherweise durch den dadurch verbundenen häufigeren Kontakt zu Tieren begründet [14, 61].

### ***Tierkontakt***

Die Teilnehmer an der Studie gaben insgesamt sehr häufig einen regelmäßigen Kontakt zu Katzen (40%) und Hunden (61%) im ersten Lebensjahr an. Bei einer Metaanalyse von europäischen Geburtskohortenstudien über Asthma bronchiale und Allergien betrug die durchschnittliche Häufigkeit des Katzenbesitzes 15% und lediglich 12% waren Besitzer eines Hundes [98]. Dies liegt neben der ausgesprochenen Tierfreundlichkeit der Chilenen auch daran, dass Hunde häufig zur Bewachung des Hauses gehalten werden. Außerdem dienen Katzen und Hunde dem Fangen von Mäusen und Ratten. Im ersten Lebensjahr hatten bereits 16% der Studienteilnehmer regelmäßigen Kontakt zu Stalltieren (Rinder, Schweine usw.).

In der vorliegenden Studie war der regelmäßige Stalltierkontakt im 1. Lebensjahr sowohl in der bivariaten ( $p=0,03$ ) als auch in den Confounder-adjustierten multiplen Regressionsanalysen für die gesamte (OR 0,40; 95% CI 0,19 – 0,83) bzw. für die atopische Studienpopulation (0,36 (0,15 – 0,87) statistisch signifikant mit Asthma bronchiale assoziiert. Die inverse Korrelation des Stalltierkontaktes mit dem Fallstatus war insgesamt etwas stärker ausgeprägt als die des Haustierkontakts. Der Haustierkontakt im 1. Lebensjahr erreichte zudem nur im bivariaten Modell ( $p=0,04$ ) und in der Sensitivitätsanalyse für Atopiker (OR 0,53; 95% CI 0,30 – 0,91) statistische Signifikanz. Im logistischen Regressionsmodell für die gesamte Studienpopulation war der Zusammenhang nur tendenziell signifikant (OR 0,70; 95% CI 0,45 – 1,09).

Auch die Analysen für die einzelnen Tierarten (z.B. Katzen, Hunde, Kühe, Hühner usw.) ergaben jeweils eine statistisch signifikante inverse Assoziation mit dem Fallstatus ( $p<0,05$ ). Jedoch waren die Fallzahlen der stalltierexponierten Kinder gering und die Übereinstimmung des Kontakts zu den einzelnen Stalltieren war sehr hoch (Daten nicht gezeigt). Auch gab es eine hohe Übereinstimmung zwischen dem Kontakt zu Haus- und Stalltieren. So hatten fast alle Studienteilnehmer mit Stalltierkontakt auch Kontakt zu Haustieren und 87% der Studienteilnehmer mit Katzenkontakt im ersten Lebensjahr hatten auch Kontakt zu Hunden, so dass nur bedingt Rückschlüsse auf unterschiedlich starke Effekte der einzelnen Tiere geschlossen werden kann.

Die Resultate dieser Studie entsprechen damit den Ergebnissen anderer Studien, die zusammenfassend einen vor Asthma bronchiale schützenden Effekt des Tierkontakts, insbesondere des Stalltierkontakts im jungen Alter feststellten.

Die Ergebnisse hinsichtlich der Auswirkung des Haustierkontakt im ersten Lebensjahr auf Asthma bronchiale waren insgesamt weniger konsistent als die des Stalltierkontakts [61, 99, 229]. Eine Studie von Hesselmar et al. zeigte, dass Haustierkontakt im ersten Lebensjahr mit einem geringeren Asthmarisiko einherging [100]. Andere Studien bestätigten einen tendenziell schützenden Effekt der Exposition gegenüber Hunden im ersten Lebensjahr, nicht jedoch gegenüber Katzen [101, 102, 230], wobei das Ergebnis in einer dieser Studien nur bei fehlender elterlichen Atopie statistisch signifikant war [102]. In zwei Geburtskohortenstudien war weder der Katzen- noch der Hundekontakt statistisch signifikant mit Asthma bronchiale verbunden [84, 85]. In einer dieser Studien war im Confounder-adjustierten Modell der Hundekontakt im ersten Lebensjahr sogar positiv mit Asthma bronchiale assoziiert [85]. Studien, die die Exposition zu Haustierallergenen quantitativ erfassten, zeigten ebenfalls uneinheitliche Ergebnisse [84, 85, 95].

Die inkonsistenten Ergebnisse zur Assoziation zwischen Haustierkontakt und Asthma bronchiale könnten in möglichen Störgrößen begründet sein. So zeigte sich, dass bei Kindern von Atopikern oder bei Kindern mit atopischen Geschwistern der Haustierbesitz statistisch signifikant geringer war [98]. In der vorliegenden Studie fand gleichzeitig zum Haustierkontakt häufig Kontakt zu Stalltieren statt. Das Asthmarisiko könnte zudem durch die Intensität des Tierkontaktes beeinflusst werden und dadurch, ob sich die Tiere innerhalb des Wohnbereiches aufhalten [61]. In dieser Studie wurde dies jedoch nicht genauer untersucht.

Für Südamerika wurden bisher sehr wenige Daten veröffentlicht, in welchen die Auswirkungen des Kontaktes zu Tieren im ersten Lebensjahr auf die Asthmaprävalenz untersucht wurden. In einer chilenischen Studie waren Katzen im ersten Lebensjahr ein Risikofaktor und Hunde ein protektiver Faktor für allergische Rhinitis. Jedoch konnte keine Auswirkung auf Asthma bronchiale festgestellt werden. In dieser Studie wurden allerdings Erwachsene rückwirkend zu ihrer Exposition zu Tieren im ersten Lebensjahr gefragt, was zu einem Recall Bias geführt haben könnte. Außerdem wurden die Studienteilnehmer deutlich vor Beginn der Transition Chiles geboren und wuchsen deshalb unter anderen Lebensbedingungen auf, als die Teilnehmer der hier vorgestellten Studie [25].

Die Literatur zum Einfluss des Stalltierkontaktes auf Asthma bronchiale ist hingegen eindeutiger. Die meisten in westlichen Industrienationen durchgeführten Studien zeigten einen inversen Zusammenhang zwischen Stalltierkontakt im Kindesalter und Asthma bronchiale [61, 231, 232]. Nur wenige Studien zeigten keine statistisch signifikante Assoziation [158, 233, 234]. Keine Studie zeigte eine höhere Asthmaprävalenz für Kinder, die auf einem Bauernhof aufwuchsen [61]. Dabei war der protektive Effekt für Atopie insgesamt stärker ausgeprägt als für Asthma bronchiale [61].

Eine Studie von Riedler et al. zeigte die besondere Bedeutung des Stalltierkontaktes im ersten Lebensjahr. Stalltierkontakt im ersten Lebensjahr und gleichzeitiger Konsum von Bauernhofmilch verringerten in dieser Studie deutlich das Asthmarisiko. Beginn der Stalltierkontakt oder der Bauernhofmilchkonsum erst nach dem ersten Lebensjahr, wirkte sich das nicht mehr statistisch signifikant auf das Asthmarisiko aus [88]. Den stärksten schützenden Effekt hatte der Kontakt zum Bauernhof dann, wenn er schon im Mutterleib begann und mindestens bis zum fünften Lebensjahr fortbestand [49, 86, 88].

Das Ergebnis für den Tierkontakt speziell im ersten Lebensjahr könnte dadurch beeinflusst worden sein, dass sich auch der pränatale Tierkontakt der Mutter auf das Erkrankungsrisiko auswirkte [72, 235] und eine hohe Übereinstimmung zwischen Stalltierkontakt der Mutter in der Schwangerschaft bzw. des Kindes im ersten Lebensjahr anzunehmen ist. Nach der mütterlichen Exposition während der Schwangerschaft wurde in unserer Studie nicht gefragt.

Der Mechanismus, warum Tierkontakt vor Asthma bronchiale schützt, ist nicht genau bekannt. Möglicherweise sind Kinder mit regelmäßigem Tierkontakt stärker gegenüber mikrobiellen Substanzen wie beispielsweise Endotoxinen exponiert, die immunmodulierend wirken [61, 74, 88]. Eine tierexperimentelle Studie bestätigte diese Theorie für allergisches Asthma [236].

### ***Endotoxinexposition***

Diese Studie ist die erste, die den Zusammenhang zwischen Endotoxin als objektiven Marker der mikrobiellen Exposition und Asthma bronchiale in Chile untersucht. Die Endotoxinkonzentration der Staubprobe betrug zwischen 4,2 EU/mg und 956,9 EU/mg. Der geometrische Mittelwert betrug 39,6 EU/mg bei den Fällen und 31,6 EU/mg bei den Kontrollen ( $p_{U\text{-Test}}=0,06$ ). Ähnliche Werte wurden auf Matratzen in europäischen Bauernhöfen (ALEX-Studie) gemessen, während die Endotoxinkonzentration der vom Wohnzimmerboden genommenen Proben höher war als in der vorliegenden Studie [87, 88, 198]. Des Weiteren war die Endotoxinkonzentration höher als in ländlichen Gegenden Europas, in Studien aus Belgien, Neuseeland, Norwegen bzw. aus Brasilien [213, 216, 237-239] und niedriger als in US-amerikanischen (Groß-) Städten [211, 212, 240, 241] und in Puerto Rico [210].

In der vorliegenden Studie war eine hohe Endotoxinkonzentration in der Staubprobe ein tendenziell statistisch signifikanter Prädiktor für den Fallstatus ( $p_{U\text{-Test}}=0,06$ ; OR 1,79; 95% CI 1,04 – 3,09). Die Stratifizierung der logistischen Regressionsmodelle für Fälle mit Giemen in den letzten 12 Monaten zeigte sich ein starker und statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Endotoxin und dem (OR 3,11; 95% CI 1,45 – 6,68), während bei Stratifizierung für Studienteilnehmer ohne Giemen in den letzten 12 Monaten keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte (OR 1,35; 95% CI 0,71 – 2,55). Die Stratifizierung für Atopie führte zu keiner Änderung im Vergleich zu den Resultaten der gesamten Studienpopulation (1,86; 95% CI 1,03 – 3,30). Des Weiteren ging eine erhöhte Endotoxinkonzentration mit Giemen in den letzten 12 Monaten einher ( $p=0,003$ ).

Die ermittelten Ergebnisse stimmen mit Erkenntnissen aus epidemiologischen Studien im landwirtschaftlichen Berufsumfeld in Europa überein, die eine hohe Endotoxinexposition als Risikofaktor für Atemwegsobstruktion, Giemen, bronchiale Hyperreagibilität und nicht atopisches Asthma identifizierten [53, 73, 179]. Ebenso war in US-amerikanischen (Groß-)städten eine hohe Endotoxinexposition mit Asthma bronchiale assoziiert [94, 211, 212, 240]. Im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie mit allerdings nur 12 Teilnehmern (6-16 Jahre) wurde in Sao Paulo, Brasilien über ein Jahr hinweg monatlich die Endotoxinkonzentration im Hausstaub des Wohnzimmerbodens und der Matratze bestimmt. Dabei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Endotoxinlevels in der Wohnung der Asthmatikern bzw. der Kontrollen. Jedoch war erhöhtes Endotoxin statistisch signifikant mit Asthmasymptomen assoziiert. Rizzo et al. vermuteten, dass die Endotoxinexposition den symptomtriggernden Effekt der Hausstaubmilben verstärkt und somit verantwortlich war für die Exazerbation von allergischem Asthma bronchiale [216]. Dieses wurde auch von Michel et al. beobachtet, die den Zusammenhang zwischen Endotoxin und Asthma bronchiale in Belgien untersuchten. Zudem waren auch hier hohe Endotoxinlevels positiv mit Asthmasymptomen und der Schwere der Erkrankung korreliert [238, 242]. In einer in Puerto Rico durchgeführten Studie waren die gemessenen Endotoxinlevels insgesamt sehr hoch (Mittelwert 219 EU/mg) und erhöhte Werte waren mit häufigeren Arztbesuchen und einer erhöhten Frequenz der Benutzung inhalativer Asthmamedikation sowie des Aufsuchens der Nothilfe assoziiert [210].

Die Inhalation von Endotoxinen triggert Atemwegsentzündungen und die Freisetzung proinflammatorischer TH1-Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-8, die zu Bronchoobstruktion und damit zu Asthma bronchiale beitragen [53, 168, 243]. Dies wird durch die Beobachtung in der vorliegenden Studie unterstützt, die eine starke und statistisch signifikante Korrelation von erhöhten Endotoxinlevels mit Giemen in den letzten 12 Monaten zeigte ( $p=0,003$ ).

Die Ergebnisse unserer Studie deuten auch darauf hin, dass in dieser Population die Wirkung der Endotoxine als Trigger einer neutrophilen Atemwegsentzündung und damit einhergehenden Asthmasymptomen möglicherweise stärker ist als die endotoxinassoziierten genetischen Modifizierungen, die das Risiko einer Asthmaerkrankung senkten. In diesem Zusammenhang zeigten Studien einen inversen Zusammenhang zwischen erhöhter Endotoxinexposition und Asthma bronchiale durch Modifizierung von Interferon gamma, CD14-, IL12-, TLR2- und TLR4- Genen [87, 88].

In verschiedenen Studien wurde ein schützender Effekt der Endotoxinexposition vor Asthma bronchiale und insbesondere vor Atopie aufgezeigt. Braun-Fahrlander et al. berichteten, dass hohe Endotoxinkonzentrationen in den Matratzen der Kinder vor Allergien und atopischen Asthma bronchiale schützte. Kein statistisch signifikanter Zusammenhang zeigte sich für nicht atopische giemende Atemgeräusche [87, 88].

In einer Geburtskohortenstudie aus den Niederlanden waren erhöhte Endotoxinlevels und Pilzsporen im Alter von drei Monaten invers mit Arzt diagnose eines Asthma bronchiale im Alter von vier Jahren assoziiert [177]. Gereda et al. zeigten, dass erhöhte Endotoxinlevel durch Stärkung von TH-1-Immunreaktionen vor allergischer Sensibilisierung schützten [244]. Abraham et al. zeigten in einer Geburtskohortenstudie, dass Kinder mit atopischen oder asthmatischen Eltern bei erhöhter Endotoxinexposition im Alter von zwei bis drei Monaten eine verringerte TH-2-Immunantwort mit niedrigeren IL13-Level im Alter von zwei bis drei Jahren zeigten [245]. In Zwei Studien, die in nicht-westlichen Ländern (Ägypten, Palästina) durchgeführt wurden, lassen vermuten, dass erhöhte Endotoxinkonzentrationen in Staubproben auch in einem weniger industrialisierten Umfeld mit einem geringeren Risiko von Asthma bronchiale und Atopie einhergehen könnten [246, 247]. Smit et al. zeigten, dass bei erwachsenen Landwirten eine hohe Endotoxinexposition mit bronchialer Hyperreagibilität und giemenden Atemgeräuschen assoziiert war, jedoch vor allergischer Sensibilisierung schützte [248]. Auch in einer Geburtskohortenstudie aus Boston war eine erhöhte Endotoxinkonzentration im Alter von zwei bis drei Monaten mit einem erhöhten Risiko für giemende Atemgeräuschen und mit einem geringerem Risiko für Atopie im Schulalter assoziiert [94].

Im Rahmen der ISAAC-II Studie durchgeführte Untersuchung zeigte, dass die Effekte der Endotoxinexposition zwischen den einzelnen Ländern variierten. Insgesamt war eine erhöhte Endotoxinexposition im Wohnzimmerflur im Alter von 9-12 Jahren jedoch invers mit Atopie und Asthma bronchiale assoziiert [249]. Campo et al. und Bertelsen et al. stellten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Endotoxin und Asthma bronchiale fest [239, 241]. In letzterer war der Median der Endotoxinkonzentration insgesamt niedrig (19 EU/mg), so dass die Endotoxinexposition vermutlich nicht ausreichend hoch war, um sich auf Asthma bronchiale auszuwirken [239].

