

Aus der Arbeitsgruppe Arbeits- und Umweltepidemiologie & Net Teaching

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

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

Vorstand: Prof. Dr. D. Nowak

der

Ludwig-Maximilians-Universität München

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

und Kontakt zu Tieren

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Anna Laura Poluda

aus München

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

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

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Bernhard Przybilla

Priv. Doz. Dr. Thomas Ochsenkühn

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. D. Windstetter

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

Tag der mündlichen Prüfung: 05.02.2009

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	6
1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen - CED	6
1.1.1 Epidemiologie.....	6
1.1.2 Krankheitsbild	7
1.1.3 Pathophysiologie	8
1.1.4 Therapie	11
1.1.5 Ätiologie	13
1.2 Hygienehypothese und Allergien.....	16
1.2.1 Gleiche Risikofaktoren für CED und allergische Erkrankungen?.....	18
1.3 Pilotstudie	21
1.4 Strabismus.....	22
2 Zielsetzung.....	24
3 Methoden und Material	25
3.1 Untersuchungskollektiv	25
3.1.1 Fälle	26
3.1.2 Kontrollen.....	29
3.2 Untersuchungsablauf	32
3.3 Fragebogen.....	33
3.4 Statistische Auswertung.....	35
4 Ergebnisse	36
4.1 Deskriptive Daten	36
4.1.1 Verteilung der Teilnehmer auf die einzelnen Gebiete Deutschlands	36
4.1.2 Allgemeine Angaben zur Studienpopulation.....	37
4.1.3 Bekannte Risikofaktoren für CED und Strabismus.....	39
4.1.4 Wohnort.....	43
4.1.5 Tierkontakt	44
4.2 Ergebnisse der multiplen nominalen Regressionsmodelle.....	47
4.2.1 Leben auf dem Land bzw. in der Kleinstadt.....	47
4.2.2 Regelmäßiger frühkindlicher Tierkontakt	48

5	Diskussion.....	51
5.1	Diskussion der Methoden.....	51
5.1.1	Studienform und Untersuchungskollektiv	51
5.1.2	Teilnahmebereitschaft	53
5.2	Diskussion der Ergebnisse	53
5.2.1	Bekannte Risikofaktoren für CED.....	53
5.2.2	Allergische Rhinitis und CED	55
5.2.3	Wohnort und Tierkontakt	56
5.2.4	Ausblick.....	59
6	Zusammenfassung	60
7	Literaturverzeichnis	62
8	Anhang.....	75
9	Danksagung.....	94
10	Lebenslauf	95

Abkürzungsverzeichnis:

CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
MC	Morbus Crohn
CU	Colitis ulcerosa
CI	nicht klassifizierbare chronische Colitis
Pat.	Patient/Patienten
i.v.	intravenös
MW	Mittelwert
n	Anzahl
SD	Standardabweichung
BMI	Body-Mass-Index
LJ	Lebensjahr
OR	Odds Ratio
95% CI	95% Konfidenzintervall
zum Ztpkt.	zum Zeitpunkt
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen
DCCV	Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung

1 Einleitung

1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen - CED

Der Oberbegriff „chronisch entzündliche Darmerkrankungen“ (CED) fasst die Krankheiten Morbus Crohn (MC), Colitis ulcerosa (CU) und nicht klassifizierbare chronische Colitis (CI) zusammen. Diese Krankheiten sind durch schubartig verlaufende destruierende Entzündungsreaktionen der Darmschleimhaut gekennzeichnet. Die Symptomatik und eventuelle Komplikationen bedingen einen hohen Leidensdruck bei den betroffenen Patienten.

1.1.1 Epidemiologie

In Deutschland sind circa 100.000-165.000 Menschen von Morbus Crohn betroffen. Die jährliche Inzidenz liegt bei 5,2 Fällen pro 100.000 Einwohner, die Prävalenz beträgt circa 1,5 pro 1000 Einwohner. Im Mittel beginnt die Symptomatik im Alter von 15-35 Jahren¹.

An Colitis ulcerosa sind knapp 170.000 Menschen in Deutschland erkrankt. Die Inzidenz für Colitis ulcerosa liegt bei 6 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Damit ergibt sich eine Prävalenz von ca. 2,1 pro 1000 Einwohner. Der Altersgipfel für die Erstmanifestation liegt bei 20-34 Jahren. 15-40% der Betroffenen werden bereits vor dem 20. Lebensjahr symptomatisch².

Insgesamt ist die Inzidenz und Prävalenz von MC bei Frauen höher als bei Männern (um 20-30%). Im Kindesalter jedoch sind Jungen häufiger betroffen als Mädchen^{3, 4}. In der Prävalenz und Inzidenz der Colitis ulcerosa finden sich keine Geschlechterunterschiede³⁻⁵.

In etwa 10-15% der Fälle kann nicht zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa unterschieden werden. Dann wird das Krankheitsbild als nicht klassifizierbare chronische Colitis bezeichnet. Dies kann unter anderem bei CED im Anfangsstadium oder in der fulminanten oder chronischen Phase der Fall sein, da man hier oftmals nicht die klassischen klinischen und histologischen Unterscheidungsmerkmale findet. Häufig kann im Krankheitsverlauf eine Zuordnung zu einer der beiden Erkrankungen erfolgen. Es wird diskutiert, ob möglicherweise auch eine dritte Entität der CED vorliegt⁶. In dieser Arbeit wird im Weiteren nicht auf die nicht klassifizierbare chronische Colitis eingegangen.

1.1.2 Krankheitsbild

Morbus Crohn

Beim Morbus Crohn tritt die Entzündung bevorzugt im Dünndarm (terminales Ileum) auf, der zweithäufigste Manifestationsort ist das Kolon. Grundsätzlich kann der gesamte Magen-Darm-Trakt betroffen sein. Die Schleimhaut ist segmental bis in die tiefen Wandschichten betroffen⁷.

Die Symptome sind vielfältig. Leitsymptome sind in der Regel chronische Abdominalschmerzen, Durchfälle und Gewichtsstillstand/-verlust. Weitere Symptome können Aktivitätsverlust, Aphthen im Mund, perianale Läsionen und rezidivierende Fieberschübe sein⁸. An Komplikationen beobachtet man Darmstenosen mit Darmverschluss, innere und äußere Fisteln, Abszessbildungen und Wachstumsstörungen im Kindesalter. Selten sind Perforationen, ein toxisches Megakolon und massive Blutungen. Extraintestinale Komplikationen können das muskuloskelettale System (Arthritiden⁹, ankylosierende Spondylarthritis⁹, Sacroiliitis, Osteoporose)¹⁰, die Haut (Erythema nodosum⁹, seltener Pyoderma gangraenosum⁹)¹⁰, die Augen (Uveitis⁹, Episkleritis)¹⁰, die Leber und Gallenblase (primär sklerosierende Cholangitis⁹, Gallensteine)¹⁰, die Bauchspeicheldrüse (akute und chronische Pankreatitis)¹⁰, die Blutgerinnung (Thrombosen)¹⁰, die Lunge (obstruktive und interstitielle Lungenerkrankungen, Asthma)¹⁰ und die Nieren (Nephrolithiasis, sehr selten sekundäre Amyloidose)¹⁰ betreffen. Das kolorektale Karzinom ist eine Spätkomplikation des MC¹¹.

Colitis ulcerosa

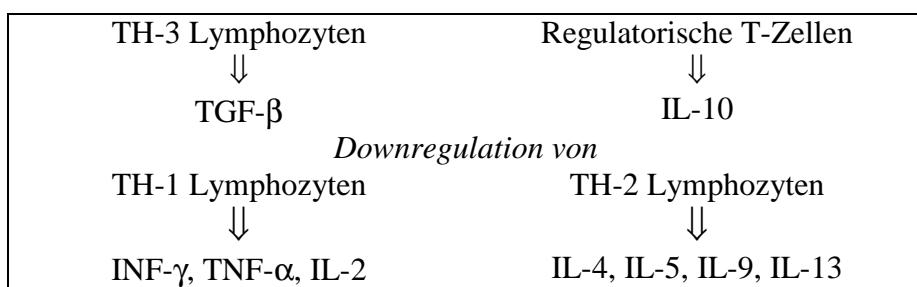
Bei der Colitis ulcerosa sind nur die oberflächlichen Schleimhautschichten des Dickdarms betroffen. Die Entzündung breitet sich vom Rektum kontinuierlich nach proximal aus⁷.

Leitsymptome sind Diarrhoe mit Blutbeimengung sowie Tenesmen. Im Langzeitverlauf wechseln akute Exazerbationen und Remissionen, die nicht selten Monate bis Jahre anhalten. Das Ausmaß der Beschwerden hängt vom Schweregrad und der Ausdehnung des entzündlichen Prozesses ab. Gefürchtet ist die toxische Colitis mit Megakolon, Perforation oder massiver Blutung. Komplikationen sind Wachstumsstörungen im Kindesalter und Gewichtsverlust, außerdem extraintestinale Komplikationen, die auch beim Morbus Crohn vorkommen (s.o.). Das Risiko für ein kolorektales Karzinom korreliert mit dem Ausmaß der Kolonbeteiligung und der Dauer der Erkrankung¹¹.

1.1.3 Pathophysiologie

Bereits unter normalen physiologischen Bedingungen ist das Immunsystem des Darms Millionen von Antigenen ausgesetzt. Im gesunden Darm kann das mukosale Abwehrsystem gegenüber pathogenem Material mit einer Immunantwort reagieren und gleichzeitig tolerant sein gegenüber harmlosen Antigenen aus Nahrung und Darmflora. Es wird vermutet, dass der Verlust der Toleranz gegenüber harmlosen Antigenen und damit ein Ungleichgewicht zwischen Immunantwort und Immuntoleranz und damit pro- und antiinflammatorischen Mediatoren in der Ätiologie der CED entscheidend sind^{12, 13}. Entsprechend zeigt das Immunsystem des Darms beim Gesunden einen niedrigen Aktivierungszustand, wohingegen die Immunzellpopulationen der intestinalen Lamina propria bei CED-Patienten eine vermehrte immunologische Aktivierung aufweisen. Eine protektive antiinflammatorische Wirkung wird der hohen Produktion von IL-10 durch regulatorische T-Zellen (Treg1-Zellen) und von TGF-β durch TH-3-Zellen zugeschrieben. Hierdurch kommt es zu einer Downregulation von TH-1- und TH-2-Zellen^{14, 15}. Durch chronische Infektionen mit Mikroorganismen (unter anderem Helminthen, Mykobakterien, Laktobazillen) kommt es zu einer kontinuierlichen Stimulierung regulatorischer T-Zellen. Ein Ausbleiben solch chronischer Infektionen könnte in der Entstehung von CED eine Rolle spielen¹⁶ (Abbildung 1).

Abbildung 1: Zytokingleichgewicht im gesunden Darm^{14, 15}



Die Initierung und Chronifizierung der intestinalen Entzündungsreaktion sind bei MC und CU jeweils durch unterschiedliche immunologische Faktoren vermittelt, grundsätzlich liegt aber beiden eine T-Zell-Aktivierung zu Grunde.

Die Immunantwort beim MC ist durch T-Helfer-Zellen vom Typ 1 (TH-1) dominiert¹⁴. In der Darmschleimhaut ist Interleukin 12 (IL-12) erhöht, was zu einer überschießenden Aktivierung von TH-1 Zellen mit konsekutiv erhöhtem pro-inflammatorischem Interferon-γ (INF-γ), Tumornekrose-Faktor-α (TNF-α) und IL-2 führt. Dies hat unter anderem eine Hochregulierung von Makrophagen (Produktion zahlreicher

proinflammatorischer Cytokine), Proliferation von T-Zellen und Förderung der Leukozyteninfiltration zur Folge und führt so zu einem unkontrollierten Entzündungskreislauf¹⁷. Das Überwiegen proinflammatorischer Cytokine führt auch zu einer Aktivierung von Metalloproteininasen und Freisetzung von Sauerstoffradikalen, welche zu einer Gewebsschädigung führen¹³. Eine andere Erklärung für die unkontrollierte Immunantwort bei MC ist eine mögliche Resistenz von aktivierten T-Zellen gegenüber „programmiertem Zelltod“ (Apoptose), was zu einer Anhäufung aktiver T-Zellen und damit zu einer abnormalen und persistierenden lokalen Immunantwort führen könnte^{11, 17}.

Im Gegensatz zum MC sind die Pathogenese und die Bedeutung von Cytokinen bei CU weniger gut verstanden. Die Immunantwort bei CU scheint TH-2 dominiert zu sein. Es werden vermehrt IL-5 produziert und Makrophagen aktiviert, welche wiederum proinflammatorische Cytokine und Stickstoffmonoxid (NO) produzieren, die zu Gewebsdestruktion führen¹³. Es kommt zudem zur Aktivierung von B-Zellen, welche vermehrt antigenspezifische IgG Antikörper bilden¹⁷.

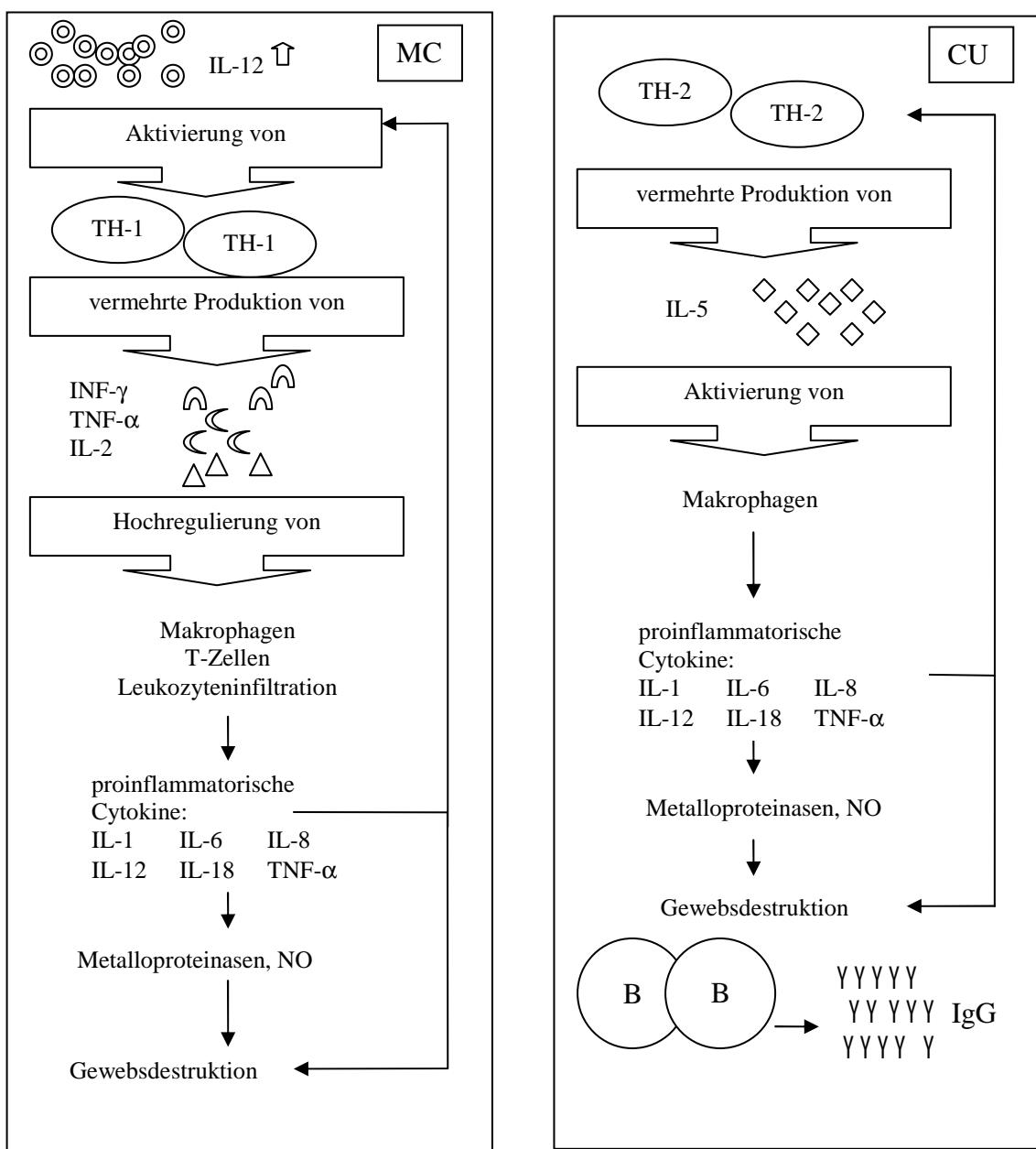
Einen Überblick zu den dargestellten pathophysiologischen Vorgängen in der Entstehung von MC und CU gibt Abbildung 2.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Untersuchungen zu weiteren möglichen pathophysiologischen Mechanismen in der Entstehung von CED durchgeführt. Unter anderem scheinen veränderte Rezeptormuster der intestinalen Epithelzellen eine Rolle zu spielen. Rezeptoren der TLR-Klasse erkennen und binden Bestandteile von Bakterienmembranen. Die intestinalen Epithelzellen von CED-Patienten exprimieren zum Beispiel den TLR-4 Rezeptor, welcher Lipopolysaccharide aus der Membran gramnegativer Bakterien erkennt, häufiger als die intestinalen Epithelzellen von nicht Betroffenen. Es wurde auch die Bedeutung mikrovaskulärer Endothelzellen untersucht. Diese scheinen bei CED-Patienten die Eigenschaft zu haben, vermehrt Leukozyten zu binden und mehr Zytokine zu produzieren. Zudem wurde berichtet, dass bei CED die Zahl der Gefäße in der Mikrozirkulation erhöht ist (Neoangiogenese) und damit eine erhöhte Einwanderung von Leukozyten ermöglicht wird^{18, 19}.

Bei Morbus Crohn Patienten wurde außerdem eine Erhöhung der intestinalen Permeabilität beschrieben, welche ein vermehrtes Eindringen von Antigenen durch das Epithel zur Folge hat^{11, 20}.

Abbildung 2: Pathophysiologische Vorgänge in der Entstehung von MC und CU¹¹,

14, 17



1.1.4 Therapie

Ziel der Therapie ist in erster Linie die Linderung der Symptome und die Verringerung der Schwere und der Anzahl der Entzündungsschübe. Ernährungstherapeutisch können die Symptome mit einer ballaststoffarmen, eiweißreichen, gut verträglichen Kost gebessert werden. Bei Milchunverträglichkeit ist eine milchfreie Kost angezeigt. Bei Malabsorption (z.B. nach ausgedehnter Darmresektion) muss eine Substitutionstherapie durchgeführt werden.

Neben diesen supportiven Maßnahmen ist eine optimale antiinflammatorische Therapie meist entscheidend (Tabelle 1). Behandelt wird systemisch oder lokal mit Kortikosteroiden (z.B. Prednisolon, Prednison, Hydrocortison) und Aminosalizylaten (z.B. Mesalazin, Sulfasalazin)²¹. Außerdem kommen Immunsuppressiva wie z.B. Azathioprin und Mercaptopurin zum Einsatz²². Monoklonale Antikörper, lösliche Rezeptoren und Rezeptorantagonisten wurden in Studien als Therapiemöglichkeiten getestet²³. Jedoch hat sich bisher in der Praxis nur Infliximab, ein Tumornekrosefaktor-Antikörper, in der Therapie von Patienten durchgesetzt, bei denen die konventionelle Therapie unzureichend ist²⁴.

Relativ neu ist der Einsatz von Probiotika. So wurden in Studien der apathogene Stamm Escherichia coli Nissle 1917 und Mischungen aus Laktobazillen und anderen Bakterien erfolgreich eingesetzt²⁵. Besondere Aufmerksamkeit galt Studien, in denen eine therapeutische Infektion mit Eiern des Wurms Trichuris suis eine positive Wirkung, v.a. für Patienten mit CU, hatten²⁶⁻²⁸.