Die Exposition im ersten Lebensjahr könnte dabei von besonderer Bedeutung sein [88]. Allerdings lässt das verwendete Studiendesign mit einem langen Zeitraum zwischen dem ersten Lebensjahr und der Probenentnahme keine ausreichend verlässlichen Schlussfolgerungen zwischen dem Zusammenhang der frühkindlichen Endotoxinexposition und Asthma bronchiale zu. Auch die Dauer der Exposition wurde dabei nicht hinreichend berücksichtigt. Allerdings zeigten andere Querschnittsstudien eine inverse Assoziation zwischen Endotoxinexposition und Asthma bronchiale auch wenn die Probe im Schulalter genommen wurde [87, 88, 237]. In einer amerikanischen Studie war die Endotoxinkonzentration gemessen im Alter von 12 Monaten statistisch signifikant mit den später im Alter von 36 Monaten gemessenen Werten assoziiert. Möglicherweise unterscheidet sich jedoch das vorliegende Studienkollektiv von diesen Studien, da insbesondere innerhalb des Stadtgebietes von Valdivia Umzüge sehr häufig waren.

Eine weitere Confounderquelle könnte sein, dass sich im Wohnzimmer von Fällen häufiger Teppichböden befanden als bei den Kontrollen ( $p=0,02$ ). Und bei Teppichböden im Wohnbereich lagen die Endotoxinlevels in der Staubprobe statistisch signifikant häufiger über dem 75. Perzentil ( $p=0,002$ ). Allerdings wurde in den logistischen Regressionsmodellen für Teppichboden im Wohnzimmer adjustiert. Möglicherweise werden in Häusern asthmatischer Kinder häufiger Teppiche verlegt wurden, um die Häuser wärmer zu halten, oder zumindest den Eindruck einer wärmeren Wohnung zu vermitteln. Auch die Level von Allergenen (Hausstaubmilben, Hunde-, Katzenallergene), welche ebenso Asthmasymptome triggern, könnten möglicherweise wie die Endotoxine in Wohnungen mit Teppichboden erhöht sein und die Beziehung zwischen Endotoxin und Asthma bronchiale in der diesem Studienkollektiv confunden. In der vorliegenden Studie war die Prävalenz einer allergischen Sensibilisierung sehr hoch, insbesondere die gegenüber Hausstaubmilben. Wie bereits beschrieben, wurde in anderen Studien beobachtet, dass eine erhöhte Endotoxinexposition vor allem bei Vorliegen einer Sensibilisierung gegenüber Hausstaubmilben gierende Atemgeräusche triggerte [216, 238, 242]. Weiterer Bias bezüglich der Ergebnisse der Endotoxinkonzentration in den Staubproben könnte durch die Methodik der Probenentnahme und Prozessierung verursacht sein (siehe 5.1.4).

Da in den erwähnten europäischen Studien [87, 88, 177] ähnlich hohe Endotoxinwerte bestimmt wurden wie in der vorliegenden Studie, die Auswirkung jedoch gegensätzlich war, sollten neben dem Timing der Exposition auch die Auswirkung genetischer Unterschiede zwischen der chilenischen und der europäischen Population in Betracht gezogen werden.

Zudem wurde mit Endotoxin ein Marker für bakterielle Zellwandbestandteile bestimmt, andere in der vorliegenden Studie nicht untersuchte mikrobielle Expositionen wie beispielsweise Mould  $\beta(1,3)$ -glucane könnten sich auf die Entstehung von Asthma bronchiale auswirken und ein Confounder der vorliegenden Ergebnisse sein [61, 237, 250]. Schimmelanigene könnten vor allem in dieser Studienpopulation aufgrund des Schimmel begünstigenden, feuchten Klimas Valdivias und des statistisch signifikanten Zusammenhangs von selbstberichteten Schimmel mit dem Fallstatus einen signifikanten Beitrag zur Asthmaerkrankung leisten.

### ***Passivrauchexposition***

Die Passivrauchexposition („Environmental tobacco smoke“ ETS) war in unserem Studienkollektiv sowohl pränatal (47%) als auch im ersten Lebensjahr (55%) insgesamt hoch, was vermutlich durch den meist niedrigen soziökonomischen Status erklärbar ist. Mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft wurde von 8% der Teilnehmer angegeben, während dem ersten Lebensjahr von 17%. In deutschen Studien rauchten im Vergleich 5% [251]- 32% [10, 56] der Mütter in der Schwangerschaft, die Prävalenz von ETS im ersten Lebensjahr betrug 19% [251].

Allerdings war in der vorliegenden Studie weder das Rauchen der Mutter in der Schwangerschaft, noch die ETS in der Schwangerschaft bzw. im ersten Lebensjahr statistisch signifikant mit Asthma bronchiale assoziiert. Auch nach Adjustierung für potentielle Confounder zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Die Resultate der Studie unterscheiden sich damit von den Ergebnissen der meisten anderen Studien, die ETS meist als Risikofaktor für Asthma bronchiale identifizierten [252]. Sowohl die pränatale [251] als auch die postnatale ETS erhöhten unabhängig voneinander das Erkrankungsrisiko [139, 140, 251]. Metaanalysen zeigten, dass die postnatale ETS des Kindes vermehrt mit Asthma bronchiale einherging [138-140]. Vor allem das mütterliche Rauchen stellte einen Risikofaktor für Asthma bronchiale dar [84, 85, 138, 141]. Eine Metaanalyse von Vork et al. identifizierte die Dauer der Exposition als entscheidenden Faktor [139]. ETS im frühen Kindesalter führte zu einem höherem Erkrankungsrisiko als ETS im Schulalter [253]. Mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft war ebenfalls positiv mit Asthma bronchiale assoziiert, wie unter anderem Hylkema et al. in einem Review zeigten [109, 252, 253]). Dies könnte unter anderem der mit ETS assoziierten verringerten Lungenentwicklung des Kindes geschuldet sein [253-256]. Nur in wenigen anderen Studien zeigte sich kein Zusammenhang zwischen pränataler bzw. postnataler ETS und Asthma bronchiale [139, 251]). Dies könnte in den geringen Fallzahlen begründet sein. Möglicherweise ist ETS vor allem mit nicht-atopischem Asthma bronchiale assoziiert.

Der genaue Mechanismus des Zusammenhangs von ETS mit Asthma bronchiale ist bisher nicht bekannt [138, 252]. Generell können die Ergebnisse von Studien zur ETS dadurch beeinflusst werden, dass ETS zu einem schwereren Verlauf des Asthmas beitragen und Exazerbationen auslösen kann [7, 138]. Dies könnte dazu führen, dass bei ETS-Exponierten die Erkrankung häufiger ärztlich diagnostiziert wird.

Eine mögliche Bias-Quelle bei dieser Studie war zudem die Tatsache, dass aufgrund des meist niedrigen Bildungsniveaus der erziehungsberechtigten Personen der Fragebogen vom Untersucher im Interviewstil erhoben wurde und somit nicht anonym durchgeführt werden konnte. Bei der Befragung fiel auf, dass den Müttern Rauchen in der Schwangerschaft und während der Stillzeit als Risikofaktor für Asthma bronchiale oft bekannt war, was möglicherweise zu Antworten entsprechend der sozialen Erwünschtheit vor allem von Müttern asthmatischer Kinder geführt haben könnte.

Aus Lateinamerika gibt es insgesamt nur wenig Daten zum Zusammenhang von ETS im Mutterleib bzw. in den frühen Lebensjahren und Asthma bronchiale [15]. In einer Studie aus Mexico [257] war ETS bis zum 2. Lebensjahr mit Asthma bronchiale assoziiert. Außerdem wurde, wie auch in einer Studie aus Costa Rica [258] ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen mütterlichem Rauchen während der Schwangerschaft und Asthma bronchiale gezeigt.

### ***Infektionserkrankungen***

Die Fälle erkrankten auch nach Adjustierung für potentielle Confounder im ersten Lebensjahr statistisch signifikant häufiger an Pneumonien als die Kontrollen. Bei der Sensitivitätsanalyse für Atopiker war der Zusammenhang jedoch nicht mehr statistisch signifikant.

Dies könnte bedeuten, dass Pneumonien im ersten Lebensjahr vor allem das Risiko für A nicht-atopisches Asthma bronchiale erhöhen. Allerdings könnte diese Beobachtung auch in der geringen Fallzahl und damit niedrigen Power begründet sein. In einer Studie, die in einem Consultorio in Santiago de Chile durchgeführt wurde, erkrankten Kinder mit nicht-atopischem Asthma bronchiale statistisch signifikant häufiger an Pneumonien als Kinder mit atopischem Asthma bronchiale [259].

In vorliegender Studie wurde im Interview nach Pneumonien im ersten Lebensjahr gefragt. Aufgrund des zeitlichen Zurückliegens des Ergebnisses kann ein Recall Bias nicht ausgeschlossen werden. Die Krankenakten der Kinder waren meist unvollständig bzw. nicht lesbar und wurden deshalb hierfür nicht eingesehen. Ein Erregernachweis wurde bei den Studienteilnehmern in der Regel nicht gemacht bzw. die Information war nicht mehr verfügbar. Es ist denkbar, dass die Eltern auch aufgrund des meist niedrigen Bildungsniveaus Pneumonien mit anderen schweren Atemwegsinfekten wie beispielsweise einem Pseudokrapp oder einer Bronchiolitis verwechselt haben konnten. Die Bronchiolitis wird meist von RSV („respiratory syncytial virus“) ausgelöst und ist im ersten Lebensjahr die häufigste Erkrankung der unteren Atemwege. Sie gilt als Risikofaktor für Asthma bronchiale [85, 107]. Akute Atemwegsinfekte sind in Valdivia aufgrund des kalten, extrem regenreichen Winters und der meist einfachen, unzureichend beheizten Häuser häufig und oft langwierig [260]. In Chile werden Pneumonien im ersten Lebensjahr häufiger von Viren (RSV, Influenza, Adenoviren) als von Bakterien (Gram-negative Bakterien, Streptokokken, Staphylokokkus aureus, Haemophilus influenzae Typ b (Hib), Pneumokokken) verursacht. Der häufigste Erreger ist das RSV [260].

In vielen anderen Studien wurde der Zusammenhang zwischen viralen Atemwegserkrankungen im ersten Lebensjahr und Asthma bronchiale untersucht. Akute Infektionen der unteren Atemwege (RSV-Infektionen, Rhinoviren-, Bronchitis, Pneumonien) im ersten Lebensjahr waren statistisch signifikant mit Asthma bronchiale assoziiert [85, 107, 112, 261-266]. Akute Infekte der unteren Atemwege sind vor allem bei einer gleichzeitigen, frühen atopischen Sensibilisierung ein starker Prädiktor für Asthma bronchiale („two hit“-Modell) [17, 111]. Letztendlich ist bislang aber noch nicht abschließend geklärt, ob virale Atemwegsinfektionen die Entwicklung des Asthmas beeinflussen oder ob sie Ausdruck einer bereits bestehenden Prädisposition für Asthma bronchiale sind [267].

Zur Bedeutung bakteriell bedingter Pneumonien im ersten Lebensjahr für die spätere Erkrankung an Asthma bronchiale gibt es nur sehr wenige Daten. Infektionen mit *Chlamydia pneumoniae* oder *Mycoplasma pneumoniae*, Erreger atypischer Pneumonien, führten zu Exazerbationen und verringerter Lungenfunktion. Außerdem waren die Atemwege bei chronischem, stabilem Asthma bronchiale häufiger mit *M. pneumoniae* und *C. pneumoniae* besiedelt. Die Auswirkungen auf die Pathogenese von Asthma bronchiale sind jedoch unklar [267, 268].

Keuchhusten und Windpocken gingen in der vorliegenden Studie nicht statistisch signifikant mit dem Fallstatus einher, allerdings war die Prävalenz dieser Erkrankungen im ersten Lebensjahr nur sehr gering (2% bzw. 3%). Parasiten im ersten Lebensjahr wurden wegen eines möglichen starken Recall Bias nicht ausgewertet.

Impfungen waren in unserer Studie nicht statistisch signifikant mit Asthma bronchiale assoziiert, jedoch ist die Power dieses Ergebnisses gering, da insgesamt 99% der Studienteilnehmer gemäß des chilenischen Impfschemas geimpft wurden. Eine Metaanalyse von Sanchez-Solis et al. zeigte ebenfalls keine signifikante Assoziation von Impfungen und Asthma bronchiale [81].

### ***Wohnhygiene im ersten Lebensjahr***

Die Studienteilnehmer verwendeten zum Kochen am häufigsten Gas und zum Heizen Brennholz. Elektroherde bzw. Paraffin-, Kohle- oder Elektroheizer wurden nur in wenigen Haushalten benutzt.

Heizen mit Brennholz wirkte sich auch nach Adjustierung für mögliche Confounder nicht statistisch signifikant auf das Asthmarisiko aus. Heizen mit Paraffin war in der bivariaten Analyse ein Risikofaktor für Asthma bronchiale. Im Confounder adjustierten Modell war der Zusammenhang jedoch nicht mehr statistisch signifikant, was möglicherweise auf zu geringe Fallzahlen zurückzuführen sein könnte. Elektroheizer waren in der bivariaten Analyse hingegen invers mit Asthma bronchiale assoziiert ( $p=0,01$ ), jedoch war die Fallzahl der Exponierten ebenso wie bei Paraffin und Kohle gering und der Zusammenhang bestand nicht in der Confounder-adjustierten Analysen (OR 0,44; 95% CI 0,09 – 2,15). Neben dem Recall Bias könnte das Ergebnis für die Elektroheizer zusätzlich durch den damit verbundenen geringeren Gebrauch schadstoffreicher Heizmethoden beeinflusst worden sein. Die Benutzung von Gasheizern war schwach mit dem Fallstatus assoziiert ( $p=0,13$ ). Wurde für potentielle Confounder adjustiert bestand eine tendenzielle statistische Signifikanz nur für die Gruppe der Atopiker (OR 1,99; 95% CI 0,96 – 4,10) nicht jedoch für die gesamte Studienpopulation (OR 1,35; 95% CI 0,73 – 2,47). Auch dieses Ergebnis könnte durch geringe Fallzahlen und Recall Bias beeinflusst worden sein. Die verschiedenen zum Kochen verwendeten Brennstoffe waren nicht mit Asthma bronchiale assoziiert.

Auch in den meisten anderen Studien war Heizen mit Gas ein Risikofaktor für Asthma bronchiale [269, 270]. Zwei Studien aus Australien untersuchten dabei die Auswirkungen der Exposition des ersten Lebensjahres. Wurde im Alter von einem Monat Gas zum Heizen verwendet, war das Asthmarisiko im Alter von sieben Jahren statistisch signifikant erhöht [270]. In der anderen Studie wurde die unterschiedliche Auswirkung von schadstoffreichen (Gasheizer, offene Feuer, Kerosinheizer) bzw. von schadstoffarmen Heizern (Zentralheizung, Elektroheizer) auf die Asthmaprävalenz untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass die Exposition gegenüber schadstoffreichen Heizern im ersten Lebensjahr mit bronchialer Hyperreagibilität, giemenden Atemwegsgeräuschen und aktuellen Asthmasymptomen im Alter von 8-11 Jahren einherging. Jedoch wurde kein statistisch signifikanter Einfluss auf die Arzt diagnose Asthma bronchiale und Atopie festgestellt. Die aktuelle Exposition war im Gegensatz zu der im ersten Lebensjahr nicht mit Asthma bronchiale assoziiert [143]. Die von schadstoffreichen Heizern freigesetzten Verbrennungsprodukte, wie etwa das von Gasheizern (ohne Dampfabzug) produzierte Stickstoffdioxid, führten vermehrt zu Atemwegssymptomen und könnten ursächlich für ein erhöhtes Risiko für Asthma bronchiale sein [143, 271].

Bei einer Studie mit 2-6-jährigen Afroamerikanern war hingegen weder die Exposition gegenüber Gas-, Elektrokoher bzw. Gasheizer im ersten Lebensjahr, noch die aktuelle Exposition mit Asthma bronchiale assoziiert. Jedoch war die Fallzahl gering und das Studienkollektiv war für eine sichere Asthmediagnose zu jung [272].

Die verschiedenen zum Kochen verwendeten Brennstoffe waren in dieser Studie nicht mit Asthma bronchiale assoziiert. Die Ergebnisse der Literatur bezüglich des Kochens mit Gas waren inkonsistent. Während bei einer Studie eine Assoziation zwischen Kochen mit Gas und Asthma bronchiale bestand [273], zeigten die meisten anderen Studien keinen Zusammenhang [37, 272, 274-276]. Dies könnte darin begründet sein, dass die Exposition nur in der Küche und für vergleichsweise kürzere Zeit stattfindet als bei Heizern mit Gas.

Die meisten Studien zeigten keinen Zusammenhang zwischen Heizen mit Brennholz und Asthma bronchiale bei Kindern [274, 277-279]. In Entwicklungsländern durchgeführten Studien führte Kochen mit Brennholz genau dann häufiger zu Asthma bronchiale des Kindes, wenn dies am offenen Feuer stattfand und mit einer hohen Schadstoffbelastung einherging [23, 142, 280, 281]. In Valdivia werden offene Feuer ohne Rauchabzug jedoch nicht verwendet, was den fehlenden Zusammenhang zwischen Kochen mit Brennholz und Asthma bronchiale in der vorliegenden Studie erklären könnte.

Kohle und Kerosin als Heiz- bzw. Kochmaterial geht ebenfalls mit einer hohen Schadstoffbelastung einher und war in anderen Studien mit dem Asthmarisiko assoziiert [274, 280, 282-284]. Die Auswertung der ISAAC-Kohorte von Münster zeigte keinen Zusammenhang von Heizen mit Kohle, Gas, Öl oder Holz bzw. von Kochen mit Gas [274].

Die Exposition des ersten Lebensjahres wurde in den meisten Studien nicht untersucht. Für Südamerika gibt es nur sehr wenige Daten. Eine in Santiago de Chile durchgeführte Studie zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den zum Heizen (Gas, Elektroheizer, Paraffin) bzw. den zum Kochen (Gas, Elektroherd) verwendeten Brennstoffen und Asthma bronchiale [37].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Heiz- und Kochmethoden mit hoher Schadstoffbelastung das Risiko einer Asthmaerkrankung erhöhen. Dabei war die Auswirkung des Heizens aufgrund der höheren Exposition stärker als die des Kochens [271]. Dieser Trend zeigte sich auch in unserer Studie, wobei die Heiz- und Kochmethoden bei der vorliegenden Studie möglicherweise zu homogen waren, um eine klare Assoziation mit Asthma bronchiale zu finden.

Die selbstberichtete Exposition gegenüber Schimmelpilzen im ersten Lebensjahr ging statistisch signifikant mit einem höheren Risiko für Asthma bronchiale einher ( $p=0,01$ , OR 1,80; 95% CI 1,18 – 2,76). Für atopische Studienteilnehmer korrelierte Schimmel nur tendenziell mit dem Fallstatus (OR 1,66; 95% CI 0,99 – 2,80). Dies könnte durch die niedrigere Fallzahl begründet sein.

Diese Ergebnisse stimmen dabei mit denen aktueller prospektiver Studien überein, welche den Verdacht stärkten, dass eine Schimmelpilzexposition zur Asthmaentstehung beitragen könnte [146, 285, 286]. Jedoch ist die Reliabilität von selbstberichtetem Schimmel in den Wohnräumen niedrig [144]. Oft sind sogar größere Schäden durch Schimmel visuell nicht erkennbar, da sie sich beispielsweise hinter Wandverkleidungen befinden [144]. Im Interview war auffällig, dass die Eltern der Studienteilnehmer häufig nicht wussten, wie sich ein Schimmelbefall beispielsweise an den Wänden äußert. Außerdem achten die Eltern asthmatischer Kinder möglicherweise stärker darauf, ob ein Schimmelbefall in ihrem Haus vorliegt. Des Weiteren muss aufgrund des langen Zurückliegens des Ereignisses mit einem Recall-Bias gerechnet werden.

### ***Stillverhalten und Rohmilchkonsum***

Der Großteil (92%) der Studienteilnehmer wurde gestillt und dies meist über einen langen Zeitraum. So wurden 78% der Kinder länger als sechs Monate und 63% länger als vier Monate exklusiv ohne Zufütterung gestillt. In einer deutschen Studie wurden zum Vergleich 83% der Kinder gestillt über einen jedoch deutlich kürzeren Zeitraum: Nur 31% der Teilnehmer wurden länger als sechs Monate und nur 17% länger als vier Monate exklusiv ohne Zufütterung gestillt [131].

Der hohe Anteil von Studienteilnehmern, die über einen sehr langen Zeitraum gestillt wurden, könnte eine mögliche Erklärung dafür sein, dass in der Studie das Stillen, die Dauer des Stillens bzw. die Dauer des Stillens ohne Zufütterung nicht statistisch signifikant mit dem Fallstatus assoziiert waren.

Die Ergebnisse anderer Studien bezüglich des Zusammenhangs des Stillverhaltens und Asthma bronchiale sind uneinheitlich. Jedoch zeigten zwei Metaanalysen und ein Review, dass Kinder, die gestillt wurden bzw. in den ersten Lebensmonaten (>3 Monate bzw. >4 Monate) ohne Zufütterung gestillt wurden, insgesamt etwas seltener an Asthma bronchiale erkrankten. Dies galt vor allem bei positiver Familienanamnese für Atopie [128-130]. Muttermilch enthalte sowohl Bestandteile, die vor Allergien und Asthma bronchiale schützen (u.a. CD-14, TGF-beta) als auch welche, die das Risiko erhöhen (u.a. IL-4, IL-5, und IL-13). Dabei fand sich bei atopischen Müttern – im Vergleich zu nicht atopischen Müttern – eine höhere Konzentration der Bestandteile, die das Erkrankungsrisiko erhöhen könnten (u.a. IL-4, IL-5, und IL-13), während die Konzentration der schützenden Komponenten nicht erhöht war. Die Auswirkung dieser Beobachtung und die komplexen Interaktionen sind bisher noch nicht ausreichend geklärt [130].

Ein möglicher Störfaktor könnte sein, dass Mütter bei eigener atopischer Erkrankung, die allgemein als Risikofaktor gilt, sich besser an die ärztlichen Anweisungen (Chilenische Empfehlung: exklusives Stillen ohne Zufütterung bis zum sechsten Lebensmonat [287]) halten und so beispielsweise länger Stillen bzw. später mit der Zufütterung fester Nahrung beginnen [85, 131]. Außerdem wurden in den genannten Metaanalysen vor allem Studien aus wohlhabenden Ländern ausgewertet. Stillen schützt den kindlichen Organismus vor Infektionen [130], was vor allem in weniger entwickelten Ländern wichtig ist, da dort die Prävalenz von Infektionskrankheiten höher ist. Eine Auswertung der ISAAC II Kohorte (55.000 Teilnehmer, Asthmaphänotypbestimmung anhand Pricktest) zeigte, dass Stillen nur vor nicht atopischem Asthma bronchiale in ärmeren Ländern schützte. Es wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Stillen und dem atopischen Asthmaphänotyp festgestellt.

Ob in einer Studie eine Assoziation zwischen Stillen und Asthma bronchiale festgestellt wird, könnte demnach von dem im Studienkollektiv überwiegend vorliegenden Phänotyp abhängen. Dies ist möglicherweise eine Erklärung für die uneinheitlichen Ergebnisse vieler Studien, welche die Assoziation von Stillen und Asthma bronchiale [131]. Des Weiteren könnte die Voraussetzung für einen schützenden Effekt die ausreichende Dauer des exklusiven Stillens sein ( $\geq 4$  Monate) [130].

Eine chilenischen Studie zeigte keinen Zusammenhang zwischen dem Stillverhalten und Asthma bronchiale [288].

Nicht abgekochte Milch wurde im ersten Lebensjahr in unserer Studie nur von zwei Studienteilnehmern konsumiert. In anderen Studien senkte der Konsum von unpasteurisierter Milch im ersten Lebensjahr das Asthmarisiko [88, 289, 290]. Welche Mechanismen zu dem wahrscheinlich schützenden Effekt der unpasteurisierten Milch führen, ist noch nicht sicher geklärt [85]. Unpasteurisierte Milch enthält eine Vielzahl verschiedenerer Gram-negativer Bakterien, die modulierend bei der Reifung des Immunsystems wirken und könnte dadurch vor Asthma bronchiale schützen [85]. In einer kürzlich publizierten Studie war der vor Asthma schützende Effekt des Konsums von unpasteurisierter Milch durch darin enthaltene Molkeproteine erklärt, nicht jedoch durch mikrobiellen Bestandteile [290].

### ***Geschwister, Besuch einer Kindertagesstätte im ersten Lebensjahr***

Der Kontakt zu anderen Kindern im ersten Lebensjahr war in dieser Studie nicht statistisch signifikant mit Asthma bronchiale assoziiert. Die Anzahl älterer bzw. jüngerer Geschwister ging auch nach Adjustierung für potentielle Confounder nicht statistisch signifikant mit Asthma bronchiale einher. Auch der Besuch einer Kindertagesstätte im ersten Lebensjahr stand in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Fallstatus ( $p=0,19$ ), allerdings besuchten nur etwa 5% der Studienteilnehmer im ersten Lebensjahr eine Kindertagesstätte, so dass aufgrund der niedrigen Fallzahl nur bedingt Rückschlüsse auf den Zusammenhang mit Asthma bronchiale möglich sind. Das Ergebnis wurde neben der geringen Fallzahl möglicherweise dadurch beeinflusst, dass in Chile die Kinder oft nicht nur mit ihren Geschwistern sondern auch mit Cousins und Cousinen unter einem Dach aufwachsen. Dies konnte in der Studie nicht erfasst werden.

Die Hygienehypothese von Strachan wurde aufgrund der Beobachtung entwickelt, dass Kinder mit älteren Geschwistern seltener an Asthma bronchiale erkrankten [77]. Dies wurde in mehreren anderen Studien bestätigt [13]. Der Zusammenhang zeigte sich vor allem, wenn die Kinder mit mehreren Geschwistern aufwuchsen [83, 100, 109, 291]. Der frühe Besuch einer Kindertagesstätte vor dem zweiten Lebensjahr [109] bzw. in den ersten sechs Monaten [83] schützte ebenfalls vor einer Asthmaerkrankung. In zwei Studien entwickelten Kinder, die bereits im ersten Lebensjahr eine Kindertagesstätte besuchten, seltener eine allergische Sensibilisierung oder Asthma bronchiale als Kinder, die eine solche erst nach dem ersten Lebensjahr besuchten [82, 83], wobei das Ergebnis in einer dieser Studien nur für kleine Familien statistisch signifikant war [82]. Der Kontakt zu anderen Kindern geht verstärkt mit Infekten, wie Durchfallerkrankungen oder Atemwegsinfekten einher [82, 100], was das verringerte Asthmarisiko begründen könnte (Hygienehypothese) [77].

Jedoch konnten einige Studien, darunter auch eine Studie aus Chile, keinen Zusammenhang zwischen älteren Geschwistern [25, 84, 85, 258, 278] bzw. frühem Besuch einer Kindertagesstätte und Asthma bronchiale feststellen [25]. Auch die Geburtenreihenfolge könnte eine Rolle spielen. Bei weiteren Kindern sank im Vergleich zur ersten Kind das mütterliche IgE, was mit einem geringeren Risiko für atopische Erkrankungen für die Kinder einhergehen könnte [13]. Andere Studien konnte dies nicht bestätigen [85, 223].

### ***Weitere Risikofaktoren***

Das Bildungs- und Einkommensniveau der Eltern (sozioökonomischer Status SES) war insgesamt niedrig. Dies war darin begründet, dass die Teilnehmer unserer Studie ausschließlich im öffentlichen Gesundheitssektor rekrutiert wurden und somit größtenteils aus der unteren Mittelschicht und Unterschicht stammten, da Kinder aus mittelständischen und wohlhabenden Familien in Chile im privaten Gesundheitssystem ärztlich versorgt werden. Etwa die Hälfte der Eltern schloss die Schule nicht ab und nur etwa jeder achte besuchte eine Universität. Als Marker für die finanzielle Situation der Eltern wurde die Art der Krankenversicherung erfasst. In unserer Studie waren 74% mit FONASA A oder B versichert, was bedeutet, dass die Familie ein monatliches Einkommen zur Verfügung hatte, das unter dem gesetzlichen Mindestlohn (172000 chilenische Pesos, 230 Euros) bzw. unterhalb des 1 ½ fachen Mindestlohn bei mindestens drei Kindern lag [193]. Insgesamt sind in Valdivia laut offizieller Statistiken nur 58% der Bevölkerung in diesen beiden Versicherungsklassen versichert [292].

Der SES war in unserer Studie nicht mit der Asthmaprävalenz assoziiert. Allerdings könnte das Ergebnis durch mehrere Störgrößen beeinflusst worden sein. Innerhalb des Studienkollektives war der SES sehr homogen. Eine Gruppe mit Kindern mit Familien mit hohem oder sehr hohem SES nahm nicht an der Studie teil. Aufgrund dessen wurden in unserer Auswertung Kinder mit niedrigem SES mit Kindern mit mittlerem SES verglichen. Zudem ist das Bildungsniveau in der ländlichen Bevölkerung niedriger, gleichzeitig jedoch der Tierkontakt deutlich häufiger.

In westlichen Industrienationen durchgeführte Studien lieferten uneinheitliche Ergebnisse über den Zusammenhang des SES mit Asthma bronchiale [84, 85, 109, 278]. Dabei könnte die Assoziation von atopischer Sensibilisierung mit Asthma bronchiale in Regionen mit hohem SES stärker sein [49]. In Südamerika ging ein niedriger SES meist mit einem erhöhtem Risiko für Asthma bronchiale einher, was vor allem am häufigeren nicht-atopischen Asthmaphänotyp liegen könnte [15, 21, 258]. Diese Ergebnisse stammen jedoch zumeist aus lateinamerikanischen Großstädten, die kaum mit Valdivia vergleichbar sind. Außerdem waren in dieser Studienpopulation 78% der Fälle allergisch sensibilisiert (atopisches Asthma bronchiale).

Zwei Studien untersuchten bislang den Zusammenhang zwischen SES und Asthma bronchiale in Chile. Bei höherer Bildung der Eltern und bei Aufwachsen in einer besseren Wohngegend wurde bei Kindern aus Santiago de Chile häufiger Asthma bronchiale diagnostiziert. Die Prävalenz giemender Atemgeräusche in den letzten 12 Monaten war jedoch höher bei Kindern aus der ärmeren Wohngegend und bei niedriger Bildung der Eltern. Dies könnte daran liegen, dass Kinder mit hohem SES häufiger zum Arzt gehen und deshalb häufiger die Diagnose Asthma bronchiale gestellt bekommen. Außerdem war die Compliance und das Wissen über die Erkrankung höher [37]. In einer Studie, die an Erwachsenen der chilenischen Stadt Limache durchgeführt wurde, war niedriger SES ebenfalls mit Asthmasymptomen assoziiert, was aber auch daran gelegen haben könnte, dass bei niedrigem SES die Prävalenz des Rauchens höher war [293]. Die Atopie des Kindes war in unserer Studie stark mit dem Fallstatus assoziiert. So hatten 78% der Fälle und 47% der Kontrollen mindestens ein positives Pricktestergebnis, 64% der Fälle und 44% der Kontrollen hatten ein erhöhtes Gesamt-IgE ( $>100$  kU/l). Der atopische Phänotyp war somit deutlich häufiger als der nicht-atopische.

Die allergische Sensibilisierung für Hausstaubmilben war in der vorliegenden Studie die häufigste, entsprechend dem Ergebnis einer anderen Studie aus Valdivia [186]. Die Hundeallergie war am stärksten mit dem Fallstatus assoziiert. Insgesamt ging jedes der getesteten Allergene mit Asthma bronchiale einher (jeweils  $p \leq 0,001$ ; Katzenallergie  $p=0,01$ ). Auch in den confounder-adjustierten Analysen war die Sensibilisierung für mindestens ein Allergen ein starker und statistisch signifikanter Risikofaktor für Asthma bronchiale (OR 4,46; 95% CI 2,78 – 7,13).