Chirurgische Eingriffe führen beim MC zu keiner definitiven Heilung. Indikationen sind aber Stenosen mit Ileus, Fisteln, Abszesse oder Perforationen. Im Gegensatz dazu ist die CU durch eine Proktokolektomie heilbar²². Bei der ileoanalnen Pouch-Operation wird der Dickdarm vollständig entfernt und aus Dünndarmschlingen ein Reservoir gebildet, welches mit dem Enddarm vernäht wird. In diesem Reservoir kann sich der Stuhl sammeln, bevor er über den After ausgeschieden wird. So bleibt die Kontinenz weitgehend erhalten²⁹.

Tabelle 1: Medikamentöse Therapie der CED (Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen³⁰ und der Deutschen Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung³¹)

	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Chronisch aktiver Verlauf:	langfristige Anwendung von Azathioprin oder 6-Mercaptopurin Medikament der 2.Wahl: Methotrexat Infliximab als Medikament der Reserve bei trotz ausreichender Medikation persistierender Krankheitsaktivität Fisteln: Metronidazol/Ciprofloxacin	rektal Budesonid oder Hydrocortisonschaum, ggf. Kolektomie, Azathioprin/6-Mercaptopurin im Einzelfall Methotrexat, Tacrolimus, Leukozytenapharese
Akuter Schub: Leicht bis mäßig	5-Aminosalizylsäure, Budenosid Alternativ oder bei Therapieversagen Prednisolon	<u>distale Colitis</u> : topisch Aminosalizylate, bei Ausdehnung bis zur linken Flexur kombiniert mit oralen Aminosalizylaten <u>ausgedehnte Colitis</u> : orale Aminosalizylate, bei Nichtansprechen in Kombination mit oralen Steroiden
Schwer	Prednisolon, evtl. kombiniert mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin	<u>Distale Colitis</u> : systemisch wirksame Steroide in Kombination mit Mesalazin lokal <u>Ausgedehnte Colitis</u> : Steroide systemisch (oral/i.v.), meist in Kombination mit oralen Aminosalizylaten
Fulminant		Hospitalisation, systemische Steroide i.v., evtl. parenterale Ernährung, Kolektomie, bei Infektionen Metronidazol oder Tacrolimus
Remissionserhaltung:	Azathioprin oder 6-Mercaptopurin, Methotrexat (bei Pat. mit durch Methotrexat induzierter Remission), Steroide (bei Pat. mit durch Steroide induzierter Remission), bei ileozökalem Befall Budenosid. Bei chirurgisch induzierter Remission Azathioprin oder 6-Mercaptopurin, Aminosalizylate	Aminoasalizylate oral oder rektal, bei Unverträglichkeit Escherichia coli Nissle 1917

1.1.5 Ätiologie

Genetik

Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Prävalenz der CED bei Verwandten der Betroffenen, v.a. bei den Geschwistern, erhöht ist^{32, 33}. Zwillingstudien aus Schweden, Dänemark und Großbritannien ergaben bei monozygoten Zwillingen Konkordanzraten für MC zwischen 20 und 50%, bei dizygoten Zwillingen, welche im gleichen Umfeld aufwuchsen, jedoch nur Konkordanzraten unter 10%. Bei CU zeigten sich Konkordanzraten von 16% bei monozygoten Zwillingen und 4% bei dizygoten Zwillingen³². Somit scheint der genetische Einfluß bei MC größer zu sein als bei CU. Außerdem weisen Unterschiede der Inzidenz und Prävalenz in verschiedenen ethnischen Populationen auf ein genetisches Risikoprofil hin. So erkranken weiße Bevölkerungsgruppen häufiger an CED als Schwarzafrikaner^{34, 35}. Auch besteht ein erhöhtes Risiko für Ashkenazi-Juden, an CED zu erkranken³⁶⁻³⁸.

Es wurden bisher mindestens neun Gen-Loci im Zusammenhang mit CED beschrieben (IBD 1-9)³⁹. Für Mutationen im CARD15/NOD2 Gen auf Chromosom 16 (IBD 1) wurde eine deutliche Risikoerhöhung für Morbus Crohn, aber nicht für Colitis ulcerosa, nachgewiesen^{39, 40}. Das CARD15-Protein gilt als intrazellulärer Sensor für bakterielle Wandbestandteile (Lipopolysaccharide bzw. Muramylpeptide⁴¹). Auch konnte für Polymorphismen im CARD4/NOD1 Gen auf Chromosom 7 ein erhöhtes Risiko für CED gezeigt werden. CARD4/NOD1 wird durch intestinale Epithelzellen exprimiert und ist wie NOD2 ein intrazellulärer Sensor für Zellbestandteile gramnegativer Bakterien (DAP = diaminopimelic acid)^{39, 42, 43}. Auch andere Mutationen geben Hinweise darauf, dass es aufgrund genetischer Veränderungen zu einem gestörten Umgang des gastrointestinalen Immunsystems mit Umweltfaktoren (z.B. Bestandteilen der normalen Darmflora) kommt und damit zu einer überschießenden Immunreaktion führt^{39, 44}. So könnten Mutationen in der Region IBD 3 auf Chromosom 6p zur Folge haben, dass es bei der Präsentation von Peptiden durch MHC (Major Histocompatibility Complex) Proteine zu Kreuzreaktionen zwischen Peptiden aus der Darmflora und körpereigenen Antigenen des Gastrointestinaltrakts kommen könnte. Für diese Region wurde sowohl für MC als auch CU ein Zusammenhang gesehen^{39, 45}. Weiterhin haben Studien zur Identifizierung von genetischen Variationen im Gen DLG5 auf Chromosom 10 geführt, welche ebenfalls mit einem signifikant gehäuften Auftreten des MC assoziiert sind⁴⁶. Es wird postuliert, dass durch DLG5 kodierte Proteine eine Rolle bei der Aufrechterhaltung der Integrität des Darmepithels spielen. Allerdings ergaben andere Studien zu DLG5 kontroverse Ergebnisse über einen Zusammenhang mit CED⁴⁷.

Andere Beispiele sind Mutationen im TLR4^{-41, 44} und anderen TLR-Rezeptoren⁴⁸, IBD 2 (Chromosom 12)⁴⁹, IBD 4 (Chromosom 14)^{50, 51}, IBD 5 (Chromosom 5)⁵²⁻⁵⁴ und ABCB1-Gen⁵⁵, welche im Zusammenhang mit CED beschrieben wurden³⁹. Jedoch wurden auch hier zum Teil kontroverse Ergebnisse veröffentlicht.

Umweltbedingte Risikofaktoren

Insgesamt ergibt sich ein „**Nord-Süd-Gradient**“ mit einer höheren Prävalenz vor allem in Industriestaaten⁵⁶⁻⁵⁸. Die höchste Inzidenz der CED findet sich in Nord- und Westeuropa und in Nordamerika, die niedrigste in Asien, Afrika und Südamerika⁵⁸. Die Inzidenz hat sich in den industrialisierten Ländern stabilisiert. Im Gegensatz dazu steigt die Inzidenz in den Schwellenländern Süd- und Osteuropas und Asiens an, was nur zum Teil auf sich bessernde Diagnostik und ärztliche Infrastruktur zurückzuführen ist⁵⁸. Außerdem steigt die Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen in allen Regionen⁵⁸.

Die **städtische Bevölkerung** scheint häufiger von CED betroffen zu sein, als die Landbevölkerung^{57, 59-61}. Eine Studie konnte außerdem zeigen, dass die Mortalitätsrate an CED bei **Landwirten** und Beschäftigten in der Tierproduktion gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich vermindert ist und dass Arbeit im Freien ebenfalls mit einer geringeren Mortalität an CED einhergeht⁶².

Verschiedene Studien belegen, dass ein **höherer Bildungsgrad und höherer sozio-ökonomischer Status** mit einem erhöhten Risiko für CED assoziiert sind^{34, 56, 59, 61, 63}.

Stillen erwies sich in mehreren Studien für MC und CU als protektiver Faktor⁶⁴⁻⁶⁷.

Rauchen gilt als Risikofaktor für die Erkrankung an MC^{9, 56, 68, 69}. Es führt zu häufigeren Krankheitsepisoden und zur häufigeren OP-Indikation, während das Aufhören den Krankheitsverlauf verbessert^{56, 68, 70}. Im Gegensatz dazu ist Rauchen invers mit CU assoziiert. Raucher, die aufhören zu rauchen, haben ein erhöhtes Risiko, an CU zu erkranken^{56, 69}. Eine Studie zum Rauchverhalten bei Geschwistern zeigte, dass bei Geschwisterpaaren, bei denen eines an MC und das andere an CU erkrankt waren, das Geschwister mit MC in der großen Mehrheit rauchte, während das mit CU meistens Nichtraucher war⁶⁸.

Eine **Appendektomie** gilt in der Literatur mehrheitlich als protektiver Faktor für die Erkrankung an CU⁷¹⁻⁷³. Eine vorausgegangene Appendektomie bewirkt zudem einen mildernden Krankheitsverlauf mit geringerer Notwendigkeit der Immunsuppression und Proktokolektomie⁷⁴. Bei Patienten mit MC wird häufiger eine Appendektomie durchgeführt als bei Patienten ohne MC. Dies scheint aber durch die häufigere Gelegenheitsappendektomie bei operierten Patienten mit MC denn als eigentlicher Risikofaktor für die Erkrankung an MC bedingt zu sein^{72, 73}.

Einige Medikamente wurden mit CED in Verbindung gebracht. Zum einen sind dies **NSAID** (non-steroidal anti-inflammatory drugs), welche die Prostaglandinsynthese hemmen. Prostaglandine haben eine wichtige protektive Funktion in der normalen Immunregulation und Abwehr des Gastrointestinaltrakts. In einer Studie führte die Einnahme von NSAID zu einem signifikant höheren Risiko einer notfallmäßigen Aufnahme ins Krankenhaus mit der Diagnose einer Kolitis aufgrund von CED⁷². Eine andere Studie zeigte, dass eine NSAID-Einnahme zur akuten Exazerbation der Krankheit bei CED-Patienten führte, welche sich vorher in Remission befanden⁷³.

Zum anderen wurde in mehreren Studien für Frauen, die **orale Kontrazeptiva** einnehmen, ein erhöhtes Risiko für CED festgestellt⁷⁵. Jedoch erreichten die Ergebnisse vieler dieser Studien keine statistische Signifikanz. Insgesamt weisen die Ergebnisse auf eine leichte positive Assoziation zwischen oralen Kontrazeptiva und CED hin. Der genaue Mechanismus hierfür ist nicht bekannt. Es wird vermutet, dass die thrombogenen Eigenschaften der oralen Kontrazeptiva im Rahmen von multifokalen mikrovaskulären gastrointestinalen Infarkten eine Rolle spielen könnten⁷⁶. Auch die langzeitige Durchführung einer Hormonersatz-Therapie wurde mit einem erhöhten Risiko für MC⁷⁷ assoziiert.

Der Verzehr von Gemüse, Obst und Ballaststoffen ist invers mit dem Auftreten von CED assoziiert. CED-Patienten ändern nach Diagnosestellung aufgrund der Beschwerden meist die **Nahrungsgewohnheiten**, um eine Minderung der Schmerzen zu erhalten und einem erneuten Auftreten von Schüben vorzubeugen. Vermutlich ist daher diese inverse Assoziation eher als Folge denn als Ursache der Erkrankung zu betrachten⁷⁸. Ebenso wird Stress eher als modulierender denn als auslösender Faktor für CED gesehen⁵⁶.

Des Weiteren wurde vermutet, dass **Infektionen mit spezifischen Keimen** in der Entstehung der CED eine Rolle spielen könnten. Viele verschiedene Erreger wurden in Studien untersucht. Beim MC wurden unter anderem Mycobacterium paratuberculosis, Pseudomonas-Arten und Listeria-Arten verdächtigt. Bei der CU untersuchte man unter anderem Bacillus-Arten, adhäsive Escherichia coli und Fusobacterium varium. Die Ergebnisse dieser Studien ergaben widersprüchliche Ergebnisse und konnten bisher keinen Erreger in der Ätiologie der CED überzeugend ausfindig machen¹⁷.

Einen Überblick über umweltbedingte Risikofaktoren für CED gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: Umweltbedingte Risikofaktoren für CED

	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Leben in industrialisierten Ländern	Risikofaktor	Risikofaktor
Wohnort Stadt	Risikofaktor	Risikofaktor
Höherer sozioökonomischer Status	Risikofaktor	Risikofaktor
Höherer Bildungsgrad	Risikofaktor	Risikofaktor
NSAID	Risikofaktor	Risikofaktor
Orale Kontrazeptiva	Risikofaktor	Risikofaktor
Rauchen	Risikofaktor	protektiv
Beruf Landwirt	protektiv	protektiv
Stillen	protektiv	protektiv
Appendektomie	unklar	protektiv
Ballaststoffreiche Ernährung	evtl. protektiv	evtl. protektiv
Stress	evtl. Risikofaktor	evtl. Risikofaktor
Infektionen mit spezifischen Keimen	unklar	unklar

1.2 Hygienehypothese und Allergien

Strachan stellte 1989 die Hygienehypothese auf, als er beobachtete, dass Kinder aus großen Familien seltener an atopischen Erkrankungen litten. Er ging davon aus, dass in Familien mit mehr Kindern häufiger Infektionen übertragen werden und dass frühkindliche Infektionen eine Schlüsselrolle in der Entwicklung des Immunsystems spielen. Es wurde postuliert, dass sich TH-1-assoziierte Erkrankungen wie Autoimmunerkrankungen und Infektionskrankheiten und TH-2-assoziierte Erkrankungen wie atopische Erkrankungen (Asthma, Ekzeme, Nahrungsmittelallergien, allergische Rhinitis) und Wurminfektionen, vergleichbar zweier Waagschalen gegenüber stehen⁷⁹. Durch frühkindliche Infektionen käme es demnach zur Aktivierung von TH-1-Zellen, was die Bildung von TH-2-Zellen unterdrücke und damit das Risiko für die Entstehung atopischer Erkrankungen vermindere.

Seitdem wurden zahlreiche Studien zu diesem Thema veröffentlicht, deren Ergebnisse dafür sprechen, dass eine vermehrte mikrobielle Belastung tatsächlich entsprechend der Hygienehypothese protektiv vor Atopien wirkt. So wurde beispielsweise noch in weiteren Studien das inverse Verhältnis zwischen Familiengröße und allergischer

Rhinitis bestätigt⁸⁰⁻⁸². Auch die Familienstruktur scheint eine Rolle zu spielen. Es besteht eine starke negative Assoziation zwischen der Anzahl älterer Geschwister und der Lebenszeit-Prävalenz atopischer Erkrankungen, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass durch frühkindlichen „unhygienischen Kontakt“ mit den Geschwistern Infektionen bereits im frühen Lebensalter auf das jüngere Geschwister übertragen werden⁸³. Auch wurde bei Kindern, welche bereits im ersten Lebensjahr eine Kindertagesstätte besuchten, später seltener Atopien gesehen^{79, 82, 84}.

Kinder, die auf dem Bauernhof aufwachsen bzw. frühkindlichen Stalltierkontakt hatten, haben ein verminderteres Risiko für respiratorische Allergien⁸⁵⁻⁹¹. Die pränatale Exposition bzw. Exposition im ersten Lebensjahr scheint dabei entscheidend zu sein. In Familien mit höherem sozioökonomischen Status findet sich eine höhere Prävalenz von Allergien bei Kindern und Erwachsenen⁹². In Bezug auf atopische Erkrankungen erwiesen sich Infektionen mit Hepatitis A^{93, 94}, Helicobacter pylori⁹³ und Toxoplasma gondii^{93, 94} als protektive Faktoren.

Jedoch sprechen einige Erkenntnisse auch gegen die Hygienehypothese von Strachan. So lässt sich der für parasitäre Infektionen beschriebene protektive Effekt für atopische Erkrankungen nicht mit der Hygienehypothese vereinbaren^{95, 96}. Parasitäre Infektionen führen zu einer TH-2 dominierten Immunantwort und haben gleichzeitig einen protektiven Effekt auf Atopien (obwohl ebenfalls TH-2 assoziiert). Zudem haben in den letzten Jahrzehnten in der westlichen Welt parallel zu den Allergien auch Autoimmunerkrankungen an Häufigkeit zugenommen. Studien ergaben, dass bei Patienten mit atopischen Erkrankungen auch gleichzeitig ein erhöhtes Risiko für einige TH-1-vermittelte Autoimmunerkrankungen besteht^{97, 98}. Dies lässt vermuten, dass atopische Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen gleiche Risikofaktoren haben könnten, welche zu einem Anstieg sowohl von Erkrankungen, die mit einer TH-1 Zellantwort einhergehen, als auch von Erkrankungen, die mit einer TH-2 Zellantwort assoziiert sind, führen könnten⁹⁸. Es wird angenommen, dass die frühkindliche Auseinandersetzung mit mikrobiellen Bestandteilen protektiv auf die Entwicklung allergischer Erkrankungen wirkt, während eine geringe solche Auseinandersetzung Allergien fördert. In den industrialisierten Ländern hat sich die Exposition gegenüber mikrobiellen Bestandteilen im Vergleich zu Entwicklungs- und Schwellenländern verändert (z.B. weniger Kontakt mit Kot von Wiederkäuern, weniger Kontakt mit Mykobakterien aus der Erde, selteneres Auftreten von chronischen Infektionen, häufigerer Gebrauch von Antibiotika, quantitative und qualitative Veränderungen in der frühkindlichen Besiedlung des Gastrointestinaltrakts etc.)¹¹. Im Umfeld eines

Bauernhofs kommt es zu einer vermehrten Exposition gegenüber mikrobiellen Bestandteilen, unter anderem wurden Pathogene wie Endotoxine (Lipopolysaccharide aus Zellwänden gramnegativer Bakterien), bakterielle DNA, Muraminsäure, Toxoplasma gondii sowie möglicherweise Schimmelbestandteile beschrieben^{88, 89, 99}. Bauernhofkontakt insbesondere in der frühen Kindheit erwies sich in zahlreichen Studien als einer der wichtigsten protektiven Faktoren für die Entstehung von Allergien^{85, 87-90, 100-103}.

1.2.1 Gleiche Risikofaktoren für CED und allergische Erkrankungen?

Vor diesem Zusammenhang legt die Zunahme sowohl atopischer Erkrankungen als auch von CED in den letzten Jahrzehnten speziell in den industrialisierten Ländern die Vermutung nahe, dass CED und Atopien gemeinsame Risikofaktoren haben könnten. Tatsächlich gibt es eine ganze Reihe von bekannten Risikofaktoren, die sowohl mit CED als auch mit allergischen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden. Einen Überblick hierzu gibt Tabelle 3.

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

	CED	Allergische Erkrankungen
Genetische Polymorphismen	CARD15/NOD2 Gen (bei MC) ^{39, 40, 104} CARD 1/NOD4 ^{39, 42, 43}	CARD15/NOD2 Gen ¹⁰⁰ CARD 1/NOD4 ¹⁰⁵
Regulatorische T-Zellen, Zytokine: IL-10, TGF-β	Protektiv ^{11, 12, 15, 16, 59}	Protektiv ¹⁵
Geographie	Nord-Süd-Gefälle ⁵⁶⁻⁵⁸	Nord-Süd-Gefälle ¹⁰⁰
Niedriger sozioökonomischer Status	Protektiv ^{34, 56, 59, 61, 63}	Protektiv ^{81, 106}
Stillen	Protektiv ⁶⁴⁻⁶⁷	Protektiv ¹⁰⁷⁻¹⁰⁹
Leben auf dem Lande	Protektiv ^{57, 59-61} Beruf Landwirt: Protektiv ⁶²	Protektiv ^{86, 110, 111}
Bauernhofkontakt	<i>Bislang nicht untersucht</i>	Protektiv^{85, 87-90, 100-103}
Probiotika	Protektiv ^{25, 56, 112, 113}	Protektiv ¹¹⁴
Höhere Anzahl an Geschwistern/größere Familie	Protektiv ^{61, 115}	Protektiv ^{79, 81, 116-119}
Inzidenz während der letzten Jahrzehnte	Steigend ^{3, 5, 58}	Steigend ¹²⁰⁻¹²²
Rauchen / Passivrauchexposition	MC: Advers ^{9, 56, 68, 69} CU: Protektiv ^{9, 56, 68, 69}	Advers ^{123, 124}

Bedeutend ist in diesem Zusammenhang auch, dass Polymorphismen auf dem CARD15/NOD2 Gen und auf dem CARD1/NOD4 Gen sowohl mit allergischen Erkrankungen als auch mit CED assoziiert zu sein scheinen^{39, 40, 104, 105, 125}. Beide Gene kodieren Proteine, welche als intrazelluläre Sensoren für bakterielle Wandbestandteile (Lipopolysaccharide, Muramylpeptide, DAP) fungieren^{39, 41-43}. Es wird angenommen, dass solche Polymorphismen zu einer verminderten Stimulierung des Immunsystems durch Mikroorganismen führen, so dass der protektive Effekt einer frühkindlichen Exposition gegenüber Mikroorganismen nicht zum Tragen kommt und eine überschießende Immunantwort im Sinne von Autoimmunerkrankungen bzw. Allergien resultiert¹⁰⁰.

Eine berufsepidemiologische Mortalitätsstudie aus den USA zeigte ein vermindertes Mortalitätsrisiko an CED für Landwirte⁶², weiterhin besteht eine höhere Prävalenz an CED in städtischen als in ländlichen Gebieten^{56, 57}. Es liegt nun anhand der oben beschriebenen Zusammenhänge nahe, dass Kontakt zu landwirtschaftlichen Nutztierhaltungsbetrieben nicht nur mit einer niedrigeren Prävalenz von Atopien, sondern auch mit einer niedrigeren Prävalenz von CED einhergehen könnte. Ziel unserer Studie war es, einen solchen möglichen Zusammenhang zu untersuchen.

1.3 Pilotstudie

Die Pilotstudie wurde an 100 Patienten mit Morbus Crohn (Fallgruppe 1) sowie 40 Patienten mit Colitis ulcerosa (Fallgruppe 2) aus der Gastroenterologischen Sprechstunde des Dr. von Haunerschen Kinderspitals München (Prof. Dr. med. S. Koletzko) durchgeführt¹²⁶. Da die Auswahl einer geeigneten Kontrollgruppe bei Fall-Kontroll-Studien stets besonders kritisch ist, wurden als Kontrollen sowohl die Geschwisterkinder der Patienten als auch Kontrollkinder aus den chirurgischen Ambulanzen verschiedener südbayerischer Kliniken (Kliniken Rosenheim, München, Regensburg, Traunstein und Landshut) einbezogen. Mit dieser Pilotstudie sollten zum einen die Praktikabilität des Ansatzes, die Eignung von Geschwisterkontrollen für die Fragestellung sowie der Einsatz der entwickelten Fragebogeninstrumente überprüft werden. Insgesamt ergab sich mit einer Teilnahme von 85% eine sehr zufriedenstellende Beteiligung. Das Fragebogeninstrument hat sich als praktikabel, verständlich und auch im Telefoninterview einsetzbar erwiesen. Es zeigte sich, dass sich die Geschwisterkontrollen insbesondere in Bezug auf den Tierkontakt im Frühkindesalter gar nicht von den Fällen unterschieden. Es wurde daher für die Hauptstudie entschieden, Kontrollgruppen aus der Allgemeinbevölkerung zu wählen, da sich Geschwister in Bezug auf die betrachtete Exposition zu stark ähneln. Die Auswahl der Kontrollen für Fall-Kontroll-Studien sollte jedoch unabhängig von der interessierenden Exposition erfolgen¹²⁷.

Ein erster Vergleich zwischen den Morbus Crohn Patienten und chirurgischen Kontrollpatienten, die an einer früheren Studie zu Tierkontakt und Diabetes mellitus Typ 1 beteiligt waren^{128, 129}, zeigte hingegen andere Ergebnisse. Die Fälle mit MC hatten im ersten Lebensjahr seltener Stall- und Haustierkontakt als die Kontrollen (Stalltierkontakt: Odds Ratio (OR) 0,17; 95% Konfidenzintervall (CI) 0,02 - 1,45; Haustierkontakt: OR 0,54; 95% CI 0,24 - 1,25). Allerdings erreichten diese Ergebnisse vermutlich aufgrund der geringen Anzahl von Patienten noch keine statistische Signifikanz. Für Patienten mit Colitis ulcerosa konnten aus den Daten der Pilotstudie keine Modelle erstellt werden, da hier die Fallzahl zu gering war.

Aufgrund dieser viel versprechenden Ergebnisse der Pilotstudie entschied man sich zur Durchführung der Hauptstudie. Als Kontrollen wurden für die deutschlandweite Hauptstudie ophthalmologische Patienten gewählt.

1.4 Strabismus

Als Kontrollpopulation wurden in dieser Arbeit Patienten ausgewählt, welche eine Strabismusoperation erhalten hatten. Deshalb soll der nachfolgende Abschnitt eine kurze Übersicht über Strabismus und die möglichen Umweltfaktoren, die hiermit assoziiert sind, geben.

Normalerweise werden die Abbildungen beider Augen auf der Netzhaut über den Sehnerv an das Gehirn geleitet und dort zu einem Bild verschmolzen (Fusion). Beim Schielen jedoch weicht ein Auge von der Blickrichtung des anderen ab. Dadurch kann es zu Sehstörungen wie Doppelbilder, fehlendes Tiefensehen sowie Augen- und Kopfschmerzen kommen. Außerdem kann die Fehlstellung der Augen ästhetisch störend wirken.

Man unterscheidet grundsätzlich zwischen latenterem Schielen, Lähmungsschielen und manifestem Schielen (Begleitschielen).

Beim **latenten Schielen** (auch als Heterophorie bezeichnet) besteht eine latente Abweichung der Sehachsen¹³⁰. Ist diese Abweichung nur gering, kann das Gehirn diese leichte Fehlstellung ausgleichen, so dass es zu keiner Beeinträchtigung im Sehvermögen der betroffenen Person kommt. Zirka 70-80 Prozent aller Menschen sind von dieser Form des Schielens betroffen¹³¹. Sie führt aber nur in den seltensten Fällen zu Beschwerden wie Kopfschmerzen und Sehstörungen, die eine Behandlung notwendig machen (Brille, Prismenbrille, Operation)¹³².

Beim **Lähmungsschielen** (Strabismus paralyticus) führt der Ausfall eines oder mehrerer äußerer Augenmuskeln zu einer Augenfehlstellung. Die Ursachen des Lähmungsschielens sind vielfältig. Geburtsverletzungen sind ein potenzieller Auslöser, auch entzündliche Prozesse sowie Muskelerkrankungen, Durchblutungsstörungen oder Tumore im Bereich der Augenhöhle oder im Gehirn können zu einer Lähmung eines Augenmuskels führen. Die Therapie richtet sich nach den Ursachen und nach der Ausprägung der Fehlstellung¹³³.

Das **Begleitschielen** (Heterotropie) ist das "typische" Schielen des Kleinkind- und Kindesalters und tritt in der Regel in den ersten drei Lebensjahren auf¹³⁴. Bei dieser Schielform ist das Gehirn nicht fähig, die Blickrichtung beider Augen so zu koordinieren, dass eine „sinnvolle“ Netzhautabbildung entsteht. Um Doppelbilder zu vermeiden wird eines der beiden Augen vom Gehirn „abgeschaltet“. Diese Schielform ist besonders gefährlich, da in diesem Alter die Sehentwicklung noch nicht abgeschlossen ist und sich eine irreversible Amblyopie (Schwachsichtigkeit) eines

eigentlich gesunden Auges entwickeln kann¹³⁵. Bei frühzeitiger Diagnose und Therapie kann die Sehschärfe beider Augen erhalten werden.

Letztlich sind die Ursachen für die Entstehung eines Begleitschielens noch nicht gänzlich geklärt. Man weiß jedoch, dass es spezifische Risikofaktoren gibt. Dazu gehören eine ungenügend korrigierte höhere Fehlsichtigkeit der Augen, eine deutlich unterschiedliche Brechkraft zwischen dem rechten und dem linken Auge (Anisometropie), Vererbung¹³⁶, Komplikationen in der Schwangerschaft (Frühgeburtlichkeit¹³⁷) oder unter der Geburt¹³⁸, schwere Kinderkrankheiten, Entwicklungsstörungen des Kindes und andere Erkrankungen der Augen (Hornhautnarben, Linsentrübungen, Netzhauterkrankungen)¹³⁷.

Die Therapie der Heterotropie richtet sich nach den Ursachen. Ziel der Therapie ist es, eine Amblyopie zu verhindern und möglichst binokulares Sehen zu ermöglichen - die Voraussetzung für das dreidimensionale Sehen. Andere krankhafte Augenveränderungen sollten ausgeschlossen oder ggf. behandelt werden. Eine vorhandene Fehlsichtigkeit sollte optimal mit einer Brille korrigiert werden. Bei der Okklusionstherapie wird mit Klebefplastern in einem festgelegten Wechselrhythmus (stunden- oder tageweise) das nicht schielende bzw. das besser sehende Auge abgedeckt. Das sehschwache Auge wird dadurch "gezwungen", zu sehen, und somit trainiert. Eine Schieloperation wird bei etwa der Hälfte der "Schielkinder" mit Heterotropie durchgeführt. Die Operation wird mit sehr guten Erfolgen und meistens vor dem Einschulalter vorgenommen¹³⁹. Die operative Korrektur des Schielwinkels erfolgt direkt an den Augenmuskeln, die, je nach Schielstellung, durch "Stärkung - Verkürzung des Augenmuskels" und/oder "Schwächung - Rücklagerung des Augenmuskels" erreicht wird¹³⁹. Durch die Operation wird ein Parallelstand der Augen angestrebt, der es dem Gehirn ermöglicht, die Bilder beider Augen miteinander zu fusionieren. Außerdem kann durch die Operation eine kosmetische Korrektur bewirkt werden.

2 Zielsetzung

Ziel der hier dargestellten Hauptstudie war zu prüfen, ob der bei atopischen Erkrankungen auftretende protektive „Bauernhofeffekt“ auch bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) eine protektive Wirkung hat. Der „Bauernhofeffekt“ beschreibt die Tatsache, dass Kinder, welche auf dem Bauernhof aufwachsen und frühkindlichen Kontakt zu Stalltieren haben, seltener an atopischen Erkrankungen leiden, als andere Kinder.

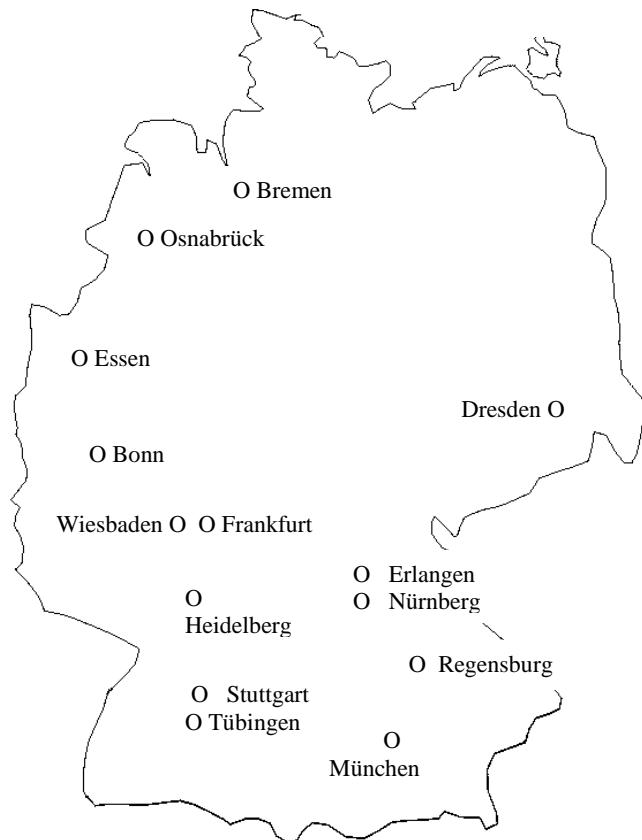
Im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie wurde mittels Fragebogen der in früher Kindheit stattgefundene Tierkontakt von Kindern mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa und nicht von CED betroffenen Kindern erfragt und ein möglicher protektiver Effekt untersucht. Als Kontrollen wurden Kinder mit Strabismus ausgewählt, welche für Alter und geographisches Gebiet gematcht wurden.

3 Methoden und Material

3.1 Untersuchungskollektiv

An der Studie beteiligten sich 24 Zentren aus 14 Städten deutschlandweit (Abbildung 3).

Abbildung 3: Regionale Verteilung der Zentren



Geographisch lassen sich diese Zentren in vier Gebiete einteilen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Gebietseinteilung der einzelnen Zentren

Gebiet	Zentren
Bayern	München, Regensburg, Nürnberg, Erlangen
Baden-Württemberg, Hessen	Tübingen, Heidelberg, Stuttgart, Wiesbaden, Frankfurt
Norddeutschland	Bremen, Osnabrück, Essen, Bonn
Ostdeutschland	Dresden

3.1.1 Fäle

Die Fallpopulation umfasste Kinder, welche an Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa erkrankt waren und am 01.01.2006 zwischen sechs und 18 Jahre alt waren. Dieser Altersbereich wurde gewählt, um einen möglichen Erinnerungsbias zu minimieren, da sich die Fragen teilweise auf frühkindliche Expositionen bezogen. Die Kinder sollten mindestens sechs Jahre alt sein, da Ereignisse wie Kinderkrippenbesuch und Kontakt zu Tieren schon stattgefunden haben sollten. Behandelt wurden die Kinder in 13 pädiatrischen Zentren für CED deutschlandweit (Tabelle 5, Abbildung 3), wobei die Einzugsgebiete der behandelnden Zentren sowohl städtisches als auch ländliches Wohngebiet umfassten. Die meisten Patienten des Dr. von Haunerschen Kinderspitals München wurden bereits in der Pilotstudie (vgl. Kapitel 1.3) ein Jahr zuvor angeschrieben. Für die Hauptstudie wurde dem Fragebogeninstrument ein Zusatzteil hinzugefügt, dessen Variablen bei den Kindern der Pilotstudie aus den Patientenakten erhoben wurden. Im Jahr 2005/2006 neu im Dr. von Haunerschen Kinderspital aufgenommene CED-Patienten wurden ebenfalls in die Hauptstudie eingeschlossen.

Die pädiatrischen Zentren erhielten nach einer telefonischen Vorankündigung von der Autorin dieser Arbeit eine Studien-Informationsmappe und wurden gebeten, mit ihren Patienten an der Studie teilzunehmen. Es erklärten sich alle 13 eingeladenen Zentren zur Teilnahme bereit. Die Patienten wurden dann vom jeweiligen pädiatrischen Zentrum und dem Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München in einem gemeinsamen Brief im Zeitraum zwischen März 2006 und August 2006 angeschrieben.

Tabelle 5: Die 13 beteiligten pädiatrischen Zentren für CED

Gebiet	Stadt	Kinderklinik
Bayern	München	Dr. von Haunersches Kinderspital
	Regensburg	Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg - Klinik St.Hedwig
	Nürnberg	Klinikum Nürnberg Süd
Baden-Württemberg,	Tübingen	Universitätsklinik Tübingen
Hessen	Heidelberg	Univeritätsklinikum Heidelberg
	Stuttgart	Klinikum Stuttgart - Olgospital
	Wiesbaden	Deutsche Klinik für Diagnostik- Wiesbaden
	Frankfurt	Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Norddeutschland	Bremen	Zentralkrankenhaus Links der Weser
	Osnabrück	Marienhospital Osnabrück
	Essen	Universitätsklinikum Essen
	Bonn	Universitätsklinikum Bonn
Ostdeutschland	Dresden	Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“

Tabelle 6: Teilnahmebereitschaft der Fälle in den einzelnen Gebieten

Zentrum	Ange-schrieben	FB ausgewertet	Ver-weigerer	Aus-fälle	Response ¹
Bayern	360	219	45	96	83,0 %
BW, Hessen	356	260	19	77	93,2 %
Norddeutschland	314	250	17	47	93,6 %
Ostdeutschland	103	62	9	32	87,3 %
Gesamt	1133	791	90	252	89,8 %

Insgesamt wurden 1133 Eltern von Fällen angeschrieben. Die Teilnahmebereitschaft der Eltern der Fälle betrug 89,8% (Tabelle 6). Von den zurückgeschickten Fragebögen gingen 791 in die Auswertung ein.

252 Patienten wurden ausgeschlossen, am häufigsten aufgrund einer anderen Diagnose als MC oder CU (Tabelle 7). Kinder, die an einer nicht klassifizierbaren Colitis litten,

¹ Response = $\frac{n_{\text{ausgewertete FB}}}{n_{\text{angeschrieben}} - n_{\text{Ausfälle}}}$

wurden nicht in die Studie miteinbezogen, da die Fallzahl zu gering war, um stratifizierte Analysen durchzuführen. Kinder, die nicht in Deutschland geboren waren, bzw. deren Eltern zu der Frage nach dem Geburtsland keine Angaben machten, wurden ausgeschlossen, um Unterschiede der Genetik und frühkindlichen Umweltbedingungen möglichst gering zu halten. Kinder mit schweren Fehlbildungen oder Behinderungen wurden ausgeschlossen, da diese sich möglicherweise aufgrund der Behinderung im Tierkontakt von anderen Kindern unterscheiden.

90 Patienten verweigerten die Studienteilnahme, dabei wurden von den Patienten die in Tabelle 7 angegebenen Gründe geäußert. 48 Patienten machten keine Angabe zum Grund für die Nichtteilnahme.

Tabelle 7: Ausfall- und Nichtteilnahmegründe der Fälle

Grund des Ausfalls	Anzahl der Ausfälle
Andere Diagnose als MC oder CU	93
Alter <6 bzw. >18 Jahre	39
Empfänger unbekannt / verzogen	37
Fehlbildung	13
Anderes Geburtsland als Deutschland bzw. keine Angaben zum Geburtsland	20
Proband verstorben	1
Sonstige Gründe	49
Gesamtzahl Ausfälle	252
Grund der Nichtteilnahme	Anzahl der Nichtteilnahmen
Annahme verweigert	2
Desinteresse	3
FB leer zurück	0
Zeitmangel	3
Zweifel am Sinn/Nutzen der Studie. Allgemeine Ablehnung dieser Studie	2
Generelles Misstrauen, Datenschutzzweifel allgemein	2
Andere diffuse Gründe	1
Telefonnummer unbekannt	21
Telefonisch nicht zu erreichen	8
Keine Angabe	48
Gesamtzahl Nichtteilnahmen	90

3.1.2 Kontrollen

Als Kontrollen wurden Kinder ausgewählt, welche in ophthalmologischen Zentren eine Strabismus-Operation erhalten hatten. Wie die Fälle waren die Kontrollen am 01.01.2006 zwischen sechs und 18 Jahre alt. Da Strabismus-Operationen vorwiegend im Vorschulalter durchgeführt werden lag die Operation bei den meisten Kindern bereits länger zurück. Die Auswahl der Kontrollen erfolgte aus den Patientenlisten der in Tabelle 8 aufgeführten Augenkliniken. Hierbei wurde nach Geburtsjahrgang häufigkeitsgemacht und mittels Zufallszahl die benötigte Anzahl an Kontrollen zufällig ausgewählt. Pro Fall wurden zwei Kontrollen angestrebt (1:2 Häufigkeitsmatching). Um die benötigte Anzahl an Kontrollen zu erreichen, wurden 20% Augenpatienten zusätzlich angeschrieben, um die erfahrungsgemäß geringere Teilnahmebereitschaft der Kontrollen auszugleichen.

Da Strabismus-Operationen überwiegend in spezialisierten Augenkliniken durchgeführt werden, ist das Patienteneinzugsgebiet dementsprechend groß. Die Augenabteilungen befanden sich meist in den gleichen Kliniken wie die pädiatrischen Zentren. Die Patienten, welche zu einer Strabismusoperation in diese Augenkliniken kamen, stammten daher aus einem weitgehend übereinstimmenden Patienteneinzugsgebiet wie das der spezialisierten gastroenterologischen Kinderabteilungen, welche durch die Patienten mit CED aufgesucht wurden.