Die relative hohe Zahl an Atopikern in der Kontrollgruppe könnte damit begründet sein, dass bei Kindern mit allergischen Symptomen das Interesse an der Teilnahme an der Studie größer war. Der Pricktest ist mit der gesetzlichen FONASA-Versicherung nur schwer bzw. für viele ohne Zuzahlung gar nicht verfügbar. Die Tatsache, dass man beim Pricktest das Ergebnis sofort nach Durchführung der Untersuchung erhält, animierte viele zur Teilnahme an der Studie. Eine andere chilenische Studie lieferte allerdings eine ähnliche Prävalenz (65%) von mindestens einem positiven Pricktestergebnis bei 5-15 jährigen Kindern [294].

Während in westlichen Industrienationen ein starker Zusammenhang zwischen Atopie und Asthma bronchiale vielfach bestätigt wurde und atopisches Asthma bronchiale bei Kindern der häufigste Phänotyp war [26, 46], war der Zusammenhang in weniger wohlhabenden Ländern geringer und uneinheitlicher [295]. In Südamerika wurde nicht-atopisches Asthma bronchiale als der häufigere Phänotyp identifiziert [15, 32, 295]. In einer Studie aus Chile war jedoch der atopische Phänotyp bei 4-14 jährigen Kindern mit 63% der häufigere. Auch eine Studie mit zehn bis 13-jährigen Kindern aus Costa Rica lieferte mit unserer Studie vergleichbare Ergebnisse. Unter den Asthmatiker hatten 84% mindestens ein positives Pricktestergebnis und erhöhtes Gesamt-IgE war ebenfalls mit Asthma bronchiale assoziiert [258]. In verschiedenen lateinamerikanischen Großstädten war die Prävalenz einer Hausstaubmilbensensibilisierung bei Asthmatikern mit 61%-91% ebenfalls sehr hoch [296]. In einer anderen in Valdivia durchgeführten Studie waren 80% der Asthmatiker gegenüber *Dermatophagoides pteronyssinus* sensibilisiert. Dabei wurde in Valdivia eine vergleichsweise hohe Konzentration an Hausstaubmilben festgestellt, die Calvo et al. auf das kühlfeuchte Klima von Valdivia zurückführten [186]. Allerdings bedeutet Atopie eines Asthmatikers nicht automatisch, dass die Erkrankung durch allergische Mechanismen begründet ist. Es wird vermutet, dass dies bei etwa 50% der Asthmatiker zutrifft [48].

Das Geburtsgewicht war in unserer Studie nicht statistisch signifikant mit dem Fallstatus assoziiert, jedoch könnte dies der geringen Anzahl von Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht geschuldet sein. Der prozentuale Anteil von Kindern mit einem Geburtsgewicht weniger 2500g war in der Fallgruppe tendenziell höher.

Eine Metaanalyse von Jaakkola et al. zeigte, dass Frühgeborene (intrauterine Verweildauer  $\leq 37$  Wochen [297]) ein leicht erhöhtes Risiko für Asthma bronchiale haben [298]. Eine andere Metaanalyse zeigte dies auch für niedriges ( $<2500\text{g}$ ) [297] und im Besonderen für sehr niedriges Geburtsgewicht ( $<1500\text{g}$ ) [299]. Die verschiedenen Ursachen [297] für ein niedriges Geburtsgewicht wie beispielsweise die Frühgeburt wurden in unserer Studie jedoch nicht erfasst. Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht könnten aus mehreren Gründen mit Asthma bronchiale einhergehen. Zum einen sind die Lungen von Frühgeborenen noch unreif, zum anderen sind Rauchen und SES in der Schwangerschaft sowohl ein Risikofaktor für niedriges Geburtsgewicht als auch für Asthma bronchiale [298, 300]. Auch erhöhtes Geburtsgewicht könnte mit Asthma bronchiale assoziiert sein [133].

### 5.3 Ausblick

Die hohe Prävalenz von Asthma bronchiale im Kindesalter weltweit und auch in Lateinamerika verdeutlicht die Notwendigkeit einer effektiven Prävention. Während in Europa und anderen Ländern der „ersten Welt“ mittlerweile ein Ende des Anstiegs der Asthmaprävalenz beobachtet wurde, ist in Lateinamerika aufgrund der zunehmenden Verstädterung und Modernisierung des Lebensstils möglicherweise ein weiterer Anstieg zu erwarten [15].

Die vorliegende Studie konnte die Hygienehypothese für eine ländliche Gegend Chiles teilweise bestätigen. Inwiefern sich die Umweltexpositionen auf Asthma bronchiale in urbaneren Gegenden Lateinamerikas auswirken, gilt es noch zu bestätigen. Insgesamt wurden im lateinamerikanischen Raum nur sehr wenige Studien über die Epidemiologie und Ätiologie von Asthma bronchiale durchgeführt und meist war die Validität der Studien durch geringe Studienteilnehmerzahlen und fehlende objektive Symptom- und Expositionserfassung limitiert. Prospektive Geburtskohortenstudien sind nötig, um den Zusammenhang zwischen Umweltexpositionen und Asthma bronchiale im Detail zu untersuchen. Das Timing der Umweltexposition sollte berücksichtigt werden. Darüber hinaus sind Studien nötig, welche die Interaktionen zwischen Umweltfaktoren und genetischen Faktoren und die daraus resultierenden immunologischen Effekte genauer untersuchen.

In der vorliegenden Studie wurden als quantitativer Marker für mikrobielle Exposition nur Endotoxinkonzentration im Hausstaub bestimmt. Die Bestimmung anderer Substanzen wie beispielsweise Mould  $\beta(1,3)$ -glucane sowie die Bestimmung von Allergenkonzentrationen in den Staubproben könnten einen wichtigen Beitrag zum Verständnis des Zusammenhangs zwischen mikrobieller Exposition und dem Entstehen von Asthma bronchiale beitragen.

## 6. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Prävalenz von kindlichem Asthma in Südamerika befindet sich im weltweiten Vergleich in der Spitzengruppe. In westlichen Industrienationen wurde ein Zusammenhang des Anstiegs der Asthmaprävalenz mit der Modernisierung des Lebensstils und den damit einhergehenden verbesserten Hygienebedingungen und veränderten Umweltexpositionen vermutet (Hygienehypothese). In lateinamerikanischen Großstädten durchgeführte Studien führten jedoch zu Zweifeln an der Gültigkeit der Hygienehypothese für diese Region. Allerdings liegen für Südamerika und vor allem für Chile bislang nur sehr wenige Daten zu diesem Thema vor, vor allem in Bezug auf objektive Marker der Exposition und Erkrankung. Umweltexpositionen im ersten Lebensjahr – eine bedeutende Phase in der Reifung des Immunsystems – könnten in diesem Zusammenhang bei der Entstehung von Asthma bronchiale von besonderer Bedeutung sein.

**Zielsetzung:** Das Ziel dieser Arbeit war, den Zusammenhang zwischen Umweltexpositionen im ersten Lebensjahr und der Prävalenz von Asthma bronchiale im Kindesalter in Chile zu untersuchen. Zudem sollte die aktuelle Endotoxinexposition als Marker für die derzeitige mikrobielle Belastung betrachtet werden.

**Methodik:** An der Fall-Kontroll-Studie nahmen 188 Asthmatiker und 294 Kontrollen im Alter von 6-15 Jahren aus der Stadt Valdivia und der Region de los Rios im zentralen Süden Chiles teil. Die Studienteilnehmer stammten größtenteils aus der sozialen Unter- und Mittelschicht und waren Patienten der Universitätsklinik und eines öffentlichen Ärztehauses in Valdivia. Mit den Eltern der Kinder wurde im computer-assistierte Interview ein Fragebogen zur Erfassung der Umweltexpositionen im ersten Lebensjahr und möglicher Confounder erhoben. Ein Pricktest und der Gesamt-IgE-Wert dienten der Erfassung der allergischen Sensibilisierung. Des Weiteren wurde als Marker der mikrobiellen Exposition die Endotoxinkonzentration einer im Wohnumfeld entnommenen Staubprobe bestimmt. Die Daten wurden in bivariaten und in Confounder-adjustierten multiplen logistischen Regressionsmodellen einschließlich einer Sensitivitätsanalyse für Atopiker ausgewertet.

**Ergebnisse:** Bei 78% der Asthmatiker und bei 47% der Kontrollen wurde mindestens ein positives Pricktestergebnis festgestellt (Atopie). In den logistischen Regressionsmodellen war der Stalltierkontakt (OR 0,4; 95% CI 0,2 – 0,8) im ersten Lebensjahr statistisch signifikant invers, der Haustierkontakt tendenziell invers (OR 0,7; 95% CI 0,5 – 1,1) mit Asthma bronchiale assoziiert. Pneumonien (OR 1,8; 95% CI 1,0 – 3,2) und Schimmel im Wohnbereich im ersten Lebensjahr (OR 1,8; 95% CI 1,2 – 2,8) sowie eine hohe Endotoxinexposition (OR 1,8; 95% CI 1,0 – 3,1) waren hingegen ein Risikofaktor für Asthma bronchiale. Jedoch war der Zusammenhang zwischen Endotoxin und Asthma bronchiale deutlich stärker und nur statistisch signifikant für Fälle, die über giemende Atemgeräusche in den vergangenen 12 Monaten berichteten (OR 3,1; 95% CI 1,5 – 6,7) im Vergleich zu Fällen ohne aktuelle Symptome (OR 1,4; 95% CI 0,7 – 2,6).

**Schlussfolgerungen:** Die Ergebnisse dieser Studie konnten die Gültigkeit der Hygienehypothese für die untersuchte Population in Chile, einem Land im epidemiologischen Wandel, in Teilen bestätigen. Insbesondere konnte ein schützender Effekt des regelmäßigen frühkindlichen Tierkontakts gezeigt werden. Allerdings konnte die aktuelle Endotoxinexposition nicht als protektiver Faktor bestätigt werden, sondern zeigte sich viel mehr als Trigger für Asthmasymptome.

Prospektive Geburtskohortenstudien sind auch in Lateinamerika nötig, um den Zusammenhang zwischen Umweltexpositionen und Asthma bronchiale im Detail zu untersuchen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. medchrome.com, Available from: <http://medchrome.com/wp-content/uploads/2009/12/asthma2.jpg> [cited 05.12.2010], 2010.
2. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*, 1998. 351(9111): p. 1225-32.
3. Ryanna, K., et al., Regulatory T cells in bronchial asthma. *Allergy*, 2009. 64(3): p. 335-47.
4. uclahealth.com, 2010. Available from: <http://www.uclahealth.org/images/publications/healthtips/Jan2010Asthma.jpg> [cited 05.12.2010].
5. Mallol, J., 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. 135(5): p. 580-6.
6. WHO, A., Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/index.html> [cited 16.11.2011], 2011.
7. GINA, Global Initiative for Asthma. <http://www.ginasthma.org/guidelines-gina-report-global-strategy-for-asthma.html>.
8. von Mutius, E., et al., Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994. 149(2 Pt 1): p. 358-64.
9. Nicolai, T., et al., Increased prevalence of sensitization against aeroallergens in adults in West compared with East Germany. *Clin Exp Allergy*, 1997. 27(8): p. 886-92.
10. Kramer, U., et al., Differences in allergy trends between East and West Germany and possible explanations. *Clin Exp Allergy*, 2010. 40(2): p. 289-98.
11. von Mutius, E., et al., Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet*, 1998. 351(9106): p. 862-6.
12. Schlaud, M., K. Atzpodien, and W. Thierfelder, [Allergic diseases. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2007. 50(5-6): p. 701-10.
13. Bloomfield, S.F., et al., Too clean, or not too clean: the hygiene hypothesis and home hygiene. *Clin Exp Allergy*, 2006. 36(4): p. 402-25.
14. Eder, W., M.J. Ege, and E. von Mutius, The asthma epidemic. *N Engl J Med*, 2006. 355(21): p. 2226-35.
15. Cooper, P.J., et al., Asthma in Latin America: a public health challenge and research opportunity. *Allergy*, 2009. 64(1): p. 5-17.
16. Selgrade, M.K., et al., Induction of asthma and the environment: what we know and need to know. *Environ Health Perspect*, 2006. 114(4): p. 615-9.
17. Sly, P.D., et al., Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet*, 2008. 372(9643): p. 1100-6.
18. Castro-Rodriguez, J.A., [Assessing the risk of asthma in infants and pre-school children]. *Arch Bronconeumol*, 2006. 42(9): p. 453-6.

19. Valdivia, G., [Epidemiological transition: the other side of the coin]. *Rev Med Chil*, 2006. 134(6): p. 675-8.
20. Asher, M.I., 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. 368(9537): p. 733-43.
21. Hunninghake, G.M., S.T. Weiss, and J.C. Celedon, Asthma in Hispanics. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 173(2): p. 143-63.
22. Mallol, J., Childhood asthma in developing countries. Low income aspects and related matters. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2000. 28(5): p. 283-6.
23. Schei, M.A., et al., Childhood asthma and indoor woodsmoke from cooking in Guatemala. *J Expo Anal Environ Epidemiol*, 2004. 14 Suppl 1: p. S110-7.
24. Fischer, G.B., P.A. Camargos, and H.T. Mocelin, The burden of asthma in children: a Latin American perspective. *Paediatr Respir Rev*, 2005. 6(1): p. 8-13.
25. Vargas, C., et al., Childhood environment and atopic conditions, with emphasis on asthma in a Chilean agricultural area. *J Asthma*, 2008. 45(1): p. 73-8.
26. Leitlinie, 2009. Available from: <http://www.asthma.versorgungsleitlinien.de/> [cited 20.07.2009].
27. Asthma, R.K.I., Available from: [http://www.rki.de/ckn\\_151/nn\\_197444/sid\\_1D2296B82F3766E97237C69749570AC6/DE/Content/GBE/Auswertungsergebnisse/nichtuebertragbareKrankheiten/AsthmaBronchiale/asthma\\_bronchiale\\_inhalt.html?nnn=true](http://www.rki.de/ckn_151/nn_197444/sid_1D2296B82F3766E97237C69749570AC6/DE/Content/GBE/Auswertungsergebnisse/nichtuebertragbareKrankheiten/AsthmaBronchiale/asthma_bronchiale_inhalt.html?nnn=true) [cited 19.05.2010], 2010.
28. Weiland, S.K., et al., Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J*, 2004. 24(3): p. 406-12.
29. site, I.W., Available from: <http://isaac.auckland.ac.nz/> [cited 20.03.2010], 2010.
30. Pearce, N. and J. Douwes, The global epidemiology of asthma in children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006. 10(2): p. 125-32.
31. Ponsonby, A.L., et al., A temporal decline in asthma but not eczema prevalence from 2000 to 2005 at school entry in the Australian Capital Territory with further consideration of country of birth. *Int J Epidemiol*, 2008. 37(3): p. 559-69.
32. Moncayo, A.L., et al., Risk factors for atopic and non-atopic asthma in a rural area of Ecuador. *Thorax*, 2010. 65(5): p. 409-16.
33. Souza da Cunha, S., et al., Asthma cases in childhood attributed to atopy in tropical area in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*, 2010. 28(6): p. 405-11.
34. Cooper, P.J., et al., Allergic symptoms, atopy, and geohelminth infections in a rural area of Ecuador. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. 168(3): p. 313-7.
35. Bahadori, K., et al., Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med*, 2009. 9: p. 24.
36. Schramm, B., et al., Cost of illness of atopic asthma and seasonal allergic rhinitis in Germany: 1-yr retrospective study. *Eur Respir J*, 2003. 21(1): p. 116-22.
37. Valdivia, C.G., et al., [Changes in asthma prevalence among school children during a 6 -year period: Influence of socioeconomic status]. *Rev Med Chil*, 2009. 137(2): p. 215-25.