Es nahmen insgesamt 11 von 13 eingeladenen ophthalmologischen Zentren deutschlandweit teil (Tabelle 8, Abbildung 3). Eine Augenklinik beteiligte sich aus Zeitmangel nicht an der Studie und in einer weiteren Augenklinik stand keine ausreichende Zahl an Patienten mit Strabismus-Operation zu Verfügung. Hier wurden die Kontrollpatienten aus den jeweils nahegelegenen ophthalmologischen Zentren gewählt. Da in einem weiteren Zentrum ebenfalls die Patientenzahlen der Kontrollpopulation nicht ausreichten, wurden hier zusätzlich Kontrollen wiederum aus der nächstgelegenen Augenklinik gewählt.

Wie die pädiatrischen Zentren erhielten auch die ophthalmologischen Zentren eine Studien-Informationsmappe und wurden gebeten, die Eltern der ausgewählten Patienten gemeinsam mit dem Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München anzuschreiben.

Tabelle 8: Die 11 beteiligten ophthalmologischen Zentren

Gebiet	Stadt	Kinderklinik
Bayern	München	Augenklinik der Universität München
	Regensburg	Klinikum der Universität Regensburg
	Erlangen	Universitäts-Augenklinik Erlangen
Baden-Württemberg, Hessen	Tübingen	Universitätsklinik Tübingen
	Heidelberg	Universitätsklinikum Heidelberg
	Wiesbaden	Wilhelm-Fresenius-Klinik Wiesbaden
Norddeutschland	Bremen	Klinikum Bremen-Mitte
	Osnabrück	Marienhospital Osnabrück
	Essen	Universitätsklinikum Essen
	Bonn	Universitätsklinikum Bonn
Ostdeutschland	Dresden	Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“

Tabelle 9: Teilnahmebereitschaft der Kontrollen in den einzelnen Gebieten

Zentrum	Ange-schrieben	FB ausgewertet	Ver-weigerer	Aus-fälle	Response ¹
Bayern	779	530	72	177	88,0 %
BW, Hessen	680	420	84	176	83,3 %
Norddeutschland	803	469	92	242	83,6 %
Ostdeutschland	220	139	23	58	85,5 %
Gesamt	2482	1558	271	653	85,2 %

Es wurden 2482 Eltern von Kontrollpatienten angeschrieben. Die Gesamt-Response betrug 85,2 % (Tabelle 9). Von den zurückgeschickten Fragenbögen wurden 1588 für die Studie ausgewertet. Für die Kontrollen galten die gleichen Einschlusskriterien wie für die Fälle.

¹ Response = $\frac{n_{\text{ausgewertete FB}}}{n_{\text{angeschrieben}} - n_{\text{Ausfälle}}}$

Von 924 Patienten erhielten wir keinen Fragebogen. Hierbei handelte es sich bei 653 Patienten um Ausfälle (Tabelle 10), am häufigsten aufgrund dessen, dass die Empfänger unbekannt verzogen waren.

271 Patienten verweigerten die Studienteilnahme, dabei wurde von den Patienten die in Tabelle 10 angegebenen Gründe geäußert. 30 Patienten machten keine Angabe zum Grund für die Nichtteilnahme.

Tabelle 10: Ausfall- und Verweigerungsgründe der Kontroll-Patienten

Grund des Ausfalls	Anzahl der Ausfälle
Empfänger unbekannt / verzogen	468
Fehlbildung	68
Anderes Geburtsland als Deutschland bzw. keine Angaben zum Geburtsland	54
Proband verstorben	2
Andere Diagnose als Strabismus-OP	1
Alter <6 bzw. >18 Jahre	0
Sonstige Gründe	60
Gesamtzahl Ausfälle	653
Grund der Nichtteilnahme	Anzahl der Nichtteilnahmen
Annahme verweigert	3
Desinteresse	19
FB leer zurück	1
Zeitmangel	7
Zweifel am Sinn/Nutzen der Studie. Allgemeine Ablehnung dieser Studie	9
Generelles Misstrauen, Datenschutzzweifel allgemein	12
Beeinflussung durch andere Angehörige	2
Andere diffuse Gründe	19
Telefonnummer unbekannt	144
Telefonisch nicht zu erreichen	25
Keine Angaben	30
Gesamtzahl Nichtteilnahmen	271

3.2 Untersuchungsablauf

Die Eltern aller Probanden wurden postalisch kontaktiert und um ihr schriftliches Einverständnis sowie das Ausfüllen des Fragebogens gebeten. In dem Anschreiben wurde über die Ziele und den Ablauf der Studie informiert sowie auf die Freiwilligkeit der Teilnahme hingewiesen (s. Anhang 1 und 3). Zusätzlich wurde an die über 12 Jährigen ein eigenes Anschreiben gerichtet, das die oben genannten Punkte für Kinder verständlich schilderte (s. Anhang 2 und 4). Es wurde jedem Brief ein Rückumschlag, dessen Porto durch den Empfänger übernommen wurde, beigelegt.

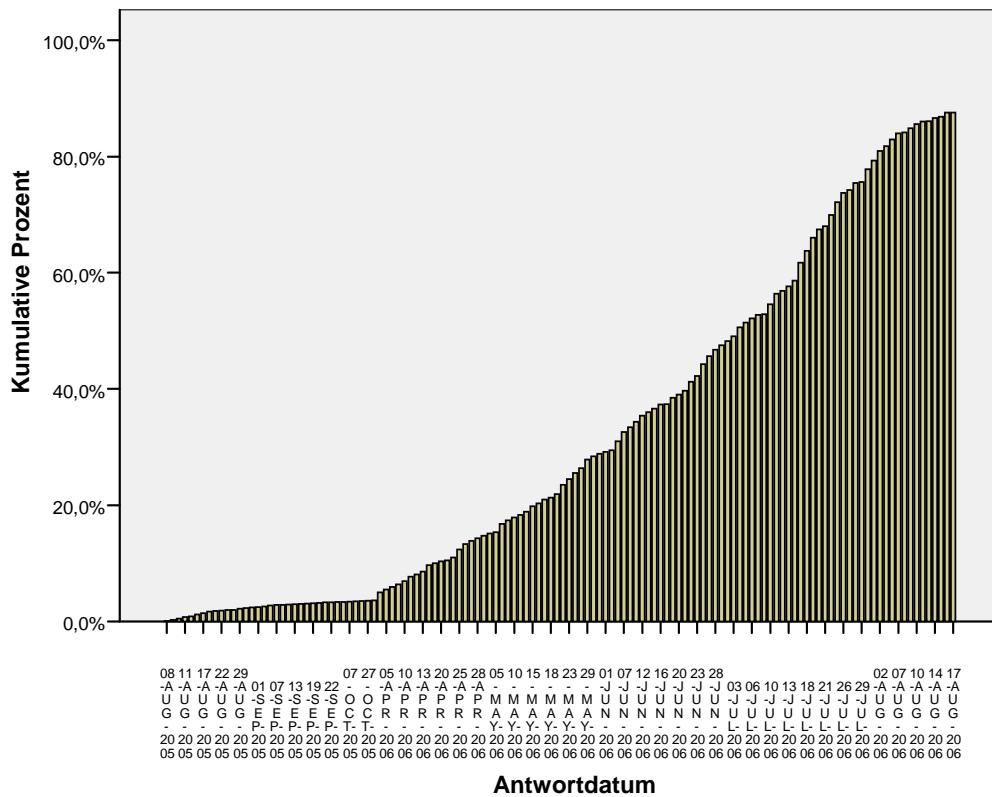
Bis zu zwei Wochen nachdem die Fragebögen mit den Anschreiben und den Einverständniserklärungen versandt wurden, wurde an diejenigen, welche den Fragebogen bis dahin nicht zurückgeschickt hatten (Non-Responder), eine Erinnerungspostkarte verschickt (Abbildung 4). Bis zu vier Wochen nach dem ersten Anschreiben erhielten die Non-Responder ein zweites Erinnerungsschreiben, welchem ein neuer Fragebogen, eine neue Einverständniserklärung und ein weiteres Rückkuvert beigelegt waren. Sechs Wochen nach dem ersten Anschreiben (zwei Wochen nach dem zweiten Erinnerungsschreiben) wurde der Fragebogen bei den Eltern der Patienten, welche diesen bis dahin noch nicht zurückgeschickt hatten, telefonisch erhoben, sofern sie einverstanden waren. Hierbei beschränkten sich die Telefonate in den meisten Zentren auf die Kontrollen, um das geringere Interesse und die damit verbundene niedrigere Teilnahmebereitschaft an der Studie auszugleichen. Auch für die telefonischen Interviews wurde das schriftliche Einverständnis eingeholt.

Abbildung 4: Untersuchungsablauf

Tag 1	Erstanschreiben mit Fragebogen und Einverständniserklärung
Tag 15	Erinnerungspostkarte an Non-Responder
Tag 29	Fragebogenzweitversand an Non-Responder
Tag 43	Telefonischer Kontakt der Non-Responder

In Abbildung 5 sind die kumulativen Prozent der Rückantworten im zeitlichen Verlauf dargestellt.

Abbildung 5: Kumulative Prozent der Antworten aller Probanden bezogen auf den Studienzeitraum August 2005 bis August 2006[#]



Eine genaue Aufgliederung der Teilnahmebereitschaft nach Studienregion und der Ausfall- sowie Verweigerungsgründe ist in Tabelle 6 und Tabelle 7 (Fälle) sowie Tabelle 9 und Tabelle 10 (Kontrollen) dargestellt. Die gesamte Fragebogenerhebung und Rücklauferfassung wurden von der Autorin dieser Arbeit koordiniert.

3.3 Fragebogen

Der Elternfragebogen enthielt 26 Fragen soweit möglich aus bereits validierten Fragebogeninstrumenten der ISAAC-Studie (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)¹⁴⁰, der Parsival-Studie¹⁴¹, der BABY DIAB-Studie¹⁴² und der Kiggs/Capi-Studie des Robert-Koch-Instituts¹⁴³. Neben Fragen zu CED und Allergien wurden Fragen zu potenziellen Störgrößen gestellt. Darüber hinaus wurde die genaue Exposition gegenüber Tieren (Haus- und Stalltiere) sowohl zum Zeitpunkt der Untersuchung als auch in den ersten Lebensjahren erfragt.

[#] zwischen November 2005 (Abschluss der Pilotstudie) und April 2006 (Start der Hauptstudie) wurden keine Fragebögen verschickt

Insgesamt umfasste der Fragebogen folgende Teile (siehe auch Anhang):

- Allgemeines (Geburtstag, Staatsangehörigkeit, Geburtsland, Geschlecht, Größe und Gewicht, Geburtsgewicht, termingerechte Geburt)
- Gesundheit (bestehende CED, Diagnose einer allergischen Rhinitis oder eines Diabetes mellitus des Probanden, Zeitpunkt der Diagnose CED bzw. Diabetes, chronische Erkrankungen, Fehlbildungen, Anzahl der Geschwister, familiäre Belastung mit CED und/oder allergischer Rhinitis)
- Umfeld (derzeitige Wohnlage, Bauernhof als Wohnort im ersten Lebensjahr oder als jetziger Wohnort, regelmäßiger Kontakt und Zeitperiode des Kontaktes zu Nutz- und/oder Haustieren, Kinderkrippenaufenthalt)
- Ernährung (Stilldauer, Kuhmilchkonsum im ersten Lebensjahr, Konsum von Rohmilch und Lebensmitteln aus dem eigenen Garten, Rauchen in der Umgebung des Probanden, höchster Schul- bzw. Hochschulabschluss der Eltern)

Dieser Fragebogen hatte sich bereits sowohl in einer Studie zu „Diabetes und Tierkontakt“¹²⁸, als auch während der Pilotstudie¹²⁶ bewährt. Da nach Abschluss der Pilotstudie Fragen zu chronischen Erkrankungen, Fehlbildungen und dem Vorkommen von CED in der Familie ergänzt worden waren, wurde dieser erweiterte Fragebogen vor Einsatz nochmals an zwei Eltern getestet, die in der allgemeinen pädiatrischen Ambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals München angesprochen wurden. Dieser Vortest bestätigte, dass der Fragebogen in ca. 10 Minuten ausgefüllt werden konnte und alle Fragen gut verständlich waren.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München geprüft und es bestanden keine Einwände gegen die Durchführung der Studie.

3.4 Statistische Auswertung

Um die bivariaten Verteilungen von kategorialen Risikofaktoren und Zielgrößen darzustellen, wurden Kreuztabellen verwendet. Zum bivariaten Gruppenvergleich wurden Chi²-Tests und Varianzanalysen eingesetzt. Es wurden nominale Regressionsmodelle entwickelt, um den Zusammenhang zwischen Wohnort und MC sowie CU und zwischen regelmäßigm frühkindlichen Tierkontakt und MC sowie CU darzustellen. Hierfür wurde für die folgenden potenziellen Störgrößen adjustiert: Studienregion (Bayern/BW/Hessen/Norddeutschland/Ostdeutschland), Alter am 01.01.2006 in Quartilen (≤ 11 Jahre, 12-14 Jahre, 15-16 Jahre, 17-18 Jahre), Geschlecht (männlich/weiblich), Stilldauer ohne Zufütterung (< 5 Monate/ ≥ 5 Monate), Anzahl älterer Geschwister (≥ 2 ältere Geschwister/0-1 älteres Geschwister), höchster Schul- bzw. Hochschulabschluss der Eltern (mindestens (Fach-)Abitur/geringerer Abschluss als (Fach-)Abitur) und mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft (ja/nein). Die Modelle zur Analyse des Zusammenhangs zwischen regelmäßigm Tierkontakt und CED wurde auf die Teilnehmer, welche auf dem Land oder in einer Kleinstadt lebten, beschränkt, um eine potentielle Verzerrung der Ergebnisse durch den Wohnort zu vermeiden. Wegen der sehr hohen Kollinearität sowohl zwischen Kontakt zu Stalltieren im ersten und Kontakt im 2.-6. Lebensjahr als auch zwischen Kontakt zu Haustieren im ersten und Kontakt im 2.-6. Lebensjahr wurden nur Tierkontakte im ersten Lebensjahr in die Modelle einbezogen, weil für die Erkrankung an Allergien gezeigt wurde, dass vor allem der Tierkontakt im ersten Lebensjahr entscheidend für die protektive Wirkung zu sein scheint^{85, 87-89, 100-103}.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Daten

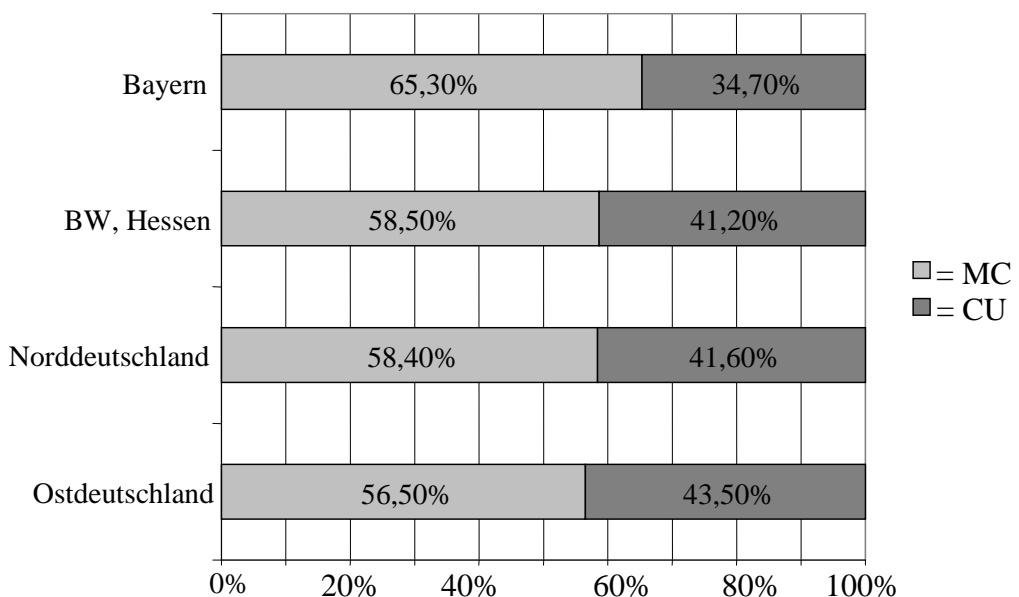
4.1.1 Verteilung der Teilnehmer auf die einzelnen Gebiete Deutschlands

Für die einzelnen Gebiete Deutschlands ergibt sich die in Tabelle 11 dargestellte Verteilung der in die Analysen eingeschlossenen Fälle und Kontrollen. Betrachtet man in den einzelnen Gebieten das Verhältnis der Fall- zu den Kontrollzahlen, so ergibt sich in jedem Gebiet ein annäherndes Verhältnis 1:2. In den einzelnen Gebieten waren im Durchschnitt 60,2% der Fälle von MC betroffen, wobei der prozentuale Anteil in Bayern etwas höher lag als in den anderen Studienregionen (Abbildung 6).

Tabelle 11: In die Analysen eingeschlossene Fälle und Kontrollen nach Studienregion

Gebiet	Fälle		Kontrollen	Gesamt
	MC	CU		
Bayern	Anzahl	143	76	530
	% im Gebiet	19,1%	10,1%	749
BW, Hessen	Anzahl	152	108	420
	% im Gebiet	22,4%	15,9%	680
Norddeutschland	Anzahl	146	104	469
	% im Gebiet	20,3%	14,5%	719
Ostdeutschland	Anzahl	35	27	139
	% im Gebiet	17,4%	13,4%	201
Gesamt	Anzahl	476	315	1558
	% aller Teilnehmer	20,3%	13,4%	2349
			66,3%	100,0%

Abbildung 6: Prozentualer Anteil von MC und CU in den einzelnen Studienregionen



4.1.2 Allgemeine Angaben zur Studienpopulation

Die deskriptiven Daten der Fälle und Kontrollen sind in Tabelle 12 zusammengefasst. Alter und BMI unterschieden sich statistisch signifikant zwischen den Gruppen. Die Kinder mit MC bildeten im Mittel die älteste Gruppe, die Kontrollen waren etwas jünger. Der BMI war dementsprechend bei den Kindern mit MC am höchsten.

Die Kinder mit MC waren im Mittel seit 3,9 Jahren SD erkrankt, die mit CU seit 4,3 Jahren SD. Die Diagnose wurde bei CU etwas früher (Mittelwert: 10,1 Jahre SD) gestellt, als bei MC (Mittelwert: 11,0 Jahre SD).

Signifikant mehr Jungen als Mädchen waren von MC betroffen. Die Diagnose „Allergischer Schnupfen“ durch einen Arzt wurde bei den Fällen signifikant häufiger gestellt als bei den Kontrollen. Fallkinder mit MC waren hier am häufigsten betroffen.

Die Angaben zum höchsten Schul- bzw. Hochschulabschluss beider Elternteile wurden für die Analysen zusammengefasst, indem der jeweils höhere Abschluss gewertet wurde. Falls nur der Schul- bzw. Hochschulabschluss eines Elternteils angegeben wurde, so wurde dieser als höchster gewertet. Signifikant mehr Eltern der Kinder mit CED als Eltern der Kontrollkinder gaben einen höheren Schulabschluss an.

Tabelle 12: Deskriptive Daten nach Studiengruppe

	Fälle						Kontrollen		
	MC (N = 476)			CU (N = 315)			Strabismus (N = 1558)		
	n	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD
Alter (in Jahren) ^{oo}	476	14,0	2,9	315	13,7	3,2	1558	13,2	3,2
Alter bei Diagnose (in Jahren)	421	11,0	3,5	262	10,1	3,7		n.z.	
Erkrankungsdauer	421	3,9	2,8	262	4,3	3,1		n.z.	
BMI (kg/m²) ^o	447	19,3	3,2	305	20,2	4,3	1454	19,9	3,8
Minimum		13,0			11,6			13,0	
Maximum		33,4			60,6			43,8	
	n	%		n	%		n	%	
Geschlecht ***									
Männlich	293	61,6		159	50,5		752	48,3	
Weiblich	183	38,4		156	49,5		806	51,7	
Allergischer Schnupfen ***	136	28,6		70	22,2		275	17,7	
Höherer Schulabschluss *	199	41,8		141	44,8		570	36,8	

MC = Morbus Crohn, CU = Colitis ulcerosa

N = Gesamtzahl, n = Teilmenge, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

n.z. = nicht zutreffend, BMI = Body-Mass-Index

Höherer Schulabschluss: (Fach-)Abitur, Fachhochschule, Universität, sonstiger Abschluss

^opANOVA<0,01 ^{oo}pANOVA<0,001 *pChi²<0,05 ***pChi²<0,001

Hinweis: Die Zahlen ergeben aufgrund teilweise fehlender Daten nicht zwingend die oben angegebene Gesamtzahl

4.1.3 Bekannte Risikofaktoren für CED und Strabismus

Familienanamnese

Eine positive Familienanamnese als Risikofaktor für CED bestätigte sich in der Studie. Eltern, Geschwister und Großeltern der Fälle waren signifikant häufiger von einer CED betroffen als die Angehörigen der Kontrollkinder. Besonders ausgeprägt war der Zusammenhang für die Eltern. So hatten 6,2% der Eltern eines Kindes mit MC auch selbst einen MC und 6,4% der Eltern von Kindern mit CU waren selbst an CU erkrankt. Unter den Kontrollen traten CED nur bei 2% der Eltern und 0,1% der Geschwister auf (Tabelle 13).

Tabelle 13: Absolute und relative Häufigkeiten der von CED betroffenen Verwandten nach Studiengruppe

	Fälle		Kontrollen			
	MC (N = 476)		CU (N = 315)			
	n	%	n	%		
Eltern:						
MC***	29	6,2	10	3,2	5	0,3
CU***	14	3,0	20	6,4	18	1,2
IC**	4	0,9	5	1,6	4	0,3
CED insgesamt***	44	9,5	32	10,3	27	1,8
Geschwister:						
MC***	13	3,1	4	1,5	1	0,1
CU***	0	0,0	5	1,9	0	0,0
IC***	0	0,0	0	0,0	0	0,0
CED insgesamt***	13	3,1	9	3,4	1	0,1
Großeltern:						
MC***	10	2,3	4	1,3	2	0,1
CU***	9	2,0	12	4,0	7	0,5
IC***	11	2,5	2	0,7	5	0,3
CED insgesamt***	30	6,7	18	5,9	13	0,9

N = Gesamtzahl, n = Teilmenge MC = Morbus Crohn, CU = Colitis ulcerosa

** $p_{\text{Chi}}^2 < 0,01$ *** $p_{\text{Chi}}^2 < 0,001$

Frühgeburtlichkeit, Geburtsgewicht, Stillen und Milchkonsum im 1. Lebensjahr

Von Frühgeburtlichkeit und einem Geburtsgewicht unter 2500g waren Kontrollen signifikant häufiger betroffen als die Fälle (Tabelle 14).

Stillen konnte als protektiver Faktor im Hinblick auf CED nicht bestätigt werden. Die Fälle wurden signifikant häufiger und insgesamt länger gestillt als die Kontrollen (Tabelle 14).

Die Kontrollkinder tranken im ersten Lebensjahr signifikant häufiger abgekochte Kuhmilch direkt vom Hof, während die Fälle häufiger Kuhmilch aus dem Laden tranken (Tabelle 14). In Bezug auf den Rohmilchkonsum zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Fällen und Kontrollen.

Tabelle 14: Absolute und relative Häufigkeiten von Frühgeburtlichkeit, Geburtsgewicht, Stillverhalten der Mütter, Milchkonsum im ersten Lebensjahr nach Studiengruppe

	Fälle			Kontrollen		
	MC (N = 476)		CU (N = 315)		Strabismus (N = 1558)	
	n	%	n	%	n	%
Frühgeburt ***						
Geburt mind. drei Wochen vor Termin	50	10,5	36	11,6	301	19,7
Geburtsgewicht ***						
≤ 2500 g	53	11,2	38	12,1	324	21,0
Stillen						
Kind wurde gestillt	345	72,6	247	78,4	1068	68,8
Stilldauer ohne Zufütterung **						
< 5 Monate	350	74,9	215	69,4	1186	77,5
Stilldauer insgesamt *						
< 6 Monate	312	66,1	197	63,3	1069	69,9
Rohmilchkonsum im 1. LJ	12	2,6	4	1,3	43	2,8
Kuhmilchkonsum im 1. LJ *						
Kuhmilch aus dem Laden	266	57,0	194	62,4	807	52,8
Kuhmilch vom Hof	32	6,9	14	4,5	128	8,4
Keine Kuhmilch	169	36,2	103	33,1	593	38,8

Rohmilch = nicht abgekochte Milch direkt vom Hof

N = Gesamtzahl, n = Teilmenge, LJ = Lebensjahr, MC = Morbus Crohn, CU = Colitis ulcerosa

* $p_{\text{Chi}}^2 < 0,05$ ** $p_{\text{Chi}}^2 < 0,01$ *** $p_{\text{Chi}}^2 < 0,001$

Passivrauchexposition

Die Mütter der Kontrollen rauchten in der Schwangerschaft, während des ersten Lebensjahres der Kontrollen und zum Zeitpunkt der Studie signifikant häufiger als die Mütter der beiden Fallgruppen. Die Mütter der Fälle mit CU rauchten in der Schwangerschaft häufiger als Mütter der Patienten mit MC. In den Familien der Fälle mit MC wurde zum Zeitpunkt der Studie tendenziell weniger geraucht als in den Familien der Fälle mit CU (Tabelle 15).

Tabelle 15: Absolute und relative Häufigkeit der Passivrauchexposition der Probanden nach Studiengruppe

	Fälle		Kontrollen			
	MC (N = 476)		CU (N = 315)			
	n	%	n	%		
Passivrauchexposition						
In utero durch:						
Rauchende Mutter/Vater/sonstige	91	19,2	72	22,9	308	19,8
Rauchende Mutter **	27	5,7	30	9,5	170	10,9
im ersten Lebensjahr durch:						
Rauchende Mutter/Vater/sonstige	103	21,7	84	26,7	365	23,5
Rauchende Mutter *	50	10,5	39	12,4	235	15,1
zum Zeitpunkt der Studie:						
Rauchende Mutter/Vater/sonstige	97	20,4	76	24,1	385	24,8
Rauchende Mutter **	58	12,2	43	13,7	277	17,8
Passivrauchexposition zu mind. einem der drei Zeitpunkte						
	153	32,1	109	34,6	502	32,2

N = Gesamtzahl, n = Teilmenge, MC = Morbus Crohn, CU = Colitis ulcerosa

* $p_{\text{Chi}}^2 < 0,05$ ** $p_{\text{Chi}}^2 < 0,01$

Kontakt zu anderen Kindern

Kontrollkinder hatten signifikant häufiger mehr als ein älteres Geschwister. Nur 5% der Kinder mit CU hatten mehr als ein jüngeres Geschwister. Fälle mit CU traten statistisch signifikant früher in den Kindergarten ein als Patienten mit MC oder Kontrollkinder (Tabelle 16).

Tabelle 16: Absolute und relative Häufigkeiten von Geschwisterkindern und Alter bei Beginn des Kindergartenbesuchs nach Studiengruppe

	Fälle		Kontrollen			
	MC (N = 476)		CU (N = 315)		Strabismus (N = 1558)	
	n	%	n	%	n	%
Geschwister						
≥2 ältere Geschwister **	53	11,2	46	14,6	267	17,2
≥2 jüngere Geschwister ***	56	11,8	16	5,1	203	13,1
Alter bei Beginn des Kindergartenbesuchs*						
0 oder 1 Jahr	54	11,6	48	15,5	155	10,1
2 - 5 Jahre	366	78,4	237	76,5	1215	78,8
Nie oder später	47	10,1	25	8,1	172	11,2

N = Gesamtzahl, n = Teilmenge, MC = Morbus Crohn, CU = Colitis ulcerosa

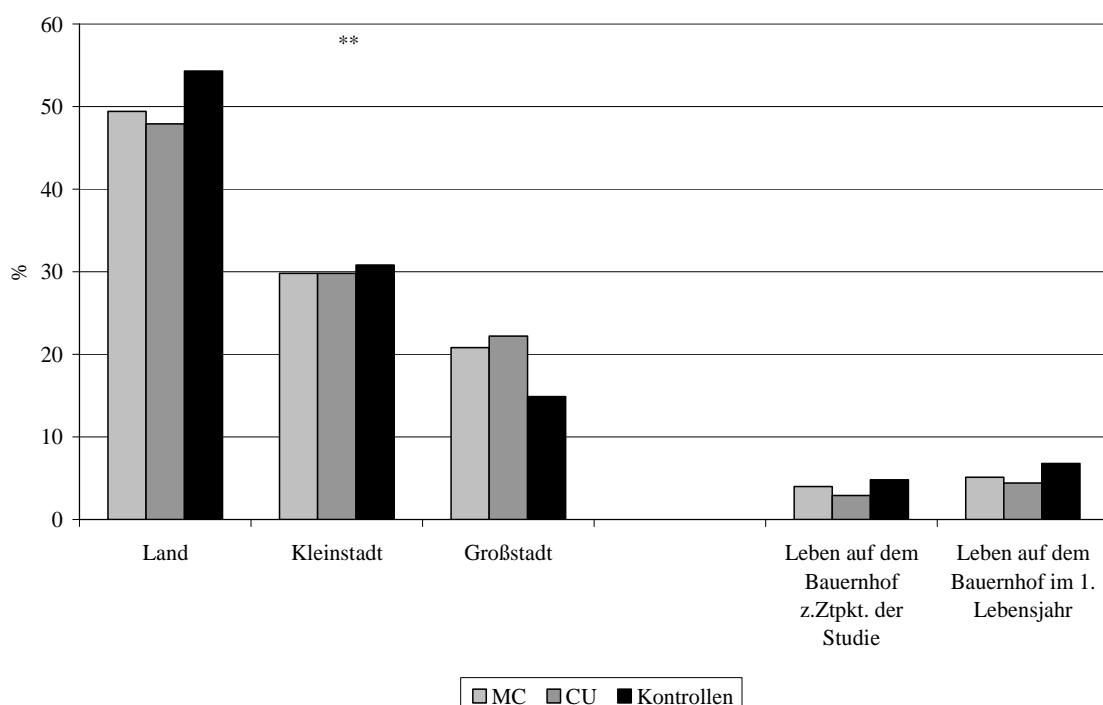
* $p_{Chi}^2 < 0,05$ ** $p_{Chi}^2 < 0,01$ *** $p_{Chi}^2 < 0,001$

4.1.4 Wohnort

Nur 15% der Kontrollkinder lebten zum Zeitpunkt der Untersuchung in einer Großstadt im Vergleich zu 21% der Kinder mit MC und 22% der Kinder mit CU ($p_{\text{Chi}^2} < 0,01$). Kinder mit MC und CU unterschieden sich hingegen nicht bezüglich der Größe ihres Wohnorts.

Kinder mit CU lebten zum Zeitpunkt der Studie (3%) und im ersten Lebensjahr (4%) tendenziell seltener auf einem Bauernhof als Kinder mit MC (4% bzw. 5%) oder Kontrollkinder (5% bzw. 7%) (Abbildung 7).

Abbildung 7: Relative Häufigkeit der Größe des Wohnorts zum Zeitpunkt der Studie bzw. des Lebens auf einem Bauernhof zum Zeitpunkt der Studie bzw. im ersten Lebensjahr nach Studiengruppe



** $p_{\text{Chi}^2} < 0,01$

z. Ztpkt. = zum Zeitpunkt

MC = Morbus Crohn

CU = Colitis ulcerosa

4.1.5 Tierkontakt

Erfragt wurde der regelmäßige Kontakt (mindestens ein Mal pro Woche) zu Tieren im ersten Lebensjahr sowie jemals im Leben der Probanden.

Die Kontrollen hatten in ihrem Leben statistisch signifikant häufiger regelmäßigen Kontakt zu Katzen, Kühen, Rindern oder Kälbern, Schweinen, Geflügel und Pferden. Für den Kontakt zu Schafen bzw. Ziegen, Hasen oder Kaninchen, Hunden und anderen Haustieren ergaben sich hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Studiengruppen.

Auch im ersten Lebensjahr hatten die Kontrollen signifikant häufiger Kontakt zu Katzen, Kühen, Rindern oder Kälbern und Schweinen sowie tendenziell häufiger Kontakt zu Hunden als die Fälle. Für den Kontakt zu Schafen bzw. Ziegen oder Pferden im ersten Lebensjahr ergaben sich hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

Fasst man die Stalltiere und die Haustiere zu zwei Gruppen zusammen, so hatten die Kontrollkinder sowohl jemals als auch im ersten Lebensjahr statistisch signifikant häufiger Kontakt zu Stall- und Haustieren (Tabelle 17).

Tabelle 17: Absolute und relative Häufigkeiten von Tierkontakt nach Tierart und Studiengruppe

	Fälle				Kontrollen	
	MC (N = 476)		CU (N = 315)		Strabismus (N = 1558)	
	n	%	n	%	n	%
Jemals regelmäßiger Tierkontakt						
Kontakt zu Haustieren ^{1 *}	300	63,2	193	61,3	1065	68,6
Davon:						
Katzen ***	194	40,8	120	38,1	803	51,7
Hunde	229	48,3	155	49,2	755	48,6
Sonstige Haustiere:						
Hasen / Kaninchen	190	40,1	116	36,8	625	40,2
Vögel	44	9,3	49	15,6	177	11,4
Meerschweinchen, Hamster, Mäuse	105	22,2	65	20,6	280	18,0
Sonstige Tiere	155	32,7	123	39,0	486	31,3
Kontakt zu Stalltieren ^{2 **}	119	25,1	87	27,6	501	32,3
Davon:						
Kühe, Rinder, Kälber *	40	8,4	22	7,0	182	11,7
Schweine **	23	4,9	11	3,5	122	7,9
Geflügel *	66	13,9	28	8,9	222	14,3
Pferde *	72	15,2	60	19,0	315	20,3
Schafe / Ziegen	24	5,1	17	5,4	116	7,5
Regelmäßiger Tierkontakt im ersten Lebensjahr						
Kontakt zu Haustieren *	126	26,5	76	24,1	501	32,2
Davon:						
Katzen ***	78	16,4	37	11,7	349	22,5
Hunde #	77	16,2	56	17,8	325	20,9
Hasen, Kaninchen *	37	7,8	11	3,5	114	7,3
Kontakt zu Stalltieren *	44	9,2	21	6,7	184	11,8
Davon:						
Kühe, Rinder, Kälber ***	14	2,9	7	2,2	100	6,4
Schweine **	10	2,1	3	1,0	60	3,9
Pferde	11	2,3	8	2,5	50	3,2
Schafe / Ziegen	8	1,7	4	1,3	42	2,7
Geflügel **	32	6,8	5	1,6	110	7,1

¹Haustiere: Katzen, Hunde

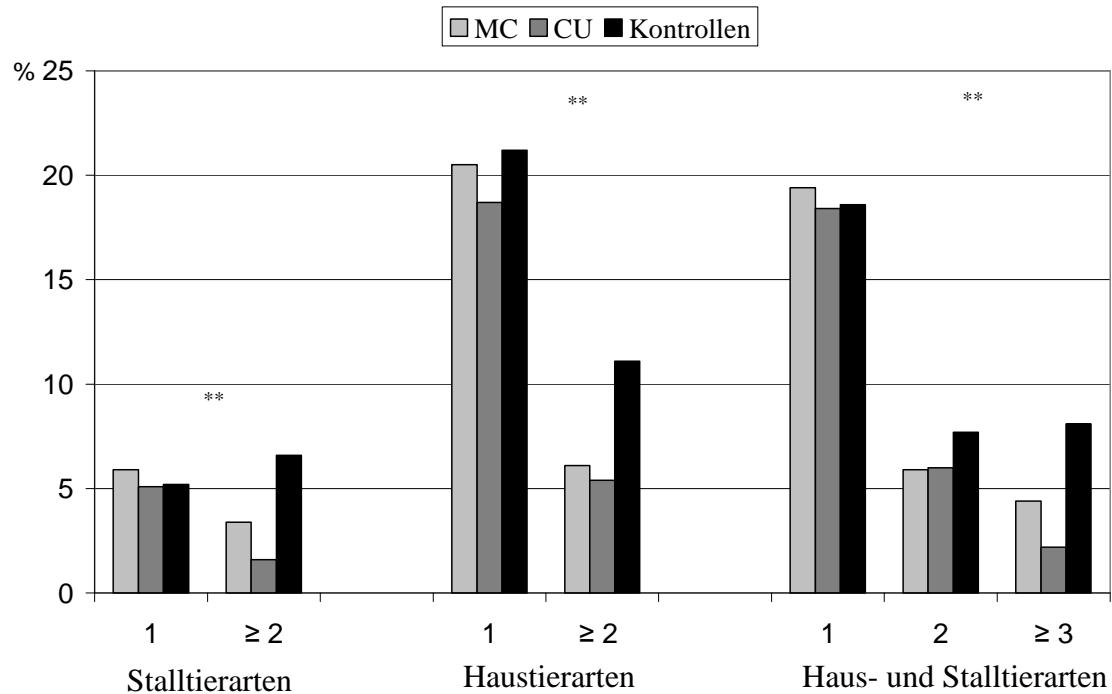
²Stalltiere: Kühe, Schweine, Schafe, Ziegen, Geflügel, Pferde

N = Gesamtzahl, n = Teilmenge, MC = Morbus Crohn, CU = Colitis ulcerosa

$p_{\text{Chi}}^2 < 0,1$ * $p_{\text{Chi}}^2 < 0,05$ ** $p_{\text{Chi}}^2 < 0,01$ *** $p_{\text{Chi}}^2 < 0,001$

Betrachtete man die Anzahl der Tierarten, zu denen die Studienteilnehmer im ersten Lebensjahr Kontakt hatten, ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede. So hatten die Kontrollen im Vergleich zu den beiden Fallgruppen sowohl zu der größten Anzahl an Stalltierarten als auch der größten Anzahl an Haustierarten Kontakt (Abbildung 8).

Abbildung 8: Anzahl der Tierarten, zu denen im ersten Lebensjahr regelmäßiger Kontakt bestand



** $p_{\text{Chi}}^2 < 0,01$

MC = Morbus Crohn

CU = Colitis ulcerosa

4.2 Ergebnisse der multiplen nominalen Regressionsmodelle

Mit Hilfe der multiplen nominalen Regression wurden Modelle zum einen für die Beziehung zwischen Leben auf dem Land bzw. in der Kleinstadt und CED, zum anderen zwischen frühkindlichem Tierkontakt und CED erstellt. Bei diesen wurden nach den Ergebnissen der bivariaten Analysen mögliche Störgrößen bzw. weitere Prädiktoren im untersuchten Zusammenhang berücksichtigt. Die Kontrollen dienten jeweils als Vergleichsgruppe (Odds Ratio = 1).

4.2.1 Leben auf dem Land bzw. in der Kleinstadt

Auch nach Adjustierung für potentielle Confounder lebten Fälle seltener auf dem Land als Kontrollen (MC: OR 0,6; 95% Konfidenzintervall (95% CI) 0,5 - 0,9; CU: OR 0,6; 95% CI 0,5 - 0,9) (Tabelle 18).

Für das Leben in der Kleinstadt ergaben sich ähnliche Ergebnisse (MC: OR 0,7; 95% CI 0,5 - 1,0; CU: OR 0,7; 95% CI 0,5 - 1,0).

In diesem Modell ergab sich außerdem für die von einem Arzt gestellte Diagnose „Allergischer Schnupfen“ eine erhöhte Odds Ratio für die MC-Fälle (OR 1,6; 95% CI 1,3 - 2,1), jedoch kein signifikanter statistischer Zusammenhang für CU.

Sowohl bei den Fällen mit MC als auch CU ergab sich eine erhöhte Odds Ratio für die Diagnose einer CED bei mindestens einem Elternteil (MC: OR 5,3; 95% CI 3,2 - 9,0; CU: OR 6,0; 95% CI 3,4 - 10,5). Darüber hinaus waren Jungen signifikant häufiger von MC betroffen als die Kontrollen (OR 1,6; 95% CI 1,3 - 2,0). Das Vorhandensein von mindestens zwei älteren Geschwistern war invers mit MC assoziiert (OR 0,6; 95% CI 0,4 - 0,8). Ein Geburtsgewicht $\leq 2500\text{g}$ sowie mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft waren ebenfalls invers mit MC und CU assoziiert. Eine kürzere Stilldauer (< fünf Monate) ging invers mit CU einher (OR 0,7; 95% CI 0,5 - 0,9).