38. Schneider, A., et al., Depression and panic disorder as predictors of health outcomes for patients with asthma in primary care. *Respir Med*, 2008. 102(3): p. 359-66.
39. Baumeister, H., et al., [Bronchial asthma and mental disorders -- a systematic review of empirical studies]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 2005. 55(5): p. 247-55.
40. Hasler, G., et al., Asthma and panic in young adults: a 20-year prospective community study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. 171(11): p. 1224-30.
41. Neffen, H., et al., Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica*, 2005. 17(3): p. 191-7.
42. Rabe, K.F., et al., Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J*, 2000. 16(5): p. 802-7.
43. Chile, G.C.A., 2006. Available from: [http://www.redsalud.gov.cl/gesauge/ges\\_descargas.html](http://www.redsalud.gov.cl/gesauge/ges_descargas.html) [cited 20.05.2010].
44. Bel, E.H., Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med*, 2004. 10(1): p. 44-50.
45. Herting, E., [Asthma in children - is it different?]. *Internist (Berl)*, 2008. 49(11): p. 1326-30, 1332-4.
46. Barnes, P.J., Intrinsic asthma: not so different from allergic asthma but driven by superantigens? *Clin Exp Allergy*, 2009. 39(8): p. 1145-51.
47. Taussig, L.M., et al., Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. 111(4): p. 661-75; quiz 676.
48. Douwes, J. and N. Pearce, Commentary: The end of the hygiene hypothesis? *Int J Epidemiol*, 2008. 37(3): p. 570-2.
49. von Mutius, E., [Atopy and asthma]. *Internist (Berl)*, 2008. 49(11): p. 1295-6, 1298, 1300-1.
50. Gaffin, J.M. and W. Phipatanakul, The role of indoor allergens in the development of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2009. 9(2): p. 128-35.
51. Kay, A.B., Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med*, 2001. 344(1): p. 30-7.
52. Tattersfield, A.E., et al., Asthma. *Lancet*, 2002. 360(9342): p. 1313-22.
53. Radon, K., The two sides of the "endotoxin coin". *Occup Environ Med*, 2006. 63(1): p. 73-8, 10.
54. Reed, C.E., The natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. 118(3): p. 543-8; quiz 549-50.
55. Penny, M.E., et al., Respiratory symptoms, asthma, exercise test spirometry, and atopy in schoolchildren from a Lima shanty town. *Thorax*, 2001. 56(8): p. 607-12.
56. Lau, S., et al., Transient early wheeze is not associated with impaired lung function in 7-yr-old children. *Eur Respir J*, 2003. 21(5): p. 834-41.
57. Illi, S., et al., Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet*, 2006. 368(9537): p. 763-70.
58. James, A., Remodelling of airway smooth muscle in asthma: what sort do you have? *Clin Exp Allergy*, 2005. 35(6): p. 703-7.

59. van den Biggelaar, A.H. and P.G. Holt, 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: neonatal immune function and vaccine responses in children born in low-income versus high-income countries. *Clin Exp Immunol*, 2010. 160(1): p. 42-7.
60. von Mutius, E., Gene-environment interactions in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. 123(1): p. 3-11; quiz 12-3.
61. von Mutius, E. and K. Radon, Living on a farm: impact on asthma induction and clinical course. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2008. 28(3): p. 631-47, ix-x.
62. Castro-Rodriguez, J.A., et al., A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 162(4 Pt 1): p. 1403-6.
63. Kabesch, M., Candidate genes and the genetic epidemiology of asthma. *Paediatr Respir Rev*, 2004. 5 Suppl A: p. S23-5.
64. Bjerg, A., et al., Family history of asthma and atopy: in-depth analyses of the impact on asthma and wheeze in 7- to 8-year-old children. *Pediatrics*, 2007. 120(4): p. 741-8.
65. London, S.J. and I. Romieu, Gene by environment interaction in asthma. *Annu Rev Public Health*, 2009. 30: p. 55-80.
66. Simpson, A., et al., Endotoxin exposure, CD14, and allergic disease: an interaction between genes and the environment. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 174(4): p. 386-92.
67. Martinez, F.D., CD14, endotoxin, and asthma risk: actions and interactions. *Proc Am Thorac Soc*, 2007. 4(3): p. 221-5.
68. Ege, M.J., et al., Gene-environment interaction for childhood asthma and exposure to farming in Central Europe. *J Allergy Clin Immunol*, 2011. 127(1): p. 138-44, 144 e1-4.
69. von Mutius, E., 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: farm lifestyles and the hygiene hypothesis. *Clin Exp Immunol*, 2010. 160(1): p. 130-5.
70. Tesse, R., R.C. Pandey, and M. Kabesch, Genetic variations in toll-like receptor pathway genes influence asthma and atopy. *Allergy*, 2011. 66(3): p. 307-16.
71. Lauener, R.P., et al., Expression of CD14 and Toll-like receptor 2 in farmers' and non-farmers' children. *Lancet*, 2002. 360(9331): p. 465-6.
72. Ege, M.J., et al., Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. 117(4): p. 817-23.
73. Smit, L.A., et al., Exposure-response analysis of allergy and respiratory symptoms in endotoxin-exposed adults. *Eur Respir J*, 2008. 31(6): p. 1241-8.
74. Doreswamy, V. and D.B. Peden, Modulation of asthma by endotoxin. *Clin Exp Allergy*, 2011. 41(1): p. 9-19.
75. Baldini, M., et al., 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. 20(5): p. 976-83.
76. Simpson, A. and F.D. Martinez, The role of lipopolysaccharide in the development of atopy in humans. *Clin Exp Allergy*, 2010. 40(2): p. 209-23.
77. Strachan, D.P., Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*, 1989. 299(6710): p. 1259-60.
78. Hansen, Das Th1/Th2-Paradigma

beim allergischen Asthma

bronchiale. Monatsschr Kinderheilkd, 2001(149): p. 112-119.

79. Strachan, D.P., Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". Thorax, 2000. 55 Suppl 1: p. S2-10.
80. KiGGS and G. Robert-Koch-Institut, Available from: [http://www.rki.de/cln\\_151/nn\\_197060/DE/Content/Service/Presse/Pressetermin/KiGGS-Symposium\\_250906\\_Vortraege.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/KiGGS-Symposium\\_250906\\_Vortraege.pdf](http://www.rki.de/cln_151/nn_197060/DE/Content/Service/Presse/Pressetermin/KiGGS-Symposium_250906_Vortraege.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/KiGGS-Symposium_250906_Vortraege.pdf) [cited 20.05.2010], 2006.
81. Sanchez-Solis, M. and L. Garcia-Marcos, Do vaccines modify the prevalence of asthma and allergies? Expert Rev Vaccines, 2006. 5(5): p. 631-40.
82. Kramer, U., et al., Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. Lancet, 1999. 353(9151): p. 450-4.
83. Ball, T.M., et al., Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. N Engl J Med, 2000. 343(8): p. 538-43.
84. Torrent, M., et al., Early-life allergen exposure and atopy, asthma, and wheeze up to 6 years of age. Am J Respir Crit Care Med, 2007. 176(5): p. 446-53.
85. Chan-Yeung, M., et al., Early environmental determinants of asthma risk in a high-risk birth cohort. Pediatr Allergy Immunol, 2008. 19(6): p. 482-9.
86. Ege, M.J., et al., Prenatal exposure to a farm environment modifies atopic sensitization at birth. J Allergy Clin Immunol, 2008. 122(2): p. 407-12, 412 e1-4.
87. Braun-Fahrlander, C., et al., Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. N Engl J Med, 2002. 347(12): p. 869-77.
88. Riedler, J., et al., Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. Lancet, 2001. 358(9288): p. 1129-33.
89. Radon, K., et al., [Prevalence of respiratory symptoms and diseases in neighbours of large-scale farming in Northern Germany]. Pneumologie, 2005. 59(12): p. 897-900.
90. Viinanan, A., et al., The protective effect of rural living against atopy in Mongolia. Allergy, 2007. 62(3): p. 272-80.
91. Bousquet, P.J., et al., Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. Allergy, 2007. 62(3): p. 301-9.
92. Kim, J.L., L. Elfman, and D. Norback, Respiratory symptoms, asthma and allergen levels in schools--comparison between Korea and Sweden. Indoor Air, 2007. 17(2): p. 122-9.
93. Tovey, E.R., et al., Nonlinear relationship of mite allergen exposure to mite sensitization and asthma in a birth cohort. J Allergy Clin Immunol, 2008. 122(1): p. 114-8, 118 e1-5.
94. Celedon, J.C., et al., Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. J Allergy Clin Immunol, 2007. 120(1): p. 144-9.
95. Lau, S., et al., Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. Lancet, 2000. 356(9239): p. 1392-7.

96. Cullinan, P., et al., Early allergen exposure, skin prick responses, and atopic wheeze at age 5 in English children: a cohort study. *Thorax*, 2004. 59(10): p. 855-61.
97. Gotzsche, P.C. and H.K. Johansen, House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2): p. CD001187.
98. Eller, E., et al., Meta-analysis of determinants for pet ownership in 12 European birth cohorts on asthma and allergies: a GA2LEN initiative. *Allergy*, 2008. 63(11): p. 1491-8.
99. Takkouche, B., et al., Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*, 2008. 63(7): p. 857-64.
100. Hesselmar, B., et al., Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy*, 1999. 29(5): p. 611-7.
101. Almqvist, C., et al., Direct and indirect exposure to pets - risk of sensitization and asthma at 4 years in a birth cohort. *Clin Exp Allergy*, 2003. 33(9): p. 1190-7.
102. Remes, S.T., et al., Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol*, 2001. 108(4): p. 509-15.
103. Lau, S., et al., Longitudinal study on the relationship between cat allergen and endotoxin exposure, sensitization, cat-specific IgG and development of asthma in childhood--report of the German Multicentre Allergy Study (MAS 90). *Allergy*, 2005. 60(6): p. 766-73.
104. Ownby, D.R. and C.C. Johnson, Does exposure to dogs and cats in the first year of life influence the development of allergic sensitization? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2003. 3(6): p. 517-22.
105. Matricardi, P.M., 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: controversial aspects of the 'hygiene hypothesis'. *Clin Exp Immunol*, 2010. 160(1): p. 98-105.
106. Umetsu, D.T. and R.H. Dekruff, 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: microbes, apoptosis and TIM-1 in the development of asthma. *Clin Exp Immunol*, 2010. 160(1): p. 125-9.
107. Illi, S., et al., Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ*, 2001. 322(7283): p. 390-5.
108. Lau, S., et al., The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev*, 2002. 3(3): p. 265-72.
109. Midodzi, W.K., et al., Early life factors associated with incidence of physician-diagnosed asthma in preschool children: results from the Canadian Early Childhood Development cohort study. *J Asthma*, 2010. 47(1): p. 7-13.
110. Castro-Rodriguez, J.A., [Association between asthma and viral infections]. *An Pediatr (Barc)*, 2007. 67(2): p. 161-8.
111. Kusel, M.M., et al., Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2007. 119(5): p. 1105-10.
112. Jackson, D.J., et al., Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. 178(7): p. 667-72.

113. Wickens, K., et al., Antibiotic use in early childhood and the development of asthma. *Clin Exp Allergy*, 1999. 29(6): p. 766-71.
114. Wjst, M., et al., Early antibiotic treatment and later asthma. *Eur J Med Res*, 2001. 6(6): p. 263-71.
115. Marra, F., et al., Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest*, 2006. 129(3): p. 610-8.
116. Murk, W., K.R. Risnes, and M.B. Bracken, Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. *Pediatrics*, 2011. 127(6): p. 1125-38.
117. Celedon, J.C., et al., Lack of association between antibiotic use in the first year of life and asthma, allergic rhinitis, or eczema at age 5 years. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 166(1): p. 72-5.
118. Celedon, J.C., et al., Antibiotic use in the first year of life and asthma in early childhood. *Clin Exp Allergy*, 2004. 34(7): p. 1011-6.
119. Droste, J.H., et al., Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clin Exp Allergy*, 2000. 30(11): p. 1547-53.
120. Araujo, M.I., et al., Inverse association between skin response to aeroallergens and *Schistosoma mansoni* infection. *Int Arch Allergy Immunol*, 2000. 123(2): p. 145-8.
121. Cooper, P.J., et al., Risk factors for atopy among school children in a rural area of Latin America. *Clin Exp Allergy*, 2004. 34(6): p. 845-52.
122. van Ree, R. and M. Yazdanbakhsh, Allergic disorders in African countries: linking immunology to accurate phenotype. *Allergy*, 2007. 62(3): p. 237-46.
123. Flohr, C., R.J. Quinnell, and J. Britton, Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease? *Clin Exp Allergy*, 2009. 39(1): p. 20-32.
124. Smyth, R.L., Asthma: a major pediatric health issue. *Respir Res*, 2002. 3 Suppl 1: p. S3-7.
125. Mallol, J., Asthma in Latin America: where the asthma causative/protective hypotheses fail. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2008. 36(3): p. 150-3.
126. Zhao, T., et al., Prevalence of childhood asthma, allergic rhinitis and eczema in Urumqi and Beijing. *J Paediatr Child Health*, 2000. 36(2): p. 128-33.
127. Benicio, M.H., et al., Wheezing conditions in early childhood: prevalence and risk factors in the city of Sao Paulo, Brazil. *Bull World Health Organ*, 2004. 82(7): p. 516-22.
128. van Oudijk, J., et al., Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy*, 2003. 58(9): p. 833-43.
129. Gdalevich, M., D. Mimouni, and M. Mimouni, Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr*, 2001. 139(2): p. 261-6.
130. Friedman, N.J. and R.S. Zeiger, The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2005. 115(6): p. 1238-48.
131. Nagel, G., et al., Effect of breastfeeding on asthma, lung function and bronchial hyperreactivity in ISAAC Phase II. *Eur Respir J*, 2009. 33(5): p. 993-1002.
132. online, A., Available from: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/061-016.htm> [cited 20.05.2010], 2009.

133. Flaherman, V. and G.W. Rutherford, A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child*, 2006. 91(4): p. 334-9.
134. Schaub, B. and E. von Mutius, Obesity and asthma, what are the links? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2005. 5(2): p. 185-93.
135. Radon, K. and A. Schulze, Adult obesity, farm childhood, and their effect on allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. 118(6): p. 1279-83.
136. Platts-Mills, T.A., et al., Is the hygiene hypothesis still a viable explanation for the increased prevalence of asthma? *Allergy*, 2005. 60 Suppl 79: p. 25-31.
137. Castro-Rodriguez, J.A., [Relationship between obesity and asthma]. *Arch Bronconeumol*, 2007. 43(3): p. 171-5.
138. Strachan, D.P. and D.G. Cook, Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax*, 1998. 53(3): p. 204-12.
139. Vork, K.L., R.L. Broadwin, and R.J. Blaisdell, Developing asthma in childhood from exposure to secondhand tobacco smoke: insights from a meta-regression. *Environ Health Perspect*, 2007. 115(10): p. 1394-400.
140. Cook, D.G. and D.P. Strachan, Health effects of passive smoking-10: Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax*, 1999. 54(4): p. 357-66.
141. Iossifova, Y.Y., et al., Mold exposure during infancy as a predictor of potential asthma development. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2009. 102(2): p. 131-7.
142. Padhi, B.K. and P.K. Padhy, Domestic fuels, indoor air pollution, and children's health. *Ann N Y Acad Sci*, 2008. 1140: p. 209-17.
143. Phoa, L.L., et al., Effects of gas and other fume emitting heaters on the development of asthma during childhood. *Thorax*, 2004. 59(9): p. 741-5.
144. M. Raulf-Heimsoth, T.G., W. Lorenz, K. Radon, Vorkommen und gesundheitlich/allergologische Relevanz von Schimmelpilzen aus der Sicht der Umwelt- und Arbeitsmedizin, der Innenraumhygiene und der Epidemiologie. *Allergo J*, 2010. 19: p. 464-476.
145. Antova, T., et al., Exposure to indoor mould and children's respiratory health in the PATY study. *J Epidemiol Community Health*, 2008. 62(8): p. 708-14.
146. Karvonen, A.M., et al., Confirmed moisture damage at home, respiratory symptoms and atopy in early life: a birth-cohort study. *Pediatrics*, 2009. 124(2): p. e329-38.
147. Dharmage, S., et al., Current indoor allergen levels of fungi and cats, but not house dust mites, influence allergy and asthma in adults with high dust mite exposure. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 164(1): p. 65-71.
148. Salo, P.M., et al., Exposure to *Alternaria alternata* in US homes is associated with asthma symptoms. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. 118(4): p. 892-8.
149. Almqvist, C., M. Worm, and B. Leynaert, Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy*, 2008. 63(1): p. 47-57.
150. Espinoza-Palma, T., et al., Effectiveness of asthma education with and without a self-management plan in hospitalized children. *J Asthma*, 2009. 46(9): p. 906-10.
151. Holt, P.G. and C.A. Jones, The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy*, 2000. 55(8): p. 688-97.
152. Schaub, B., et al., Impairment of T helper and T regulatory cell responses at birth. *Allergy*, 2008. 63(11): p. 1438-47.