**Tabelle 18: Zusammenhang zwischen Wohnort und MC und CU.
Ergebnisse der multiplen nominalen Regression.
OR adjustiert für alle in der Tabelle aufgeführten Variablen.**

	Fälle		Kontrollen
	MC (N = 476)	CU (N = 315)	Strabismus (N = 1558)
	OR 95% CI	OR 95% CI	OR
Land	0,6 0,5 - 0,9	0,6 0,5 - 0,9	1,0
Kleinstadt	0,7 0,5 - 1,0	0,7 0,5 - 1,0	1,0
Eltern mit CED	5,3 3,2 - 9,0	6,0 3,4 - 10,5	1,0
≥ 2 ältere Geschwister	0,6 0,4 - 0,8	0,9 0,6 - 1,2	1,0
Geschlecht männlich	1,6 1,3 - 2,0	1,1 0,9 - 1,4	1,0
Stillen ohne Zufütterung < 5 Monate	1,0 0,7 - 1,3	0,7 0,5 - 0,9	1,0
Geburtsgewicht ≤ 2500g	0,5 0,4 - 0,7	0,5 0,4 - 0,8	1,0
Mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft	0,5 0,3 - 0,8	0,9 0,6 - 1,4	1,0
Allergischer Schnupfen	1,6 1,3 - 2,1	1,2 0,9 - 1,7	1,0

N = Gesamtzahl, n = Teilmenge, MC = Morbus Crohn, CU = Colitis ulcerosa

4.2.2 Regelmäßiger frühkindlicher Tierkontakt

Um eine potentielle Verzerrung der Ergebnisse durch den Wohnort zu vermeiden, wurden die folgenden Analysen auf Kinder beschränkt, welche auf dem Land oder in der Kleinstadt lebten ($n_{\text{gesamt}} = 1847$; davon $n_{\text{MC}} = 350$, $n_{\text{CU}} = 237$, $n_{\text{Kontrollen}} = 1260$).

Das erste Modell (Tabelle 19) beinhaltet Kontakt zu Haustieren (Katzen oder Hunde) und Stalltieren (Kühe, Rinder oder Kälber, Schweine, Schafe oder Ziegen) im ersten Lebensjahr. Die Odds Ratio für den regelmäßigen Kontakt zu Stalltieren während des ersten Lebensjahrs war sowohl für MC (OR 0,5; 95% CI 0,3 - 0,9) als auch CU (OR 0,4; 95% CI 0,2 - 0,8) im Vergleich zu den Kontrollen statistisch signifikant erniedrigt. Für den regelmäßigen Kontakt zu Haustieren gab es weder für MC (OR 1,0; 95% CI 0,8 - 1,3) noch für CU (OR 0,9; 95% CI 0,6 - 1,2) einen statistisch signifikanten Zusammenhang.

Tabelle 19: Zusammenhang zwischen Tierkontakteen während des ersten Lebensjahrs und CED. Ergebnisse der multiplen nominalen Regression.

	Fälle				Kontrollen
	MC (N = 350)		CU (N = 237)		Strabismus (N = 1260)
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR
Regelmäßiger Kontakt im ersten Lebensjahr [#]					
Zu Haustieren ⁺	1,0	0,8 - 1,3	0,9	0,6 - 1,2	1,0
Zu Stalltieren ⁺⁺	0,5	0,3 - 0,9	0,4	0,2 - 0,8	1,0

OR = Odds Ratio, 95% CI = 95% Konfidenzintervall

N = Gesamtzahl, MC = Morbus Crohn, CU = Colitis ulcerosa

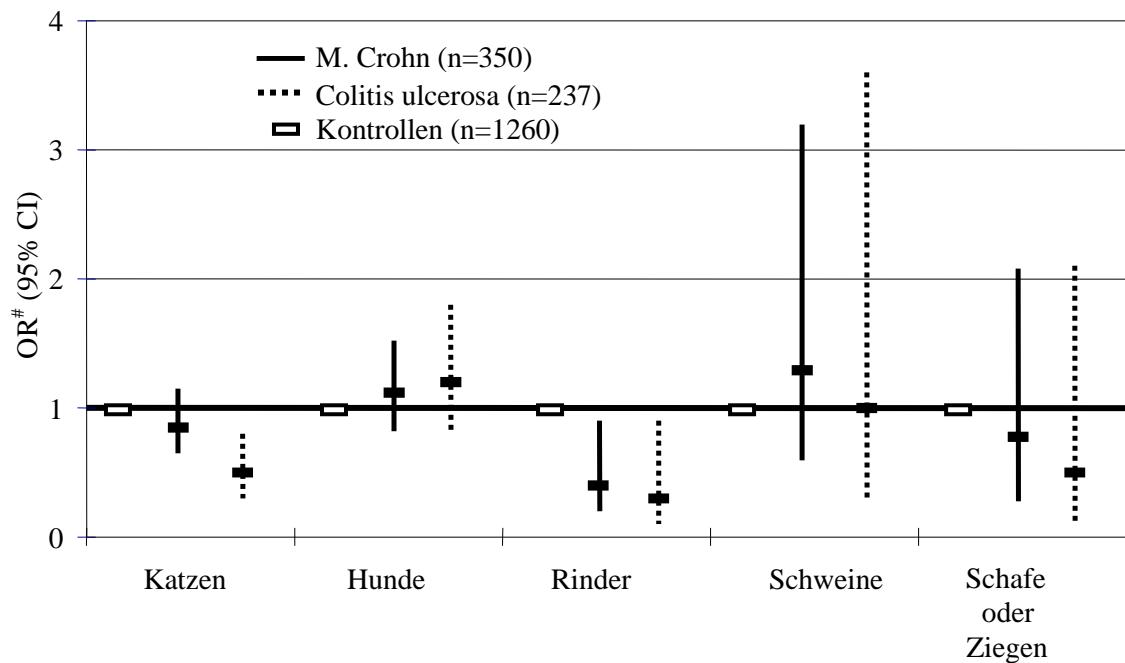
⁺ Haustiere: Katzen oder Hunde

⁺⁺ Stalltiere: Kühe, Rinder, Kälber, Schweine, Schafe oder Ziegen

[#] Modell adjustiert für Alter, Geschlecht, Herkunftsregion, höchster Schulabschluss der Eltern, Geburtsgewicht, mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft, ältere Geschwister, allergischer Schnupfen, CED der Eltern und alle Variablen der Tabelle

Das zweite Modell beinhaltete den regelmäßigen frühkindlichen Kontakt zu den einzelnen Stalltierarten sowie zu Katzen und Hunden. Für MC ergab sich hierbei im Vergleich zu den Kontrollen eine signifikant erniedrigte Odds Ratio für regelmäßigen Kontakt zu Kühen, Rindern oder Kälbern (OR 0,4; 95% CI 0,2 - 0,9). Dagegen war die Odds Ratio für den regelmäßigen Kontakt zu Katzen grenzwertig signifikant erniedrigt (OR 0,8; 95% CI 0,6 - 1,1). Die Odds Ratio für CU war hingegen sowohl für regelmäßigen Kontakt zu Kühen, Rindern oder Kälbern (OR 0,3; 95% CI 0,1 - 0,9) als auch zu Katzen (OR 0,5; 95% CI 0,3 - 0,8) statistisch signifikant erniedrigt.

Abbildung 9: Zusammenhang zwischen regelmäßigem frühkindlichem Kontakt zu einzelnen Tierarten und CED. Ergebnisse der multiplen nominalen Regression.



Tierkontakt im ersten Lebensjahr adjustiert für Alter, Geschlecht, höchster Schulabschluss der Eltern, mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft, Geburtsgewicht, ältere Geschwister, allergische Rhinitis, CED der Eltern und alle Variablen der Abbildung

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es zu prüfen, ob der bei atopischen Erkrankungen auftretende protektive „Bauernhofeffekt“ auch für chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) eine Rolle spielen könnte. Der „Bauernhofeffekt“ beschreibt die Tatsache, dass Kinder, welche auf dem Bauernhof aufwachsen und frühkindlichen Kontakt zu Stalltieren haben, seltener an atopischen Erkrankungen leiden, als andere Kinder. Für die Studie wurden deutschlandweit an CED erkrankte Kinder zwischen sechs und 18 Jahren mittels eines Fragebogens untersucht und die Daten dann mit nicht von CED betroffenen Kontrollkindern, die sich einer Strabismus-Operation unterzogen hatten, verglichen. Die vorliegende Studie ergibt Hinweise auf einen möglichen protektiven Effekt von frühkindlichem Stall- und Haustierkontakt für CED. Dieser war für Colitis ulcerosa besonders deutlich.

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Studienform und Untersuchungskollektiv

Für diese Studie wurde das Design einer Fall-Kontroll-Studie gewählt, um den möglichen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Tieren und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) zu untersuchen. Das wichtigste Kennzeichen einer Fall-Kontroll-Studie besteht darin, dass sie erkrankte Personen (Fälle) mit möglichst gesunden Probanden oder mit Probanden, die von einer anderen Erkrankung betroffen sind, die keine Risikofaktoren mit der Erkrankung der Fälle gemeinsam hat, (Kontrollen) vergleicht. Auch muss bei der Auswahl der Studienteilnehmer ein systematischer Fehler bezüglich der Expositionsabschätzung vermieden werden¹²⁷. Dieses Design ist besonders für Erkrankungen mit geringer Prävalenz, wie CED im Kindesalter, geeignet.

Vorteil unserer Studie war, dass in relativ kurzer Zeit eine große Anzahl von Fällen aus ganz Deutschland in die Analysen eingeschlossen werden konnte. Zudem war die Anzahl der Studienteilnehmer mit regelmäßigem Kontakt zu Stalltieren in der Kindheit ausreichend hoch, um statistisch signifikante Unterschiede zu finden.

CED werden vor allem in spezialisierten Zentren behandelt, welche von Patienten aus einem großen geographischen Patienteneinzugsgebiet aufgesucht werden. Es war daher praktisch unmöglich, populationsbasierte Kontrollen aus den Registern der jeweiligen Einwohnermeldeämter, bei denen auch die Fälle registriert waren, auszuwählen.

Deswegen mussten Kontrollen eingeschlossen werden, bei denen ebenfalls eine spezielle Therapie in einem Zentrum durchgeführt worden war, dessen Patienteneinzugsgebiet dem der CED-Zentren möglichst ähnlich war¹⁴⁴. Wie die Behandlung von pädiatrischen CED wird auch die Strabismus-Chirurgie nur in wenigen spezialisierten Augenkliniken durchgeführt.

Elf von 13 Zentren für die Behandlung von CED lagen in Städten, in denen ebenfalls ein Zentrum für Strabismus-Chirurgie lag. Es konnte somit für die Kontrollen, bei denen eine Strabismus-Operation durchgeführt worden war, angenommen werden, dass sich diese im Fall einer Erkrankung an CED in den gleichen Kliniken hätten behandeln lassen. Für zwei der CED-Zentren stand kein geeignetes Kontrollzentrum zur Verfügung: in einem Fall wurden kaum Strabismus-Operationen in der zugehörigen Augenklinik durchgeführt, im anderen Fall war die Augenklinik aus Zeitgründen nicht zur Teilnahme an der Studie bereit. Durch die Beschränkung der statistischen Analysen nur auf diejenigen Zentren, bei denen eine Augenklinik aus der gleichen Stadt einbezogen werden konnte, änderten sich die Ergebnisse nicht (Daten nicht gezeigt). Es wurde somit davon ausgegangen, dass die Einbeziehung von Kontrollen aus den jeweils nächstgelegenen Augenkliniken, welche in zwei Fällen nicht der gleichen Stadt entsprachen wie die CED-Zentren, nicht zu einer Verzerrung der Ergebnisse führte.

Zudem wird für Strabismus weder eine Assoziation mit dem Wohnort (städtisch oder ländlich), noch mit Kontakt zu (Stall-)Tieren beschrieben. Deshalb ist anzunehmen, dass der durch die Auswahl der Kontrollgruppe verursachte Selektionsbias gering ist und die Kontrollgruppe für die Untersuchung gut geeignet war.

Da die Anzahl von Kindern, bei denen erst kürzlich eine CED diagnostiziert worden war (inzidente Fälle), relativ gering ist, konnten wir unsere Studie nicht auf inzidente Fälle beschränken. Die gleiche Einschränkung galt für die Kontrollen, bei denen eine Strabismus-Operation meistens bereits bis zum Alter von sechs Jahren durchgeführt worden war und zudem viele Kontrollen seit der Operation umgezogen waren. Deswegen mussten die Kontrollen aus den Patientenarchiven der Kontrollzentren ausgewählt werden. Dies wiederum könnte einen Erinnerungsbias zur Folge haben. Da die Eltern von Fällen und Kontrollen sich einer möglichen Assoziation zwischen Bauernhoffaktoren und CED sehr wahrscheinlich nicht bewusst waren, ist aber kein systematischer Bias durch diese Patientenwahl zu erwarten.

Von Nachteil für unsere Studie war, dass Frühgeburtlichkeit ein Risikofaktor für Strabismus ist¹³⁷. Mit Frühgeburtlichkeit wiederum sind einige der bekannten Risikofaktoren für CED assoziiert, welche wir in unserer Studie als mögliche

Confounder (Störgrößen) untersucht haben (Rauchen und niedriger sozioökonomischer Status als Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit, selteneres Stillen von Frühge borenen, höheres Alter bei Eintritt in einen Kindergarten/Kindertagesstätte). Dies hat die Ergebnisse der Untersuchung hinsichtlich dieser Faktoren sicherlich beeinflusst und könnte erklären, warum einige der bekannten Risikofaktoren für CED in unserer Studie nicht bestätigt werden konnten. Es ist allerdings nicht davon auszugehen, dass die Ergebnisse in Bezug auf die Assoziation zwischen (Stall-)Tierkontakt und CED hierdurch verzerrt wurden.

Bei dieser Studie handelte es sich um eine Befragung der Probanden mittels postalisch zugestelltem Fragebogen, weshalb die Angaben zu Exposition und Störgrößen nicht objektiviert werden konnten. Die im Fragebogen verwendeten Fragen waren größtenteils validiert und wurden schon in mehreren Studien erfolgreich eingesetzt^{101, 128, 145, 146}.

5.1.2 Teilnahmebereitschaft

Mehr als 85% der Eltern antworteten auf den zugeschickten Fragebogen. Diese überdurchschnittlich hohe Rücklaufquote macht es unwahrscheinlich, dass sich nur eine bestimmte Gruppe (z.B. Personen mit besonders hohem Kontakt zu Tieren und daher einem größeren Interesse an der Teilnahme) an der Studie beteiligte. Jedoch könnte eine potentielle Quelle für Selektionsbias sein, dass 20% der Kontrollen seit der Strabismus-Operation umgezogen waren und deswegen nicht kontaktiert werden konnten. Jedoch ist nicht zu erwarten, dass dieser Faktor mit der untersuchten Exposition assoziiert ist.

Ungefähr 10% der Teilnehmer beantworteten den Fragebogen im Rahmen eines Telefon-Interviews, was zu einem Reporting-Bias (Antworten nach „sozialer Erwünschtheit“) geführt haben könnte. Dieser könnte zum Beispiel entstehen, wenn die Teilnehmer im Telefoninterview systematisch anders über die Exposition ihrer Kinder berichten, als im schriftlichen Fragebogen. Jedoch änderten sich die Ergebnisse nicht, wenn man die Analysen auf diejenigen Teilnehmer beschränkte, welche den schriftlichen Fragebogen beantwortet hatten (Daten nicht dargestellt).

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Bekannte Risikofaktoren für CED

Jungen waren in unserer Studie signifikant häufiger von MC betroffen als Mädchen. Dies entspricht der **Geschlechterverteilung** für pädiatrische CED in anderen Studien⁴,

⁵. Für die Fälle mit CU wurden in dieser Studie in Übereinstimmung mit der Literatur keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern gefunden³.

Eine **positive Familienanamnese** als Risikofaktor für die Erkrankung an CED wurde in mehreren Studien bestätigt^{5, 115, 147}. Auch in unserer Studie zeigte sich dieser Zusammenhang sowohl für MC als auch CU. Zum einen sind bisher mehrere Gen-Mutationen bekannt, welche mit einem erhöhten Risiko für CED in Zusammenhang gebracht wurden und innerhalb von Familien vererbt werden. Zum anderen wurde in Studien gezeigt, dass Umweltfaktoren, denen eine Familie über Generationen ähnlich ausgesetzt sein kann (z.B. Wohnort, Familiengröße, Hygiene, Ernährung, Rauchverhalten etc.), für das Erkrankungsrisiko eine Rolle spielen¹⁴⁸.

In großen Familien, in denen mehrere **Geschwister** zusammenleben, werden auch mehr Infektionen zwischen den Kindern übertragen¹¹⁷. Dies könnte im Sinne der Hygienehypothese protektiv bezüglich der Erkrankung an CED wirken. In einer aktuellen Studie von Bernstein und Kollegen waren Patienten mit MC in kleineren Haushalten mit signifikant weniger Geschwistern aufgewachsen, als die Kontrollen¹¹⁵. Eine Studie von Blanchard und Kollegen zeigte ebenfalls ein inverses Verhältnis von Familiengröße und CED-Risiko⁶¹. Auch in unserer Studie hatten Kinder mit CU signifikant seltener jüngere Geschwister, während Kontrollkinder signifikant häufiger mindestens zwei ältere Geschwister hatten. Andere Studien ergaben ein erhöhtes CED-Risiko für Kinder, welche ihr Schlafzimmer mit anderen Familienmitgliedern teilten oder mehrere ältere Geschwister hatten^{5, 149}.

Ähnliche Zusammenhänge zwischen Kontakt zu Kindern und Infektionen könnte man sich auch für den Kontakt mit anderen Kindern in **Kindergärten** oder **Kinderkrippen** vorstellen. Für die Erkrankung an Asthma beispielsweise wurde ein geringeres Risiko für Kinder, welche früh in Kindertagesstätten betreut wurden, beobachtet¹⁵⁰. Für die Erkrankung an CED wurde in zwei kürzlich durchgeführten Studien kein Unterschied für CED Patienten hinsichtlich des Kindergartenbesuchs im Vergleich zu Kontrollen gesehen^{5, 151}. Auch unsere Studie ergab keinen solchen Zusammenhang, im Gegenteil traten die Kontrollkinder tendenziell später in den Kindergarten ein und Fälle mit CU tendenziell am frühesten. Wie bereits weiter oben beschrieben, ist dieses Ergebnis allerdings möglicher Weise dadurch bedingt, dass die Kontrollkinder häufiger frühgeburtlich waren (Frühgeburtlichkeit als Risikofaktor für Strabismus¹³⁷). Kinder, welche vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden, weisen häufiger motorische und kognitive Defizite auf, als andere Kinder¹⁵². Dies könnte zu einem späteren Eintritt in den Kindergarten geführt haben.

Ein hoher **sozioökonomischer Status** gilt allgemein als Risikofaktor für CED^{34, 56, 59, 61, 63}. Ein höherer Ausbildungsabschluss der Eltern war auch in unserer Studie mit einem signifikant höheren Risiko für CED assoziiert. Jedoch ist ein niedriger sozioökonomischer Status auch mit einem höheren Risiko der Frühgeburtlichkeit assoziiert¹⁵³, was wiederum ein Risikofaktor für Strabismus ist. Dies könnte das Ergebnis des insgesamt niedrigeren Ausbildungsstands der Eltern der Kontrollen beeinflusst haben.

Rauchen als Risikofaktor für MC und als protektiver Faktor für CU konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. So rauchten signifikant mehr Mütter der Kontrollen während der Schwangerschaft, im ersten Lebensjahr und zum Zeitpunkt der Studie. Rauchen gilt wiederum als Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit¹⁵⁴ und für Strabismus¹⁵⁵. Zudem könnte die soziale Erwünschtheit der Antworten bei den Müttern der Fälle eine größere Rolle gespielt haben als bei den Müttern der Kontrollen.