153. Hamelmann, E., et al., Primary prevention of allergy: avoiding risk or providing protection? *Clin Exp Allergy*, 2008. 38(2): p. 233-45.
154. Eldeirawi, K.M. and V.W. Persky, Associations of physician-diagnosed asthma with country of residence in the first year of life and other immigration-related factors: Chicago asthma school study. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007. 99(3): p. 236-43.
155. Eldeirawi, K., et al., Associations of doctor-diagnosed asthma with immigration status, age at immigration, and length of residence in the United States in a sample of Mexican American School Children in Chicago. *J Asthma*, 2009. 46(8): p. 796-802.
156. Pereg, D., et al., Prevalence of asthma in a large group of Israeli adolescents: influence of country of birth and age at migration. *Allergy*, 2008. 63(8): p. 1040-5.
157. Hjern, A., F. Rasmussen, and G. Hedlin, Age at adoption, ethnicity and atopic disorder: a study of internationally adopted young men in Sweden. *Pediatr Allergy Immunol*, 1999. 10(2): p. 101-6.
158. Douwes, J., et al., Lifelong farm exposure may strongly reduce the risk of asthma in adults. *Allergy*, 2007. 62(10): p. 1158-65.
159. Holt, P.G., et al., Primary sensitization to inhalant allergens. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 162(3 Pt 2): p. S91-4.
160. Rowe, J., et al., Prenatal versus postnatal sensitization to environmental allergens in a high-risk birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*, 2007. 119(5): p. 1164-73.
161. Pfefferle, P.I., et al., Cord blood allergen-specific IgE is associated with reduced IFN-gamma production by cord blood cells: the Protection against Allergy-Study in Rural Environments (PASTURE) Study. *J Allergy Clin Immunol*, 2008. 122(4): p. 711-6.
162. Pfefferle, P.I., et al., Cord blood cytokines are modulated by maternal farming activities and consumption of farm dairy products during pregnancy: the PASTURE Study. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 125(1): p. 108-15 e1-3.
163. Martinez, F.D., et al., Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*, 1995. 332(3): p. 133-8.
164. Weber-Chrysochoou, C., et al., IL-5 T-cell responses to house dust mite are associated with the development of allergen-specific IgE responses and asthma in the first 5 years of life. *J Allergy Clin Immunol*, 2007. 120(2): p. 286-92.
165. Heaton, T., et al., An immunoepidemiological approach to asthma: identification of in-vitro T-cell response patterns associated with different wheezing phenotypes in children. *Lancet*, 2005. 365(9454): p. 142-9.
166. Cohn, L., J.A. Elias, and G.L. Chupp, Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol*, 2004. 22: p. 789-815.
167. Prescott, S.L., et al., Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet*, 1999. 353(9148): p. 196-200.
168. Michel, O., Role of lipopolysaccharide (LPS) in asthma and other pulmonary conditions. *J Endotoxin Res*, 2003. 9(5): p. 293-300.
169. Schaub, B., et al., Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol*, 2009. 123(4): p. 774-82 e5.

170. Radon, K., et al., Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: a case-control study. *Pediatrics*, 2007. 120(2): p. 354-61.
171. Radon, K., et al., Exposure to farming environments in early life and type 1 diabetes: a case-control study. *Diabetes*, 2005. 54(11): p. 3212-6.
172. Radon, K., et al., Exposure to animals and risk of oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicenter case-control study. *BMC Musculoskeletal Disord*, 2010. 11: p. 73.
173. Schnyder-Candrian, S., et al., Interleukin-17 is a negative regulator of established allergic asthma. *J Exp Med*, 2006. 203(12): p. 2715-25.
174. Mechanisms and limits of induced postnatal lung growth. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. 170(3): p. 319-43.
175. Gern, J.E., Rhinovirus and the initiation of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2009. 9(1): p. 73-8.
176. Michel, O., Systemic and local airways inflammatory response to endotoxin. *Toxicology*, 2000. 152(1-3): p. 25-30.
177. Douwes, J., et al., Does early indoor microbial exposure reduce the risk of asthma? The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. 117(5): p. 1067-73.
178. Eisenbarth, S.C., et al., Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J Exp Med*, 2002. 196(12): p. 1645-51.
179. Eduard, W., et al., Do farming exposures cause or prevent asthma? Results from a study of adult Norwegian farmers. *Thorax*, 2004. 59(5): p. 381-6.
180. PAHO, O.P.d.I. Salud, and Chile, Available from: [cited 20.05.2010], 2005.
181. MINSAL, CHile, and D.D.S.S.E.D.D.S.R.D.L. RÍOS, Available from: [http://www.equidad.cl/biblioteca/fichas\\_regionales/losrios.pdf](http://www.equidad.cl/biblioteca/fichas_regionales/losrios.pdf), [http://epi.minsal.cl/epi/html/Fichas\\_Regionales/losrios.pdf](http://epi.minsal.cl/epi/html/Fichas_Regionales/losrios.pdf) [cited 11.05.2010], 2009.
182. UNICEF and Chile, Available from: [http://www.unicef.org/infobycountry/chile\\_statistics.html](http://www.unicef.org/infobycountry/chile_statistics.html) [cited 20.05.2010], 2008.
183. Luque, C., F.A. Cisternas, and M. Araya, [Changes in the patterns of disease after the epidemiological transition in health in Chile, 1950-2003]. *Rev Med Chil*, 2006. 134(6): p. 703-12.
184. Kain, J., et al., [Evolution of the nutritional status of six years old Chilean children (1987-2003)]. *Rev Med Chil*, 2005. 133(9): p. 1013-20.
185. Olivares, S., et al., Nutritional status, food consumption and physical activity among Chilean school children: a descriptive study. *Eur J Clin Nutr*, 2004. 58(9): p. 1278-85.
186. Calvo, M., et al., Mite allergen exposure, sensitisation and clinical symptoms in Valdivia, Chile. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2005. 15(3): p. 189-96.
187. Infopais and G. Chile, Available from: [http://www.infopais.cl/download/DAPP/carpetasregionales/CARP\\_REG\\_LOS\\_RIOS.pdf](http://www.infopais.cl/download/DAPP/carpetasregionales/CARP_REG_LOS_RIOS.pdf) [cited 20.05.2010], 2009.
188. usuarios.multimania.es, Available from: <http://usuarios.multimania.es/superjulio/IMPERIOS%20DE%20SUDAMERICA/Mapas%20Imperiales%20Republica%20de%20Chile1.gif> [cited 06.12.2010], 2010.

189. biblioredes.cl, Available from: <http://www4.biblioredes.cl/NR/rdonlyres/004F8DC0-E9AE-43CC-8A35-19B321779882/405112/mapanuevaregiondelosrios.gif>
- [cited 07.12.2010].
190. WHO, W.H.O., Available from: <http://www.who.int/countries/deu/en/>, 2006. a(b): p. c.
191. FONASA, Available from: [https://fon.fonasa.cl/prontus\\_fonasa/antialone.html?page=https://fon.fonasa.cl/prontus\\_fonasa/site/artic/20070112/pags/20070112170744.html?0.6218796457440772](https://fon.fonasa.cl/prontus_fonasa/antialone.html?page=https://fon.fonasa.cl/prontus_fonasa/site/artic/20070112/pags/20070112170744.html?0.6218796457440772) [cited 15.03.2010], 2008
192. Bankenverband.de, Währungsrechner Available from: <http://www.bankenverband.de/waehrungsrechner> [cited 27.11.2009], 2009.
193. Temporeras, F.B.F.a., Available from: [http://www.fonasa.cl/prontus\\_fonasa/antialone.html?page=http://www.fonasa.cl/prontus\\_fonasa/site/artic/20050104/pags/20050104173240.html](http://www.fonasa.cl/prontus_fonasa/antialone.html?page=http://www.fonasa.cl/prontus_fonasa/site/artic/20050104/pags/20050104173240.html) [cited 20.05.2010], 2010.
194. Información, F., Available from: <http://www.fonasa.cl/pop/nueve.html> [cited 20.03.2010], 2010.
195. Subsidio, F., Available from: [http://www.fonasa.cl/prontus\\_fonasa/antialone.html?page=http://www.fonasa.cl/prontus\\_fonasa/site/artic/20041220/pags/20041220002047.html](http://www.fonasa.cl/prontus_fonasa/antialone.html?page=http://www.fonasa.cl/prontus_fonasa/site/artic/20041220/pags/20041220002047.html) [cited 20.03.2010], 2010.
196. ISAPRE, Available from: [http://www.isapre.cl/subidos/documentos/Newsletter\\_12.pdf](http://www.isapre.cl/subidos/documentos/Newsletter_12.pdf) [cited 20.10.2009], 2009.
197. ISAAC Phase II, M., <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phasetwo/phasetwomodules.pdf> 1998.
198. Waser, M., et al., Determinants of endotoxin levels in living environments of farmers' children and their peers from rural areas. *Clin Exp Allergy*, 2004. 34(3): p. 389-97.
199. Ellwood, P., et al., The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005. 9(1): p. 10-6.
200. Alfven, T., et al., Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle--the PARSIFAL study. *Allergy*, 2006. 61(4): p. 414-21.
201. Mata Fernandez, C., et al., Validation of the Spanish version of the Phase III ISAAC questionnaire on asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2005. 15(3): p. 201-10.
202. Cole, T.J., et al., Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*, 2000. 320(7244): p. 1240-3.
203. Weiß, C., *Basiswissen medizinische Statistik*. 2005.
204. Grimes, D.A. and K.F. Schulz, Compared to what? Finding controls for case-control studies. *Lancet*, 2005. 365(9468): p. 1429-33.
205. Labenz, J. and C.U. Kunz, [The ABC's of medical statistics. Reading and understanding clinical trials]. *Internist (Berl)*, 2010. 51(4): p. 489-99; quiz 500.
206. Burney, P.G., et al., The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*, 1994. 7(5): p. 954-60.

207. Bernstein, I.L., et al., Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008. 100(3 Suppl 3): p. S1-148.
208. Sofortreaktionen, D.L.H.b.a., Available from: [http://dgaki.de/wp-content/uploads/2010/05/Leitlinie\\_Hauttests-bei-Soforttypreaktionen2010.pdf](http://dgaki.de/wp-content/uploads/2010/05/Leitlinie_Hauttests-bei-Soforttypreaktionen2010.pdf) [cited 20.10.2010], 2010.
209. Garcia-Marcos Alvarez, L., et al., [International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase II: Methodology and results of the participation rate in Spain]. *An Esp Pediatr*, 2001. 55(5): p. 400-5.
210. Montealegre, F., et al., Exposure levels of asthmatic children to allergens, endotoxins, and serine proteases in a tropical environment. *J Asthma*, 2004. 41(4): p. 485-96.
211. Thorne, P.S., et al., Endotoxin exposure is a risk factor for asthma: the national survey of endotoxin in United States housing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. 172(11): p. 1371-7.
212. Park, J.H., et al., House dust endotoxin and wheeze in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 163(2): p. 322-8.
213. Wickens, K., et al., Farm residence and exposures and the risk of allergic diseases in New Zealand children. *Allergy*, 2002. 57(12): p. 1171-9.
214. Wickens, K., et al., Comparison of two dust collection methods for reservoir indoor allergens and endotoxin on carpets and mattresses. *Indoor Air*, 2004. 14(3): p. 217-22.
215. Hyvarinen, A., et al., Dust sampling methods for endotoxin - an essential, but underestimated issue. *Indoor Air*, 2006. 16(1): p. 20-7.
216. Rizzo, M.C., et al., Endotoxin exposure and symptoms in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol*, 1997. 8(3): p. 121-6.
217. Abraham, J.H., et al., Within-home versus between-home variability of house dust endotoxin in a birth cohort. *Environ Health Perspect*, 2005. 113(11): p. 1516-21.
218. Venn, A., et al., Questionnaire study of effect of sex and age on the prevalence of wheeze and asthma in adolescence. *BMJ*, 1998. 316(7149): p. 1945-6.
219. von Mutius, E., Progression of allergy and asthma through childhood to adolescence. *Thorax*, 1996. 51 Suppl 1: p. S3-6.
220. London, S.J., et al., Family history and the risk of early-onset persistent, early-onset transient, and late-onset asthma. *Epidemiology*, 2001. 12(5): p. 577-83.
221. Perzanowski, M.S., et al., Association of sensitization to *Alternaria* allergens with asthma among school-age children. *J Allergy Clin Immunol*, 1998. 101(5): p. 626-32.
222. Burke, W., et al., Family history as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med*, 2003. 24(2): p. 160-9.
223. Torrent, M., et al., Early-life domestic aeroallergen exposure and IgE sensitization at age 4 years. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. 118(3): p. 742-8.
224. Mackenney, J., et al., Prevalence of asthma, atopy and bronchial hyperresponsiveness and their interrelation in a semi-rural area of Chile. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005. 9(11): p. 1288-93.
225. Kausel, D.L., Characterization of environmental and genetic factors that could influence the development of asthma in childhood in the Región de los Ríos: residential sector and SNP rs2569190 (CD14/C-159T). 2009.

226. Filipiak, B., et al., Farming, rural lifestyle and atopy in adults from southern Germany--results from the MONICA/KORA study Augsburg. *Clin Exp Allergy*, 2001. 31(12): p. 1829-38.
227. Horak, F., Jr., et al., Parental farming protects children against atopy: longitudinal evidence involving skin prick tests. *Clin Exp Allergy*, 2002. 32(8): p. 1155-9.
228. Braback, L., A. Hjern, and F. Rasmussen, Trends in asthma, allergic rhinitis and eczema among Swedish conscripts from farming and non-farming environments. A nationwide study over three decades. *Clin Exp Allergy*, 2004. 34(1): p. 38-43.
229. Chen, C.M. and J. Heinrich, Re: Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*, 2009. 64(3): p. 494-5.
230. Holscher, B., et al., Exposure to pets and allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol*, 2002. 13(5): p. 334-41.
231. Von Ehrenstein, O.S., et al., Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy*, 2000. 30(2): p. 187-93.
232. Ege, M.J., et al., Not all farming environments protect against the development of asthma and wheeze in children. *J Allergy Clin Immunol*, 2007. 119(5): p. 1140-7.
233. Castro-Rodriguez, J.A., et al., Mediterranean diet as a protective factor for wheezing in preschool children. *J Pediatr*, 2008. 152(6): p. 823-8, 828 e1-2.
234. Dimich-Ward, H., et al., Contact with livestock--a protective effect against allergies and asthma? *Clin Exp Allergy*, 2006. 36(9): p. 1122-9.
235. Midodzi, W.K., et al., Reduced risk of physician-diagnosed asthma among children dwelling in a farming environment. *Respirology*, 2007. 12(5): p. 692-9.
236. Peters, M., et al., Inhalation of stable dust extract prevents allergen induced airway inflammation and hyperresponsiveness. *Thorax*, 2006. 61(2): p. 134-9.
237. Schram, D., et al., Bacterial and fungal components in house dust of farm children, Rudolf Steiner school children and reference children--the PARSIFAL Study. *Allergy*, 2005. 60(5): p. 611-8.
238. Michel, O., et al., Severity of asthma is related to endotoxin in house dust. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. 154(6 Pt 1): p. 1641-6.
239. Bertelsen, R.J., et al., Childhood asthma and early life exposure to indoor allergens, endotoxin and beta(1,3)-glucans. *Clin Exp Allergy*, 2010. 40(2): p. 307-16.
240. Perzanowski, M.S., et al., Endotoxin in inner-city homes: associations with wheeze and eczema in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. 117(5): p. 1082-9.
241. Campo, P., et al., Influence of dog ownership and high endotoxin on wheezing and atopy during infancy. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. 118(6): p. 1271-8.
242. Michel, O., et al., Domestic endotoxin exposure and clinical severity of asthma. *Clin Exp Allergy*, 1991. 21(4): p. 441-8.
243. Doyen, V., et al., Time Course of Endotoxin-Induced Airways' Inflammation in Healthy Subjects. *Inflammation*, 2011.
244. Gereda, J.E., et al., Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet*, 2000. 355(9216): p. 1680-3.

245. Abraham, J.H., et al., Infant home endotoxin is associated with reduced allergen-stimulated lymphocyte proliferation and IL-13 production in childhood. *J Allergy Clin Immunol*, 2005. 116(2): p. 431-7.
246. Morcos, M.M., et al., Environmental exposure to endotoxin in rural and urban Egyptian school children and its relation to asthma and atopy. *Minerva Pediatr*, 2011. 63(1): p. 19-26.
247. El-Sharif, N., et al., Childhood asthma and indoor aeroallergens and endotoxin in Palestine: a case-control study. *J Asthma*, 2006. 43(3): p. 241-7.
248. Smit, L.A., et al., Occupational endotoxin exposure reduces the risk of atopic sensitization but increases the risk of bronchial hyperresponsiveness. *Int Arch Allergy Immunol*, 2010. 152(2): p. 151-8.
249. Gehring, U., et al., Asthma and allergic symptoms in relation to house dust endotoxin: Phase Two of the International Study on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II). *Clin Exp Allergy*, 2008. 38(12): p. 1911-20.
250. Ege, M.J., et al., Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*, 2011. 364(8): p. 701-9.
251. Pattenden, S., et al., Parental smoking and children's respiratory health: independent effects of prenatal and postnatal exposure. *Tob Control*, 2006. 15(4): p. 294-301.
252. Hylkema, M.N. and M.J. Blacquiere, Intrauterine effects of maternal smoking on sensitization, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2009. 6(8): p. 660-2.
253. Pietinalho, A., A. Pelkonen, and P. Ryttila, Linkage between smoking and asthma. *Allergy*, 2009. 64(12): p. 1722-7.
254. Gilliland, F.D., et al., Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax*, 2000. 55(4): p. 271-6.
255. Young, S., et al., Parental factors affecting respiratory function during the first year of life. *Pediatr Pulmonol*, 2000. 29(5): p. 331-40.
256. Moshhammer, H., et al., Parental smoking and lung function in children: an international study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 173(11): p. 1255-63.
257. Barraza Villarreal, A., et al., Risk factors for asthma in school children from Ciudad Juarez, Chihuahua. *J Asthma*, 2003. 40(4): p. 413-23.
258. Celedon, J.C., et al., Risk factors for childhood asthma in Costa Rica. *Chest*, 2001. 120(3): p. 785-90.
259. Castro-Rodriguez, J.A., 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. 98(3): p. 239-44.
260. Chile, R.S., Guia Clinica Infección Respiratoria Aguda Baja de Manejo Ambulatorio en Menores de 5 Años Available from: <http://www.redsalud.gov.cl/archivos/guiasges/IRABaja.pdf> [cited 20.11.2010], 2005.
261. Stein, R.T., et al., Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*, 1999. 354(9178): p. 541-5.
262. Nafstad, P., P. Magnus, and J.J. Jaakkola, Early respiratory infections and childhood asthma. *Pediatrics*, 2000. 106(3): p. E38.
263. Sigurs, N., et al., Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 161(5): p. 1501-7.

264. Oddy, W.H., et al., The effects of respiratory infections, atopy, and breastfeeding on childhood asthma. *Eur Respir J*, 2002. 19(5): p. 899-905.
265. Nafstad, P., et al., Early respiratory infections, asthma, and allergy: 10-year follow-up of the Oslo Birth Cohort. *Pediatrics*, 2005. 116(2): p. e255-62.
266. Pereira, M.U., et al., Nonatopic asthma is associated with helminth infections and bronchiolitis in poor children. *Eur Respir J*, 2007. 29(6): p. 1154-60.
267. Rohde, G. and J. Rupp, [Infections and asthma]. *Internist (Berl)*, 2008. 49(11): p. 1302, 1304-6, 1308-9.
268. Sutherland, E.R. and R.J. Martin, Asthma and atypical bacterial infection. *Chest*, 2007. 132(6): p. 1962-6.
269. Lanphear, B.P., et al., Residential exposures associated with asthma in US children. *Pediatrics*, 2001. 107(3): p. 505-11.
270. Ponsonby, A.L., et al., The relation between infant indoor environment and subsequent asthma. *Epidemiology*, 2000. 11(2): p. 128-35.
271. Belanger, K. and E.W. Triche, Indoor combustion and asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2008. 28(3): p. 507-19, vii.
272. Diette, G.B., et al., Home indoor pollutant exposures among inner-city children with and without asthma. *Environ Health Perspect*, 2007. 115(11): p. 1665-9.
273. Garrett, M.H., et al., Respiratory symptoms in children and indoor exposure to nitrogen dioxide and gas stoves. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. 158(3): p. 891-5.
274. Behrens, T., et al., Symptoms of asthma and the home environment. The ISAAC I and III cross-sectional surveys in Munster, Germany. *Int Arch Allergy Immunol*, 2005. 137(1): p. 53-61.
275. Mommers, M., et al., Indoor environment and respiratory symptoms in children living in the Dutch-German borderland. *Int J Hyg Environ Health*, 2005. 208(5): p. 373-81.
276. Willers, S.M., et al., Gas cooking, kitchen ventilation, and asthma, allergic symptoms and sensitization in young children--the PIAMA study. *Allergy*, 2006. 61(5): p. 563-8.
277. Kilpelainen, M., et al., Wood stove heating, asthma and allergies. *Respir Med*, 2001. 95(11): p. 911-6.
278. Merchant, J.A., et al., Asthma and farm exposures in a cohort of rural Iowa children. *Environ Health Perspect*, 2005. 113(3): p. 350-6.
279. Noonan, C.W. and T.J. Ward, Environmental tobacco smoke, woodstove heating and risk of asthma symptoms. *J Asthma*, 2007. 44(9): p. 735-8.
280. Mohamed, N., et al., Home environment and asthma in Kenyan schoolchildren: a case-control study. *Thorax*, 1995. 50(1): p. 74-8.
281. Melsom, T., et al., Asthma and indoor environment in Nepal. *Thorax*, 2001. 56(6): p. 477-81.
282. Zheng, T., et al., Childhood asthma in Beijing, China: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*, 2002. 156(10): p. 977-83.
283. Bothwell, J.E., et al., Home heating and respiratory symptoms among children in Belfast, Northern Ireland. *Arch Environ Health*, 2003. 58(9): p. 549-53.
284. Qian, Z., et al., Factor analysis of household factors: are they associated with respiratory conditions in Chinese children? *Int J Epidemiol*, 2004. 33(3): p. 582-8.

285. Jaakkola, J.J., B.F. Hwang, and N. Jaakkola, Home dampness and molds, parental atopy, and asthma in childhood: a six-year population-based cohort study. *Environ Health Perspect*, 2005. 113(3): p. 357-61.
286. Pekkanen, J., et al., Moisture damage and childhood asthma: a population-based incident case-control study. *Eur Respir J*, 2007. 29(3): p. 509-15.
287. Torrejón, Alimentación del niño menor de 2 años. Recomendaciones de la Rama de Nutrición de la Sociedad Chilena de Pediatría Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062005000100013&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062005000100013&script=sci_arttext) [cited 20.10.2010] *Revista chilena de pediatría*, 2005.
288. Rona, R.J., et al., The early origins hypothesis with an emphasis on growth rate in the first year of life and asthma: a prospective study in Chile. *Thorax*, 2005. 60(7): p. 549-54.
289. Waser, M., et al., Inverse association of farm milk consumption with asthma and allergy in rural and suburban populations across Europe. *Clin Exp Allergy*, 2007. 37(5): p. 661-70.
290. Loss, G., et al., The protective effect of farm milk consumption on childhood asthma and atopy: The GABRIELA study. *J Allergy Clin Immunol*, 2011.
291. Haby, M.M., et al., Asthma in preschool children: prevalence and risk factors. *Thorax*, 2001. 56(8): p. 589-95.
292. Statistik, F., Available from: [https://fon.fonasa.cl/prontus\\_fonasa/antialone.html?page=https://fon.fonasa.cl/prontus\\_fonasa/site/artic/20070112/pags/20070112170744.html?0.6218796457440772](https://fon.fonasa.cl/prontus_fonasa/antialone.html?page=https://fon.fonasa.cl/prontus_fonasa/site/artic/20070112/pags/20070112170744.html?0.6218796457440772) [cited 20.04.2010], 2009.
293. Corvalan, C., et al., Socioeconomic risk factors for asthma in Chilean young adults. *Am J Public Health*, 2005. 95(8): p. 1375-81.
294. Martinez, J., et al., [Skin prick test of immediate hypersensitivity in a selected Chilean pediatric population sample]. *Rev Med Chil*, 2005. 133(2): p. 195-201.
295. Weinmayr, G., et al., Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. 176(6): p. 565-74.
296. Fernandez-Caldas, E., et al., Cutaneous sensitivity to six mite species in asthmatic patients from five Latin American countries. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 1993. 3(5): p. 245-9.
297. WHO, U., Low Birthweight. Available from: [http://www.childinfo.org/files/low\\_birthweight\\_from\\_EY.pdf](http://www.childinfo.org/files/low_birthweight_from_EY.pdf) [cited 20.11.2010], 2004.
298. Jaakkola, J.J., et al., Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. 118(4): p. 823-30.
299. Chatkin, M.N. and A.M. Menezes, [The association between low birthweight and asthma: a systematic literature review]. *Rev Panam Salud Publica*, 2005. 17(2): p. 102-9.
300. Fantuzzi, G., et al., Preterm delivery and exposure to active and passive smoking during pregnancy: a case-control study from Italy. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2007. 21(3): p. 194-200.
301. Gutierrez, M., et al., [Determination of spirometric values in a normal Chilean population over 5 years old, at sea level]. *Rev Med Chil*, 1996. 124(11): p. 1295-306.

## **8 Anhang**

1. Fragebogen (Spanisch): Screenshots des verwendeten Access-Dokuments
2. Diagnose des Asthma bronchiale nach Empfehlungen der deutschen bzw. der chilenischen Leitlinie
3. An Eltern ausgehändigtes Informationsblatt mit Datenschutzerklärung und Einverständniserklärung der Eltern sowie des Kindes

1. Fragebogen (Spanisch): Screenshots des verwendeten Access-Dokuments

Datensatz hinzufügen		IDAbfrage					
ID	41002	<b>Datensatz hinzufügen + Doppelclick für nächste ID!!!</b>		Fecha	16.03.2009	Doppelclick für aktuelles Datum!	
Ficha Clinica		<input checked="" type="checkbox"/> Participación <input type="checkbox"/> No participa <input type="checkbox"/> No llegó		Hospital:	3		
				Seguro de Salud:			
				Si "otro" Cual?:			

<b>1. Datos personales</b>							
Nombre:		Calle:					
Apellido (paterno):		Ciudad:	Valdivia				
Apellido (materno):		Barrio:					
Sexo:	1	Teléfono:		De quién?			
Edad del niño:	8						

<b>2. Participación</b>							
Mudanza rural-urbano o vice-versa:	0	Si "Si"->Exclusión					
Residencia:	0	Si "Otra region"->Exclusión					
Compania de adulto:	1	Si "No"->Exclusión					
Si no participa: Por que?:	5						

<b>3. Características clínicas</b>							
Enfermedad:	5	Si "Test cutaneo": Porque?		Si "Eczema" o "otra causa" ->Exclusión			
Si "Otra enfermedad": Cual?							
	Si "Asma": diagnostico a base:				Edad del niño durante el 1 episodio:	0	
	Si "Asma": Episodios broncho-obstructivos desde cuando?			Mes	Año		

<b>4. Consentimiento de los padres</b>							
Firma en el consentimiento de quien?:	1						
Si otra persona: quien?							
Cuestionario:	1						
Prick test:	1						
Extracción del sangre (IgE):	1						
Prueba de disposiciones:	1						
Prueba de polvo en la casa:	1						
Conversación de las pruebas en Munich:	1						
Nuevo contacto:	1						
Información sobre los resultados:	1						
Renunciamos a una remuneración:	1						
Firma en la declaración de la protección de datos:	1						
<b>Comentario general:</b>							

<b>5. Consentimiento del niño/a</b>							
Firma (niño/a):	1						
Prick test (niño/a):	1						
Prueba de disposiciones (niño/a):	1						
Extracción del sangre (IgE) (niño/a):	1						
Prueba de polvo en el cuarto (niño/a):	1						

<b>6. Visita al domicilio</b>							
Cita acordada:							
Fecha Hora Cita:							
Como puedo encontrar la casa							
Fuera acordada un llamado?:							
Fecha Hora Llamado:							
Comentario Llamado:							

Neuer Datensatz

IDAbfrage

41014

nächste ID:  
neuer Datensatz+Doppelclick

41002

Preguntas generales:

- 1) Su hijo/a es:: 0
- 2) ¿Cuándo nació su hijo/a?: 25 3 1998
- 5) ¿Cuánto pesó su hijo/a al nacer?: 3
- 7) País de nacimiento de su niño: Chile

#### 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:  | 0 | 13 ¿Ha oído silbidos en el pecho de su hijo/a durante o tras el ejercicio, en los últimos 12 meses?: | 8 |
| 9 Colitis Ulcerosa:   | 0 | 14 ¿Se ha despertado su hijo/a con la respiración agitada alguna vez?:                               | 1 |
| 10 ¿Alguna vez ha tenido su hijo/a silbidos o pitos en el pecho, en el pasado?<br>"Ha sonado el pecho de su hijo/a?"      | 1 | 15 ¿Ha tenido su hijo/a alguna vez asma?:  | 1 |
| 11 ¿Ha tenido su hijo/a silbidos o pitos en el pecho en los últimos 12 meses?:  | 1 | 16 ¿Ha sido confirmado por un médico?:   | 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?: | 8 |  |   |

acumular y además

ID

17 ¿Ha tenido su hijo/a problemas de estomudos, le ha goteado o se le ha taponado la nariz, sin haber estado resfriado o con gripe, en los últimos 12 meses?:	<input type="text" value="1"/>
18 ¿Ha tenido su hijo/a estos problemas de nariz acompañados de picor y lagrimeo en los ojos, en los últimos 12 meses?:	<input type="text" value="9"/>
19 ¿Ha tenido su hijo/a alguna vez alergia nasal, incluyendo rinitis?:	<input type="text" value="0"/>
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?:	<input type="text" value="0"/>
21 ¿Ha tenido su hijo/a alguna vez estas manchas rojas que pican, en los últimos 12 meses?:	<input type="text" value="0"/>

**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 medico*

- 23a Asma  
 23b Rinitis alérgica  
 23c Eccema atópico o Dermatitis alérgica  
 23d Enfermedad de Crohn  
 23e Colitis ulcerosa

24 ¿Ha tenido el padre del niño alguna de las siguientes enfermedades? (Señalar tantas casillas como proceda)

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

- 24a Asma  
 24b Rinitis alérgica  
 24c Eccema atópico o Dermatitis alérgica  
 24d Enfermedad de Crohn  
 24e Colitis ulcerosa

IDAbfrage

ID

### Enfermedades

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

25 Tuberculosis:	<input type="text" value="0"/>	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="1"/>	27a ¿A qué edad?:	<input type="text" value="2"/>	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="6"/>	años
30 Coqueluche, Tos convulsiva o Tos ferina:	<input type="text" value="0"/>	30a ¿A qué edad?:	<input type="text" value="88"/>	años
31 Parásitos en deposiciones:	<input type="text" value="1"/>	31a ¿A qué edad?:	<input type="text" value="2"/>	años
32 Gusanos o lombrices:	<input type="text" value="0"/>	32a ¿A qué edad?:	<input type="text" value="88"/>	años

acumular y además

IDAbfrage

---

ID:

**Vacunas**

Tiene todas sus vacunas al día?

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

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

Después 1/7/1996  -> *Proxima pagina*

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

33 Tuererculosis/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 Poliomieltis):	<input type="text" value="1"/>	35a ¿A qué edad?:	<input type="text" value="2"/> meses no se=99
36 HIB (contra Haemophilus influenzae tipo B): Desde 07/1996 estandard	<input type="text" value="1"/>	36a ¿A qué edad?:	<input type="text" value="2"/> meses no se=99
37 Tresvírica (contra sarampión, papera, rubéola):	<input type="text" value="1"/>	37a ¿A qué edad?:	<input type="text" value="12"/> meses no se=99

IDAbfrage

---

ID:

**Su casa**

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

40a Actualmente:

40b Durante el primer año de vida:

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

		1 año de vida	2-6. año de vida	Actualmente
43a Vacas, Torros, Terneros:	<input type="text" value="0"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43b Cerdos:	<input type="text" value="0"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43c Ovejas:	<input type="text" value="0"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43d Gallinos, Ganzos:	<input type="text" value="0"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43e Caballos:	<input type="text" value="0"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43f Cabras:	<input type="text" value="0"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43g Liebres, conejos:	<input type="text" value="0"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43h Perros:	<input type="text" value="1"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
43i Gatos:	<input type="text" value="1"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
43j Otros animales:	<input type="text" value="0"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43_1 Otros animales: cuales:	<input type="text"/>			

IDAbfrage

ID:

45 ¿Fue su hijo/a alguna vez a una

46 ¿Desde que edad?  años o  meses

47 ¿Fuma o fumaba la madre del/a niño/a?

47a ¿Actualmente?

47b ¿Durante el primer año del/a niño/a?:

47c ¿Durante el embarazo del/a niño/a?:

48 Si el padre vive o vivió con el/la niño/a: ¿Fuma o fumaba el padre del/a niño/a?

48a ¿Actualmente?

48b ¿Durante el primer año del/a niño/a?:

48c ¿Durante el embarazo del/a niño/a?:

49 ¿Fuma o fumaba otro persona dentro de la casa del/a niño/a?

49a ¿Actualmente?

49b ¿Durante el primer año del/a niño/a?:

49c ¿Durante el embarazo del/a niño/a?:

acumular y además

ID:

50 ¿Qué tipo de combustible utiliza actualmente para cocinar? (Señalar tantas casillas como proceda)

- 50a Gas  
 50b Carbón o leña  
 50c Otros

51 ¿Qué tipo de combustible utilizaba para cocinar durante el primer año de vida del/a niño/a?  
(Señalar tantas casillas como proceda)

- 51a Gas  
 51b Carbón o leña  
 51c Otros

54 ¿Qué tipo de combustible usa actualmente para la calefacción de la casa del/a niño/a?

- 54a Gas  
 54b Parafina  
 54c Electricidad  
 54d Carbón  
 54e Leña  
 54f Otros

55 ¿Qué tipo de combustible usaba durante el primer año de vida del/a niño/a para la calefacción de la casa?

- 55a Gas  
 55b Parafina  
 55c Electricidad  
 55d Carbón  
 55e Leña  
 55f Otros

56 ¿Tiene la casa del/a niño/a actualmente hongos o moho en la pared o en el techo?

57 ¿Tenía la casa hongos o moho en la pared o en el techo durante el primer año de vida del/a niño/a?

acumular y además

**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: 61b Leche directamente del campo:  61ba cocida 61bb cruda

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

Veces por semana

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 MacDonal, Papa fritas): 

acumular y además

Neuer Datensatz

IDAbfrage



Nunca olvide: proxima ID:  
neuer Datensatz+Doppelclick

**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 ¿Esta trabajando la madre?**

64b ¿Qué trabajo realiza la madre?:

**64c ¿Esta 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    65d Quien:

**Comentario:**

acumular

Neuer Datensatz

IDAbfrage

41020

ID: **neuer Datensatz+ Doppelclick**

41002

Comentario:

Questionario completo:

Fecha: aktuelles

Datum: Doppelclick!

Altura:

 cm

Peso:

 kg

Color de la piel:

Flohbitte sichtbar?

Falls nein: Anamnestisch aktuell Flohbisse?

Test prick:

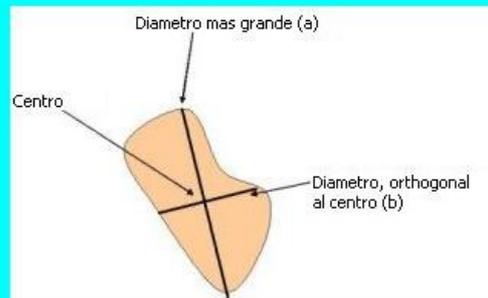
Porque no:

Fecha:

Hora:

#### Abmessung der Quaddel [mm]

	Diametro mas grande	Diametro. ortogonal al centro	Pseudopdien?
Control negativo:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
Dermatophagoides pteronyssinus/farinae:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
Acarus siurus:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
Cucaracha:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
Alternaria tenuis:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
Gata:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
Perro:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
Arboles:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
Malezas locales:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
Control positivo:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>



Toma de sangre para IgE total:

Porque no:

Toma de sangre para DNA:

Porque no:

Fecha:

Eosinophile entrega al laboratorio:

Porque no:

**DNA enviada a Alemania:**

Porque no:

Fecha:

**IgE entrega al laboratorio:**

Porque no:

Fecha entrega al laboratorio:

Resultado:

Porque no:

Fecha resultado:

Resultado IgE:

**Eosinophile entrega al labora**

Porque no:

Fecha entrega al laboratorio:

Resultado:

Porque no:

Fecha Resultado:

Resultado Eosinophilas:

 Zellen/ $\mu$ l

Resultado Eosinophilas:

 %

**Prueba de heces**

Frasco para la prueba entregado:   Porque no:

Fecha:

Frasco con prueba devuelto:   Porque no:

Fecha:

Análisis:

Resultado:   Porque no:

Otros:

**Se realizó visita al domicilio:**

Fecha:

Prueba de polvo tomada:   Porque no:

Prueba enviada a Alemania:   Porque no:

Fecha:

Análisis:

Resultado:   Porque no:

Otros:

**Se realizó visita al domicilio:**

Fecha:

Prueba de polvo tomada:   Porque no:

Prueba enviada a Alemania:   Porque no:

Fecha:

**Superficie donde la prueba fue tomada**

alfombra

parcialmente alfombra, parcialmente superficie lisa

superficie lisa [parquet, PVC, piedras etc]

otros:

**Ultima limpieza del cuarto donde la prueba fue tomada:**

**Como fue limado?**

aspirado

fregado

fregado mojado

otros:

**Animales domésticos:**

Se encuentra al menos una vez por semana:

Gato:

Perro:

Otros:

## 2. Diagnose des Asthma bronchiale nach Empfehlungen der deutschen bzw. der chilenischen Leitlinie

Diagnose des Asthma bronchiale nach Empfehlungen der deutschen Leitlinie [26]. Empfehlung der chilenischen Leitlinien entsprechen im Wesentlichen den der deutschen Leitlinie [43]. Unterschiede sind grau hervorgehoben.

<b>Diagnostisches Vorgehen</b>	Empfehlungen der Deutschen und chilenischen Leitlinie. Unterschiede zwischen den Empfehlungen der beiden Leitlinie sind grau hervorgehoben
<b>Anamnese</b>  Die Empfehlungen in Chile entsprechen den Deutschen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intermittierende Atemnot, Giemen, Husten mit/ohne Auswurf, expiratorisches Atemgeräusch, erschwerte Ausatmung</li> <li>• Positive Familienanamnese: Asthma bronchiale, Atopie bei Eltern, Geschwister</li> <li>• Andere atopische Beschwerden (Ekzem, Rhinitis)</li> <li>• Trigger: körperliche Belastung, Lachen, Allergenexposition, kalte Luft, (virale) Atemwegsinfekte, Rauch und Staub</li> <li>• Tages- und Jahreszeit (z. B. Tag-/Nachtrhythmus, Allergenexposition)</li> </ul>
<b>Körperliche Untersuchung</b>  Die Empfehlungen in Chile entsprechen den Deutschen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufig Fehlen von Symptomen und Befunden im beschwerdefreiem Intervall</li> <li>• Auskultatorisch trockene Nebengeräusche (Giemen, Pfeifen, Brummen), verlängertes Expiratorium.</li> <li>• Tachypnoe</li> <li>• Bei schwerer Atemnot (vor allem im Kindesalter): thorakale Einziehungen (Jugulum, intercostal, epigastrisch)</li> <li>• Bei schwerer Obstruktion: sehr leises Atemgeräusch</li> <li>• Kinder mit nicht ausreichend therapiertem Asthma bronchiale: Gefahr von Minderwuchs, Dystrophie und Thoraxdeformitäten</li> </ul>

<p><b>Lungenfunktionsdiagnostik:</b></p> <p>Objektive Messungen zur Diagnosesicherung</p> <p>(Voraussetzung für Spirometrie: Fähigkeit des Kindes zur Mitarbeit; je jünger das Kind, desto wichtiger die klinische Diagnose)</p>	<p><b><u>Diagnosesichernde Messergebnisse:</u></b></p> <p><u>Spirometrie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV1/VK &lt; 75%, expiratorische FV-Kurve (Obstruktion)</li> <li>• <b>Chile:</b> FEV1, VK, MEF25-75, FEV1/VK im Vergleich zu den Referenzwerte für Chile [301], expiratorische FV-Kurve</li> </ul> <p><u>Reversibilitätstest (Spirometrie):</u> Vorliegen einer Atemwegsobstruktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach Gabe eines <math>\beta</math>2-Sympathomimetikum FEV1-Zunahme &gt; 15% (Reversibilität nach <math>\beta</math>2-Sympathomimetikum)</li> <li>• Nach täglicher Gabe von mitteldosiertem ICS für max. vier Wochen: FEV1 Zunahme &gt; 15 %</li> </ul> <p><b>Chile:</b> Jede basale Spirometrie zusammen mit <math>\beta</math>2-Sympathomimetikum-Reversibilitätstest: Vorliegen einer Atemwegsobstruktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV1-Zunahme &gt; 15%</li> <li>• MEF25-75-Zunahme &gt;30%</li> </ul> <p><u>Provokationstest</u> (z.B. Metacholin, Laufband) bei asthmatischer Anamnese, aber normaler Lungenfunktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abfall FEV1 &gt; 15% (Kinder)</li> </ul> <p><b>Chile:</b> nur in einem Nebensatz erwähnt als ergänzende Untersuchung zur Bestimmung der bronchialen Hyperreagibilität</p> <p><u>Zirkadiane PEF-Variabilität</u> &gt; 20% in 3-14 Tagen, Therapieerfolgs- und Verlaufskontrolle; für Kinder nur bedingt empfohlen</p> <p><b>Die Empfehlungen in Chile entsprechen den Deutschen</b></p>
--	--

	<p><u>Ganzkörperplethysmographie:</u></p> <p>Patienten mit fraglicher spirometrischer Obstruktion, vor allem bei Kindern, mit arbeitsunabhängig</p> <p>Diagnose von Atemwegsobstruktion, Überblähung und des spezifischen Atemwegswiderstands (sRaw)</p> <p>In chilenischer Leitlinie nicht erwähnt</p> <p><u>Ergänzende Untersuchungen:</u></p> <p>Röntgenthorax, Blutuntersuchung (Eosinophilie, Gesamt-IgE, CRP), wenn erforderlich Blutgasanalyse</p> <p>Chile: Röntgenthorax bei Verdacht auf Asthma bronchiale zum Ausschluss der Differentialdiagnosen, bei moderater/schwerer Exazerbation für Ausschluss von Komplikationen indiziert</p>
--	--

<p><b>Allergische Stufen-diagnostik</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• allergisches Ekzem, allergische Rhinitis</li> <li>• Pricktest, Bestimmung des spezifischen IgE zur Diagnose einer allergischen Sensibilisierung und des Phänotyps. Die Relevanz des Ergebnisses muss durch Überprüfung der Anamnese erfolgen. Bei ca. einem Drittel der Asthmatiker mit negativem Pricktestergebnis liegt eine Erhöhung des Gesamt-IgEs vor, was sich manchmal mit einer allergischen Sensibilisierung für ein nicht identifiziertes Allergen erklären lässt [46].</li> </ul> <p>Chilenische Empfehlung:</p> <p>Pricktest, Gesamt-IgE bei Verdacht auf Atopie</p> <p>Pricktest wird dem spezifischen IgE gegenüber als gleichwertig angesehen und als das billigere Verfahren empfohlen</p>
<p><b>Differential-diagnosen</b></p> <p>Die Empfehlungen in Chile entsprechen den Deutschen</p>	<p>Unter anderem: zystische Fibrose, Fremdkörperaspiration, angeborene Fehlbildungen, gastroösophagealer Reflux, Bronchiektasen, kardiale Erkrankung, COPD</p>

### *3. An Eltern ausgehändigtes Informationsblatt mit Datenschutzerklärung und Einverständniserklärung der Eltern sowie des Kindes*

Briefkopf  
Universidad Austral  
  
Prof. Dr. Mario Calvo  
  
Tel.: 63-229570

#### **VERMEE**

(Valdivia Encuentrando 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

PD Dr. Katja Radon / PD Dr. Michael Kabesch

Ludwig-Maximilians-Universität München

ID: \_\_\_\_\_

Ficha clínica: \_\_\_\_\_

### **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 últimos tiempos en Chile, la investigación sobre dichas conexiones 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 alguna 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 de 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 de 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.



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 contacto otra vez con los participantes del estudio en caso necesario.

-Estamos conformes con un nuevo contacto en caso necesario

**Sí**  **No**

-Queremos ser informados sobre los resultados del estudio

**Sí**  **No**

- Renunciamos a una remuneración/participación económica en el caso de una utilización económica (acto de patentar) de los resultados de la investigación

**Sí**  **No**

He leído la hoja de información y he tenido suficiente tiempo para considerar esta decisión. Todas mis preguntas sobre el estudio fueron contestadas. He recibido una copia de la hoja de información y de la declaración de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Lugar

\_\_\_\_\_  
Fecha

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

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

Briefkopf  
Universidad Austral

Prof. Dr. Mario Calvo

Tel.: 63-229570

## 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

PD Dr. Katja Radon / PD Dr. Michael Kabesch

Ludwig-Maximilians-Universität München

ID: \_\_\_\_\_

Ficha clínica: \_\_\_\_\_

### 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                  | <b>Sí</b> | <b>O</b> | <b>No</b> | <b>O</b> |
| - una extracción de sangre                        | <b>Sí</b> | <b>O</b> | <b>No</b> | <b>O</b> |
| - un análisis de una prueba de heces              | <b>Sí</b> | <b>O</b> | <b>No</b> | <b>O</b> |
| - un análisis de una prueba de polvo de mi cuarto | <b>Sí</b> | <b>O</b> | <b>No</b> | <b>O</b> |

\_\_\_\_\_  
Lugar

\_\_\_\_\_  
Fecha

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

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

Briefkopf  
Universidad Austral

Prof. Dr. Mario Calvo

Tel.: 63-229570

## 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

PD Dr. Katja Radon / PD Dr. Michael Kabesch

Ludwig-Maximilians-Universität München

ID: \_\_\_\_\_

Ficha clínica: \_\_\_\_\_

## 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 del estudio

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

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

## 9 Danksagung

Als erstes möchte ich mich sehr herzlich bei meiner Doktormutter Prof. Dr. Katja Radon für die exzellente Betreuung und natürlich auch für die Unterstützung beim Verfassen der Publikation bedanken!

Mein herzlicher Dank gilt dem VERMEE Team vor Ort in Chile, Pedro, Pamela, Silvia Grau, Prof. Dr. Mario Calvo, Anja und Jennifer sowie dem Personal des Consultorios und der wunderbaren Eliza.

Mein besonderer Dank gilt natürlich all den Kindern, die sich tapfer dem Test Cutaneo gestellt haben und durch ihre Teilnahme die Studie erst möglich gemacht haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dennis Nowak für die Möglichkeit, diese Dissertation an seinem Institut durchführen zu können. Vielen Dank an Dr. Schierl für die Auswertung der Staubproben und an den DAAD für das großzügige Stipendium.

Zu guter Letzt möchte ich mich natürlich bei meinen Eltern bedanken für die Unterstützung während des ganzen Studiums und überhaupt!