Stillen wurde in mehreren Studien als protektiver Faktor für CED beschrieben⁶⁴⁻⁶⁷. Sowohl in unserer Studie, wie auch in der aktuellen Untersuchung von Bernstein et al. (2006) war Stillen jedoch mit einem erhöhten Risiko für CED assoziiert. Bernstein et al. stellen hierfür zwei Hypothesen auf. Zum einen könnte dies darin begründet sein, dass Neugeborene mit der Muttermilch mütterliche Antikörper erhalten und dadurch einen immunologischen Schutz übertragen bekommen. Sobald abgestillt wird, könnten Infektionen dann zu einer verzögerten überschießenden Immunantwort führen. Zum anderen könnte eine Belastung der Muttermilch durch umweltschädliche Stoffe, Medikamente oder Chemikalien zu einer Immunreaktion führen. In unserer Studie könnte wiederum die höhere Prävalenz der Frühgeburtlichkeit bei den Kontrollen das Ergebnis beeinflusst haben¹⁵⁶. Zudem ist mittlerweile vielen Eltern von Kindern mit CED bekannt, dass Stillen vor CED schützt. Es ist somit denkbar, dass die Eltern der CED-Kinder aus Gründen der sozialen Erwünschtheit eher über Stillen berichteten, als die Eltern der nicht betroffenen Kontrollkinder.

5.2.2 Allergische Rhinitis und CED

Allergien und CED haben in der industrialisierten Welt parallel zueinander zugenommen. In Studien wurde gezeigt, dass Patienten mit allergischen Erkrankungen auch ein erhöhtes Risiko für TH-1 vermittelte Autoimmunerkrankungen haben. Es gibt eine Reihe von bekannten gemeinsamen Risikofaktoren für allergische Erkrankungen und CED (siehe Einleitung). Mutationen des CARD15/NOD2 und des CARD4/NOD1 Gens wurden sowohl mit allergischen Erkrankungen als auch mit CED in Verbindung

gebracht^{39, 40, 104, 105, 125}. Beide Gene spielen in der Erkennung bakterieller Bestandteile eine Rolle^{39, 41-43}. Es wird postuliert, dass Mutationen dieser Gene zu einer verminderten Stimulierung des Immunsystems führen könnten, in Folge der protektive Effekt einer frühkindlichen Exposition gegenüber Mikroorganismen weniger zum Tragen kommen könnte und eine überschießende Immunantwort im Sinne von Autoimmunerkrankungen bzw. Allergien resultieren könnte¹⁰⁰.

Zu diesen Erkenntnissen passt das Ergebnis unserer Studie, dass anamnestisch die Diagnose „Allergische Rhinitis“ durch einen Arzt bei den Fällen mit MC signifikant häufiger gestellt worden war als bei den Kontrollen.

Es gibt wenige Untersuchungen über eine Assoziation von allergischer Rhinitis (so genannter Heuschnupfen, Allergie auf Hausstaubmilben, Tierallergene, Schimmelpilze etc.) und CED. Eine Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahr 2003 ergab signifikant häufiger allergische Symptome bei an MC erkrankten Erwachsenen als bei gesunden Kontrollen¹⁵⁷. Unter dem Begriff „allergische Symptome“ wurden Urtikaria, atopische Dermatitis, Rhinitis, Konjunktivitis und Asthma zusammengefasst. 20% der Fälle hatten eine positive Anamnese für ausschließlich allergische Rhinitis und/oder Sinusitis. Jedoch wird die Prävalenz der allergischen Rhinitis in der Allgemeinbevölkerung mit einer derzeitigen Lebenszeitprävalenz von über 20 % angegeben¹⁵⁸. Außerdem umfasste diese Studie nur eine relativ geringe Anzahl an Studienteilnehmern (30 Fälle, 16 Kontrollen). Eine ältere Studie von 1979 konnte keine erhöhte Prävalenz von allergischer Rhinitis bei MC-Patienten feststellen¹⁵⁹. Unser Fragebogen enthielt leider keine Angaben zu der Erkrankung an Asthma bronchiale oder Atopien allgemein, so dass die Angaben nicht direkt mit der vorliegenden Literatur verglichen werden können.

5.2.3 Wohnort und Tierkontakt

Die Hygienehypothese besagt, dass eine mangelnde Exposition gegenüber Stimulanzien des Immunsystems in der Kindheit eine spätere Überreaktion des Immunsystems auf eigentlich harmlose Substanzen zur Folge haben könnte⁷⁹. Insbesondere galt unser Interesse hierbei dem so genannten „Bauernhofeffekt“, der besagt, dass frühkindlicher Tierkontakt und das Leben auf einem Bauernhof protektiv bezüglich allergischer Erkrankungen wirken^{102, 103}. Es wird angenommen, dass dieser „Bauernhofeffekt“ aus einer vermehrten Exposition gegenüber mikrobieller Bestandteile in einem solchen Umfeld resultiert¹⁶⁰.

Leben auf dem Land

In unserer Untersuchung lebten die Kinder mit MC oder CU seltener auf dem Land als die Kontrollen. Es wurde in mehreren Studien beschrieben, dass die ländliche Bevölkerung seltener von CED betroffen zu sein scheint, als die Stadtbevölkerung^{57, 59-61}. Eine solche Stadt-Land-Verteilung wurde ebenfalls für Allergien mit einem höherem Vorkommen in der Stadt gesehen^{86, 110, 111}.

Diese Verteilung könnte sowohl durch Faktoren des ländlichen Lebens als auch durch Faktoren des städtischen Lebens beeinflusst sein. Arbeiten im Freien wurde als protektiver Faktor für CED beschrieben⁵⁷. Man kann sich vorstellen, dass Kinder, die auf dem Land aufwachsen, mehr Zeit im Freien verbringen als Kinder in der Stadt. Unterschiede in der Ernährung könnten ebenfalls eine Rolle spielen. Der höhere Konsum von Rohmilch (dass heißt Milch, deren Keimzahl nicht durch Pasteurisierung reduziert wurde) auf dem Land könnte im Sinne der Hygienehypothese als Quelle für frühkindliche Infektionen in Betracht kommen und damit protektiv wirken. In unserer Studie tranken die Kontrollkinder signifikant häufiger Kuhmilch direkt vom Hof. Mahmud et al. postulieren, dass bevorzugte Nahrungsmittel der städtischen Bevölkerung eine Reihe anorganischer Mikropartikel (z.B. Nahrungsmittelzusätze, Antiklumpmittel etc.) enthalten, die mit Komponenten des Darminhalts antigene Partikel bilden und so immunologische Reaktionen vermitteln könnten, die die Entstehung von CED begünstigen könnten¹⁶¹.

Leben auf dem Bauernhof

Leben auf dem Bauernhof während der Kindheit war in unserer Untersuchung nicht mit CED assoziiert. Eine Erklärung hierfür könnte die niedrige Anzahl der Personen, welche insbesondere im vermutlich relevanten 1. Lebensjahr auf einem Bauernhof lebten, sein^{90, 101}. Ein anderer Grund könnte darin liegen, dass ein Leben auf dem Bauernhof nicht zwingend auch Tierkontakt bedeutet. Wie in früheren Studien zu respiratorischen Allergien gezeigt wurde, ist der wahrscheinliche Grund des protektiven Effekts eines Lebens auf dem Bauernhof vor allem im Kontakt mit den Stalltieren zu sehen. Dieser protektive Effekt könnte möglicherweise auf mikrobielle Substanzen zurückzuführen sein, welche man in einem solchen Umfeld findet. Man nimmt an, dass frühkindliches Auseinandersetzen mit diesen Substanzen hilft, ein reifes und ausgeglichenes Repertoire von Immunantworten zu erlangen^{100, 101, 160}.

Tierkontakt

Die vorliegende Studie ergibt Hinweise für einen möglichen protektiven Effekt von **frühkindlichem Stalltierkontakt** auf die Erkrankung an CED. Dieses Ergebnis passt zu dem Ergebnis einer amerikanischen Studie, welche eine geringere Mortalitätsrate an CED bei Landwirten gezeigt hat⁶². Auch in einer aktuellen Studie von Bernstein und Kollegen aus Kanada hatten Patienten mit MC seltener je in ihrem Leben auf einem Bauernhof gelebt als Kontrollen¹¹⁵.

Welcher Faktor genau letztendlich im Stalltierkontakt protektiv wirkt, können wir durch unsere Studie nicht spezifizieren. In einer tierexperimentellen Studie konnte in einem Modell für allergisches Asthma gezeigt werden, dass Mäuse, welche Extrakte aus dem Staub, welcher zuvor in den Tierställen von 30 Bauernhöfen in Deutschland, Österreich und der Schweiz gesammelt worden war, inhaliert hatten, eine niedrigere Rate an allergischer Sensibilisierung und Entzündung und Überreakтивität der Luftwege zeigten. Hieraus wurde geschlussfolgert, dass der Staub aus Tierställen stark immunmodulierende Substanzen enthält¹⁰². Ob eine bestimmte Substanz oder allgemein die erhöhte Auseinandersetzung mit der Vielzahl an Antigenen, welche man in Tierställen findet, eine Rolle spielt, gilt es in zukünftigen Studien genauer zu untersuchen.

In unserer Studie hatten die Fälle nicht nur seltener Kontakt zu Stalltieren, sondern auch signifikant seltener **Kontakt zu Haustieren**, insbesondere zu Katzen. Dieses Ergebnis, dass vor allem der frühe Kontakt zu Katzen vor CED schützen könnte, stimmt mit dem Ergebnis der Studie von Bernstein et al. an erwachsenen CED-Patienten überein¹¹⁵. Andererseits sind die Ergebnisse widersprüchlich zu einer weiteren Studie, welche ein erhöhtes Risiko für MC durch kindlichen Haustierkontakt ergeben hat¹⁵¹. Diese zweite Studie jedoch untersuchte vor allem Stadtbewohner und unterschied nicht zwischen einzelnen Haustierarten oder dem Zeitpunkt des Tierkontakte. Jedoch scheint der Kontakt im ersten Lebensjahr, in dem eine Stimulation des TH-1-Helferzellsystems durch Infektionen stattfindet, entscheidend für die Entwicklung des Immunsystems zu sein^{11, 162, 163}.

Katzen übertragen eine Vielzahl von Krankheitserregern, von denen nicht alle Krankheitswert für den Menschen besitzen. Rook et al.¹⁶ haben in diesem Zusammenhang die „old friends“ Hypothese aufgestellt: als „alte Freunde“ bezeichnet Rook Erreger, welche vermehrt auf Bauernhöfen, in Kuhställen und im Kontakt mit Haustieren zu finden sind. Mit diesen relativ harmlosen Erregern (unter anderem Würmer, Mykobakterien und Laktobazillen) hat sich die Menschheit dauerhaft im Laufe

der Evolution auseinandergesetzt. Daher vermuten Rook et al., dass diese Organismen durch das angeborene Abwehrsystem des Menschen als harmlos erkannt werden, oder im Fall von Würmern sogar als „alte Freunde“ behandelt werden: Infektionen mit diesen Würmern rufen daher keine aggressive Immunantwort hervor, sondern sie modellieren die Immunantwort, indem sie über eine vermehrte Produktion von T-regulatorischen Zellen zu einer erhöhten Ausschüttung immunsuppressiver Mediatoren führt. Für diese Hypothese spricht, dass Allergien bei Menschen mit Wurminfektionen seltener vorkommen, im Gastrointestinaltrakt von Kindern mit Allergien weniger Laktobazillen gefunden werden und es Hinweise dafür gibt, dass probiotische Kulturen auch in der Behandlung von CED nützlich sein könnten^{95, 112, 113}. Interessant in diesem Zusammenhang ist auch, dass kürzlich klinische Studien gezeigt haben, dass gastrointestinale parasitäre Infektionen in der Behandlung von MC und vor allem CU effektiv sein könnten²⁶⁻²⁸.

5.2.4 Ausblick

Insgesamt gibt diese Studie Hinweise darauf, dass frühkindlicher Tierkontakt, einer der Hauptfaktoren, der vor kindlichen Allergien schützt, auch das Risiko einer Erkrankung an CED senken könnte. Über welche Mechanismen diese mögliche protektive Wirkung vermittelt wird, kann diese Studie nicht spezifizieren. Hier könnten Studien zur Objektivierung der Exposition des Einzelnen (z.B. durch Endotoxin-Messungen im Umfeld) und ihr Einfluss auf die Krankheitsentstehung bei einzelnen Risikogruppen Informationen liefern. Weiterführend könnten auch Untersuchungen der Exposition bei Bevölkerungsgruppen mit anderem genetischen Hintergrund sein. Aktuell wird die Weiterführung unserer Studie in dem Schwellenland Chile durchgeführt. Vor dem Hintergrund der Zunahme von CED in den letzten Jahrzehnten in den industrialisierten Ländern scheint eine Untersuchung in einem Schwellenland besonders interessant und könnte weitere Hinweise auf mögliche umweltbedingte Risikofaktoren geben.

Auf Dauer gesehen könnte sich durch weitere Studien die Möglichkeit eröffnen, effektive Präventionsstrategien zu entwickeln.

6 Zusammenfassung

Die Häufigkeit von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und nicht klassifizierbare Colitis) hat parallel mit dem Anstieg allergischer Erkrankungen in den vergangenen Jahren in den Industrieländern stark zugenommen. Einige Studien geben Hinweise darauf, dass ähnliche genetische und umweltbedingte Faktoren sowohl mit CED als auch mit allergischen Erkrankungen assoziiert sein könnten. Frühkindlicher Stalltierkontakt gilt als einer der wichtigsten protektiven Faktoren vor allergischen Erkrankungen („Bauernhofeffekt“). Sowohl die Prävalenz allergischer Erkrankungen als auch von CED ist in der Stadt höher als auf dem Land. Gleichzeitig gibt es Hinweise darauf, dass Landwirte nicht nur seltener an Allergien, sondern auch seltener an CED erkranken. Ziel der vorliegenden Studie war zu prüfen, ob ein möglicher protektiver Effekt von frühkindlichem Tierkontakt auch für CED besteht.

Hierzu wurde eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt, an der 13 pädiatrische CED-Zentren deutschlandweit beteiligt waren. Als Kontrollen dienten Kinder, welche an einem von 11 ophthalmologischen Zentren eine Strabismus-Operation erhalten hatten und weitgehend aus denselben geographischen Gebieten stammten wie die Fälle. Die Datenerhebung erfolgte mittels postalisch zugestelltem Fragebogen. Die Daten wurden deskriptiv und mittels multipler nominaler Regression ausgewertet.

In die Untersuchung wurden Patienten deutscher Nationalität zwischen 6 und 18 Jahren ohne schwerwiegende Fehlbildungen eingeschlossen ($n_{\text{Fälle}} = 791$; $n_{\text{Kontrollen}} = 1558$). Die Teilnahmebereitschaft an der Studie war mit 89,8% für die Fälle und 85,2% für die Kontrollen überdurchschnittlich hoch.

Nach Adjustierung für potentielle Confounder ergab sich, dass die Fälle signifikant seltener auf dem Land lebten als die Kontrollen (Morbus Crohn (MC): Odds Ratio (OR) 0,6; 95% Konfidenzintervall (CI) 0,47 - 0,86); Colitis ulcerosa (CU): OR 0,6; 95% CI 0,45 - 0,90) und signifikant seltener regelmäßigen Kontakt zu Stalltieren während des ersten Lebensjahrs hatten (MC: OR 0,5; 95% CI 0,3 - 0,9; CU: OR 0,4; 95% CI 0,2 - 0,8).

Fälle mit MC hatten signifikant seltener regelmäßigen Kontakt zu Kühen, Rindern oder Kälbern (OR 0,4; 95% CI 0,2 - 0,9). Fälle mit CU hatten signifikant seltener regelmäßigen Kontakt zu Kühen, Rindern oder Kälbern (OR 0,3; 95% CI 0,1 - 0,9) und zu Katzen (OR 0,5; 95% CI 0,3 - 0,8).

Unsere Studie zeigt, dass der für allergische Erkrankungen nachgewiesene „Bauernhofeffekt“ auch für CED zutreffen könnte. Prospektive Studien unter anderem zur Objektivierung der Exposition werden zur Bestätigung unserer Ergebnisse notwendig sein. Auf Dauer gesehen könnte sich durch weitere Untersuchungen die Möglichkeit eröffnen, effektive Präventionsstrategien zu entwickeln.

7 Literaturverzeichnis

1. Stange EF, Schreiber S, Folsch UR, et al. Diagnostik und Therapie des M. Crohn - Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. *Z Gastroenterol* 2003;41(1):19-20.
2. Hoffmann JC, Zeitz M, Bischoff SC, et al. Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa: Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen zusammen mit dem Kompetenznetz chronisch entzündliche Darmerkrankungen. *Z Gastroenterol* 2004;42(9):979-83.
3. Griffiths AM. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18(3):509-23.
4. Biank V, Friedrichs F, Babusukumar U, et al. DLG5 R30Q variant is a female-specific protective factor in pediatric onset Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102(2):391-8.
5. Baron S, Turck D, Leplat C, et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut* 2005;54(3):357-63.
6. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol* 2004;57(12):1233-44.
7. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(1):79-94.
8. www.gpge.de. Leitlinien der Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V.
9. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129(3):827-36.
10. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12(30):4819-31.
11. Latella G, Fiocchi C, Caprilli R. Late-breaking news from the "4th International Meeting on Inflammatory Bowel Diseases" Capri, 2006. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(8):1031-50.
12. Neuman MG. Immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *Transl Res* 2007;149(4):173-86.

13. Neurath MF, Schurmann G. [Immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases]. Chirurg 2000;71(1):30-40.
14. Neurath MF, Finotto S, Glimcher LH. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. Nat Med 2002;8(6):567-73.
15. Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ. CD4(+) regulatory T cells in autoimmunity and allergy. Curr Opin Immunol 2002;14(6):771-8.
16. Rook GA, Brunet LR. Microbes, immunoregulation, and the gut. Gut 2005;54(3):317-20.
17. Thoreson R, Cullen JJ. Pathophysiology of inflammatory bowel disease: an overview. Surg Clin North Am 2007;87(3):575-85.
18. Hatoum OA BD. The vasculature and inflammatory bowel disease: contribution to pathogenesis and clinical pathology. Inflamm Bowel Dis 2005;11(3):304-13.
19. Danese S SM, de la Motte C, Graziani C. Angiogenesis as a novel component of infl. Bowel disease pathogenesis. Gastroenterology 2006;130(7):2060-7.
20. Peeters M GB, Claus D, Nevens H. Clustering of increased small intestinal permeability in families with Crohn's disease. Gastroenterology 1997;113(3):802-7.
21. van Bodegraven AA, Mulder CJ. Indications for 5-aminosalicylate in inflammatory bowel disease: is the body of evidence complete? World J Gastroenterol 2006;12(38):6115-23.
22. Collins P, Rhodes J. Ulcerative colitis: diagnosis and management. BMJ 2006;333(7563):340-3.
23. Nakamura K, Honda K, Mizutani T, Akiho H, Harada N. Novel strategies for the treatment of inflammatory bowel disease: Selective inhibition of cytokines and adhesion molecules. World J Gastroenterol 2006;12(29):4628-35.
24. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;353(23):2462-76.
25. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. Gut 2004;53(11):1617-23.
26. Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Jr., Thompson R, Weinstock JV. Trichuris suis therapy in Crohn's disease. Gut 2005;54(1):87-90.

27. Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Jr., Thompson RA, Weinstock JV. Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005;128(4):825-32.
28. Elliott DE, Summers RW, Weinstock JV. Helminths and the modulation of mucosal inflammation. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21(1):51-8.
29. Bach SP, Mortensen NJ. Ileal pouch surgery for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2007;13(24):3288-300.
30. www.dgvs.de. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankungen. Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der DGVS.
31. www.dccv.de. Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung, Leitlinien zum aktuellen Stand der Therapie. In.
32. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Farkkila M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006;12(23):3668-72.
33. Freeman HJ. Familial Crohn's disease in single or multiple first-degree relatives. *J Clin Gastroenterol* 2002;35(1):9-13.
34. Basu D, Lopez I, Kulkarni A, Sellin JH. Impact of race and ethnicity on inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100(10):2254-61.
35. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12 Suppl 1:S3-9.
36. Lynch HT, Brand RE, Locker GY. Inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews: implications for familial colorectal cancer. *Fam Cancer* 2004;3(3-4):229-32.
37. Oostenbrug LE, van Dullemen HM, te Meerman GJ, Jansen PL. IBD and genetics: new developments. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003(239):63-8.
38. Cavanaugh J. International collaboration provides convincing linkage replication in complex disease through analysis of a large pooled data set: Crohn disease and chromosome 16. *Am J Hum Genet* 2001;68(5):1165-71.
39. Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? *Lancet* 2006;367(9518):1271-84.
40. Hugot JP. Inflammatory bowel disease: a complex group of genetic disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18(3):451-62.

41. Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun* 2000;68(12):7010-7.
42. Noble C, Nimmo E, Gaya D, Russell RK, Satsangi J. Novel susceptibility genes in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006;12(13):1991-9.
43. McGovern DP, Hysi P, Ahmad T, et al. Association between a complex insertion/deletion polymorphism in NOD1 (CARD4) and susceptibility to inflammatory bowel disease. *Hum Mol Genet* 2005;14(10):1245-50.
44. Franchimont D, Vermeire S, El Housni H, et al. Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 2004;53(7):987-92.
45. Ahmad T, Marshall SE, Jewell D. Genetics of inflammatory bowel disease: the role of the HLA complex. *World J Gastroenterol* 2006;12(23):3628-35.
46. Stoll M, Corneliusen B, Costello CM, et al. Genetic variation in DLG5 is associated with inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2004;36(5):476-80.
47. Friedrichs F, Stoll M. Role of discs large homolog 5. *World J Gastroenterol* 2006;12(23):3651-6.
48. Pierik M, Joossens S, Van Steen K, et al. Toll-like receptor-1, -2, and -6 polymorphisms influence disease extension in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(1):1-8.
49. Achkar JP, Dassopoulos T, Silverberg MS, et al. Phenotype-stratified genetic linkage study demonstrates that IBD2 is an extensive ulcerative colitis locus. *Am J Gastroenterol* 2006;101(3):572-80.
50. Vermeire S, Rutgeerts P, Van Steen K, et al. Genome wide scan in a Flemish inflammatory bowel disease population: support for the IBD4 locus, population heterogeneity, and epistasis. *Gut* 2004;53(7):980-6.
51. Duerr RH, Barmada MM, Zhang L, Pfutzer R, Weeks DE. High-density genome scan in Crohn disease shows confirmed linkage to chromosome 14q11-12. *Am J Hum Genet* 2000;66(6):1857-62.
52. Silverberg MS. OCTNs: will the real IBD5 gene please stand up? *World J Gastroenterol* 2006;12(23):3678-81.
53. Reinhard C, Rioux JD. Role of the IBD5 susceptibility locus in the inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(3):227-38.

54. Babusukumar U, Wang T, McGuire E, Broeckel U, Kugathasan S. Contribution of OCTN variants within the IBD5 locus to pediatric onset Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101(6):1354-61.
55. Annese V, Valvano MR, Palmieri O, Latiano A, Bossa F, Andriulli A. Multidrug resistance 1 gene in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2006;12(23):3636-44.
56. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev* 2004;3(5):394-400.
57. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991;100(1):143-9.
58. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J Gastroenterol* 2006;12(38):6102-8.
59. Friedman S, Blumberg R. Entzündliche Darmerkrankung. In: Dietel M, Dudenhausen J, Suttorp N, eds. *Harrisons Innere Medizin*. 15 ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2003:1846-59.
60. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 1991;100(2):350-8.
61. Blanchard JF, Bernstein CN, Wajda A, Rawsthorne P. Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Epidemiol* 2001;154(4):328-35.
62. Cucino C, Sonnenberg A. Occupational mortality from inflammatory bowel disease in the United States 1991-1996. *Am J Gastroenterol* 2001;96(4):1101-5.
63. Green C, Elliott L, Beaudoin C, Bernstein CN. A population-based ecologic study of inflammatory bowel disease: searching for etiologic clues. *Am J Epidemiol* 2006;164(7):615-23; discussion 24-8.
64. Koletzko S, Griffiths A, Corey M, Smith C, Sherman P. Infant feeding practices and ulcerative colitis in childhood. *BMJ* 1991;302(6792):1580-1.
65. Koletzko S, Sherman P, Corey M, Griffiths A, Smith C. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. *BMJ* 1989;298(6688):1617-8.
66. Corrao G, Tragnone A, Caprilli R, et al. Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum (GISC). *Int J Epidemiol* 1998;27(3):397-404.

67. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2004;80(5):1342-52.
68. Bridger S, Lee JC, Bjarnason I, Jones JE, Macpherson AJ. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut* 2002;51(1):21-5.
69. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989;34(12):1841-54.
70. Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12(8):855-62.
71. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001;344(11):808-14.
72. Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D, Seagroatt V. Appendicectomy, tonsillectomy, and inflammatory bowel disease: a case-control record linkage study. *J Epidemiol Community Health* 2002;56(7):551-4.
73. Reif S, Lavy A, Keter D, et al. Appendectomy is more frequent but not a risk factor in Crohn's disease while being protective in ulcerative colitis: a comparison of surgical procedures in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96(3):829-32.
74. Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, et al. Protective role of appendicectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2002;51(6):808-13.
75. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37(5):668-73.
76. Wakefield AJ, Sawyerr AM, Hudson M, Dhillon AP, Pounder RE. Smoking, the oral contraceptive pill, and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1991;36(8):1147-50.
77. Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A, Johansson S, Wallander MA. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(4):309-15.
78. Cashman KD, Shanahan F. Is nutrition an aetiological factor for inflammatory bowel disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(6):607-13.
79. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299(6710):1259-60.
80. Wickens K, Crane J, Pearce N, Beasley R. The magnitude of the effect of smaller family sizes on the increase in the prevalence of asthma and hay fever in the

United Kingdom and New Zealand. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(3 Pt 1):554-8.

81. Forastiere F, Agabiti N, Corbo GM, et al. Socioeconomic status, number of siblings, and respiratory infections in early life as determinants of atopy in children. *Epidemiology* 1997;8(5):566-70.
82. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343(8):538-43.
83. von Mutius E. The influence of birth order on the expression of atopy in families: a gene-environment interaction? *Clin Exp Allergy* 1998;28(12):1454-6.
84. Krämer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1999;353(9151):450-4.
85. Ernst P, Cormier Y. Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1563-6.
86. Leynaert B, Neukirch C, Jarvis D, Chinn S, Burney P, Neukirch F. Does living on a farm during childhood protect against asthma, allergic rhinitis, and atopy in adulthood? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(10 Pt 1):1829-34.
87. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000;30(2):187-93.
88. Radon K, Windstetter D, Eckart J, et al. Farming exposure in childhood, exposure to markers of infections and the development of atopy in rural subjects. *Clin Exp Allergy* 2004;34(8):1178-83.
89. Braun-Fahrländer C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(5):325-9.
90. Riedler J, Braun-Fahrländer C, Eder W, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358(9288):1129-33.
91. von Mutius E, Braun-Fahrländer C, Schierl R, et al. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 2000;30(9):1230-4.
92. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000;55 Suppl 1:S2-10.

93. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000;320(7232):412-7.
94. Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, Ferrigno L, Bonini S. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(3):381-7.
95. Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002;296(5567):490-4.
96. Kamal SM, El Sayed Khalifa K. Immune modulation by helminthic infections: worms and viral infections. *Parasite Immunol* 2006;28(10):483-96.
97. Sheikh A, Smeeth L, Hubbard R. There is no evidence of an inverse relationship between TH2-mediated atopy and TH1-mediated autoimmune disorders: Lack of support for the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(1):131-5.
98. Simpson CR, Anderson WJ, Helms PJ, et al. Coincidence of immune-mediated diseases driven by Th1 and Th2 subsets suggests a common aetiology. A population-based study using computerized general practice data. *Clin Exp Allergy* 2002;32(1):37-42.
99. Eder W, von Mutius E. Hygiene hypothesis and endotoxin: what is the evidence? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(2):113-7.
100. Kabesch M, Lauener RP. Why Old McDonald had a farm but no allergies: genes, environments, and the hygiene hypothesis. *J Leukoc Biol* 2004;75(3):383-7.
101. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347(12):869-77.
102. Peters M, Kauth M, Schwarze J, et al. Inhalation of stable dust extract prevents allergen induced airway inflammation and hyperresponsiveness. *Thorax* 2006;61(2):134-9.
103. Radon K, Schulze A, Nowak D. Inverse association between farm animal contact and respiratory allergies in adulthood: protection, underreporting or selection? *Allergy* 2006;61(4):443-6.
104. Chamaillard M, Iacob R, Desreumaux P, Colombel JF. Advances and perspectives in the genetics of inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(2):143-51.
105. Hysi P, Kabesch M, Moffatt MF, et al. NOD1 variation, immunoglobulin E and asthma. *Hum Mol Genet* 2005;14(7):935-41.

106. Heinrich J, Popescu MA, Wjst M, Goldstein IF, Wichmann HE. Atopy in children and parental social class. *Am J Public Health* 1998;88(9):1319-24.
107. Mimouni Bloch A, Mimouni D, Mimouni M, Gdalevich M. Does breastfeeding protect against allergic rhinitis during childhood? A meta-analysis of prospective studies. *Acta Paediatr* 2002;91(3):275-9.
108. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001;139(2):261-6.
109. Kull I, Wickman M, Lilja G, Nordvall SL, Pershagen G. Breast feeding and allergic diseases in infants-a prospective birth cohort study. *Arch Dis Child* 2002;87(6):478-81.
110. Majkowska-Wojciechowska B, Pelka J, Korzon L, et al. Prevalence of allergy, patterns of allergic sensitization and allergy risk factors in rural and urban children. *Allergy* 2007;62(9):1044-50.
111. Kauffmann F, Oryszczyn MP, Maccario J. The protective role of country living on skin prick tests, immunoglobulin E and asthma in adults from the Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyper-responsiveness and atopy. *Clin Exp Allergy* 2002;32(3):379-86.
112. Ewaschuk JB, Dieleman LA. Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12(37):5941-50.
113. Bai AP, Ouyang Q. Probiotics and inflammatory bowel diseases. *Postgrad Med J* 2006;82(968):376-82.
114. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357(9262):1076-9.
115. Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol* 2006;101(5):993-1002.
116. Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P. The association of family size with atopy and atopic disease. *Clin Exp Allergy* 1997;27(3):240-5.
117. Strachan DP. Allergy and family size: a riddle worth solving. *Clin Exp Allergy* 1997;27(3):235-6.
118. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsch C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 1994;308(6930):692-5.

119. Rasanen M, Laitinen T, Kaprio J, Koskenvuo M, Laitinen LA. Hay fever, asthma and number of older siblings--a twin study. *Clin Exp Allergy* 1997;27(5):515-8.
120. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 1989;64(10):1452-6.
121. Manfreda J, Becker AB, Wang PZ, Roos LL, Anthonisen NR. Trends in physician-diagnosed asthma prevalence in Manitoba between 1980 and 1990. *Chest* 1993;103(1):151-7.
122. Omran M, Russell G. Continuing increase in respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren. *BMJ* 1996;312(7022):34.
123. Biagini JM, LeMasters GK, Ryan PH, et al. Environmental risk factors of rhinitis in early infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17(4):278-84.
124. Arruda LK, Sole D, Baena-Cagnani CE, Naspitz CK. Risk factors for asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(2):153-9.
125. Kabesch M, Peters W, Carr D, Leupold W, Weiland SK, von Mutius E. Association between polymorphisms in caspase recruitment domain containing protein 15 and allergy in two German populations. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(4):813-7.
126. Müller B. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Kontakt zu Tieren - Pilotstudie CAT I. 2005 (Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin, Ludwig-Maximilians-Universität München) In Vorbereitung.
127. Grimes DA, Schulz KF. Compared to what? Finding controls for case-control studies. *Lancet* 2005;365(9468):1429-33.
128. Radon K, Windstetter D, Solfrank S, von Mutius E, Nowak D, Schwarz HP. Exposure to farming environments in early life and type 1 diabetes: a case-control study. *Diabetes* 2005;54(11):3212-6.
129. Solfrank S. Chronische Autoimmunkrankheiten und Kontakt zu Tieren. 2005 (Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München).
130. Jack J, Kanski MS. Lehrbuch der Klinischen Ophthalmologie“. 1987; ISBN 3-13-683401-1:S.371.
131. Burk Annelie BR. Checkliste Augenheilkunde. 2005. Georg Thieme Verlag Stuttgart; 3.Auflage (ISBN 3-13-683401-100573-4): S.404.
132. Kaufmann H. Strabismus. 1995. Ferdinand Enke Verlag; 2.Auflage (ISBN 3-432-95392-5): S.199-201.

133. Kaufmann H. Strabismus. 1995;2.Auflage (ISBN 3-432-95392-5):S.531.
134. Kaufmann H. Strabismus. 1995;2.Auflage (ISBN 3-432-95392-5):S.209.
135. François J./Hollwich F. Augenheilkunde in Klinik und Praxis (Band 3, Teil I). 1983;(ISBN 3-13-537801-2):S.2.11.
136. Michaelides M, Moore AT. The genetics of strabismus. *J Med Genet* 2004;41(9):641-6.
137. Robaei D, Rose KA, Kifley A, Cosstick M, Ip JM, Mitchell P. Factors associated with childhood strabismus: findings from a population-based study. *Ophthalmology* 2006;113(7):1146-53.
138. Major A, Maples WC, Toomey S, DeRosier W, Gahn D. Variables associated with the incidence of infantile esotropia. *Optometry* 2007;78(10):534-41.
139. Kaufmann H. Strabismus. 1995;2.Auflage (ISBN 3-432-95392-5):S.265-7.
140. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9(1):10-6.
141. Alfven T, Braun-Fahrlander C, Brunekreef B, et al. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle--the PARSIFAL study. *Allergy* 2006;61(4):414-21.
142. Roll U, Christie MR, Fuchtenbusch M, Payton MA, Hawkes CJ, Ziegler AG. Perinatal autoimmunity in offspring of diabetic parents. The German Multicenter BABY-DIAB study: detection of humoral immune responses to islet antigens in early childhood. *Diabetes* 1996;45(7):967-73.
143. Scriba PC. [The results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS) - a unique data collection concerning the health of the rising generation]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007;50(5-6):531-2.
144. Rothman K. Modern Epidemiology. 1998;ISBN 0-316-75780-2:S.100.
145. Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Cookson WO, von Mutius E, Strachan DP. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004;24(3):406-12.
146. Hummel M, Ziegler AG. Vaccines and the appearance of islet cell antibodies in offspring of diabetic parents. Results from the BABY-DIAB Study. *Diabetes Care* 1996;19(12):1456-7.

147. Brant SR, Wang MH, Rawsthorne P, et al. A population-based case-control study of CARD15 and other risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102(2):313-23.
148. Brignola C, Belloli C, Ardizzone S, Astegiano M, Cottone M, Trallori G. The relationship between heritability and smoking habits in Crohn's disease. Italian Cooperative Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000;95(11):3171-5.
149. Hampe J, Heymann K, Krawczak M, Schreiber S. Association of inflammatory bowel disease with indicators for childhood antigen and infection exposure. *Int J Colorectal Dis* 2003;18(5):413-7.
150. Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, et al. Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at the age of 6 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(9):1239-43.
151. Amre DK, Lambrette P, Law L, et al. Investigating the hygiene hypothesis as a risk factor in pediatric onset Crohn's disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2006;101(5):1005-11.
152. Burns YR, Bullock MI. Comparison of abilities of preterm and maturely born children at 5 years of age. *Aust Paediatr J* 1985;21(1):31-8.
153. Grimmer I, Buhler C, Dudenhausen JW, et al. Preconceptual factors associated with very low birthweight delivery in East and West Berlin: a case control study. *BMC Public Health* 2002;2:10.
154. Fantuzzi G, Aggazzotti G, Righi E, 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):194-200.
155. Holmstrom G, el Azazi M, Kugelberg U. Ophthalmological follow up of preterm infants: a population based, prospective study of visual acuity and strabismus. *Br J Ophthalmol* 1999;83(2):143-50.
156. Callen J, Pinelli J. A review of the literature examining the benefits and challenges, incidence and duration, and barriers to breastfeeding in preterm infants. *Adv Neonatal Care* 2005;5(2):72-88; quiz 9-92.
157. Ceyhan BB, Karakurt S, Cevik H, Sungur M. Bronchial hyperreactivity and allergic status in inflammatory bowel disease. *Respiration* 2003;70(1):60-6.
158. www.dgaki.de. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie.
159. Pugh SM, Rhodes J, Mayberry JF, Roberts DL, Heatley RV, Newcombe RG. Atopic disease in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Allergy* 1979;9(3):221-3.

160. Renz H, Blumer N, Virna S, Sel S, Garn H. The immunological basis of the hygiene hypothesis. *Chem Immunol Allergy* 2006;91:30-48.
161. Mahmud N, Weir DG. The urban diet and Crohn's disease: is there a relationship? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(2):93-5.
162. Prescott SL MC, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999;353(9148):196-200.
163. Prescott SL MC, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Loh R, Holt PG. Reciprocal age-related patterns of allergen-specific T-cell immunity in normal vs. atopic infants. *Clin Exp Allergy* 1998;28 Suppl 5:39-44.

8 Anhang

1. Elternanschreiben Fälle aus München
2. Anschreiben für Fall-Kinder über dem 12. Lebensjahr
3. Elternanschreiben Kontrollen aus München
4. Anschreiben für Kontroll-Kinder über dem 12. Lebensjahr
5. Einverständniserklärung
6. Elternfragebogen
7. adressierter Freiumschlag
8. Erinnerungspostkarte
9. Zweitanschreiben

Dr. von Haunersches Kinderspital

Dr. von Haunersches Kinderspital
Abteilung für Gastroenterologie
PD Dr. med. Sibylle Koletzko
Anschrift: Postfach 15 20 25 , 80051 München (CAT-Studie)

An Familie

Mustermann
Musterstr. 10
10000 Musterstadt



Klinikum der Universität München
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
AG Arbeits- und Umweltepidemiologie & Net Teaching
PD Dr. Katja Radon MSc / Dr. med. Doris Windstetter
Tel.: 089-5160-2372 Fax: 089-5160-4954
Email: doris.windstetter@med.uni-muenchen.de

Probandennummer

München, den (*Datum*)

Sehr geehrte Eltern,

Ihr Kind (*Vorname*) leidet an einer chronischen Darmerkrankung und wird in unserer Klinik behandelt.

Wir wenden uns deshalb heute mit einer Bitte an Sie:

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

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

Deshalb möchten wir Sie ganz herzlich bitten, uns zu helfen und den beiliegenden Fragebogen ausgefüllt in dem beigefügten Umschlag an uns zurückzusenden. Das Porto wird selbstverständlich von uns übernommen.

Wir versichern Ihnen, dass Ihre Antworten absolut vertraulich behandelt werden und nur für Forschungszwecke verwendet werden. Sie werden auf keinen Fall an Dritte weitergegeben. Der Fragebogen hat eine Identifikationsnummer, die uns ermöglicht, die Auswertung der Fragebögen anonym durchzuführen. Sobald Ihr Fragebogen bei uns angekommen ist, wird Ihr Name und der Name Ihres Kindes gelöscht und nur noch mit der anonymen Nummer weiterverwendet, so dass der Einzelne nicht mehr erkennbar ist.

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

Falls Sie noch Fragen haben, rufen Sie uns bitte an, wir stehen Ihnen gerne zur Verfügung (Tel. 089 / 5160-2372, Dr. med. Doris Windstetter, Kinderärztin).

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. S. Koletzko
Leiterin Gastroenterologische Ambulanz
Dr. von Haunersches Kinderspital
Klinikum der Universität München

Dr. med. Doris Windstetter
Kinderärztin
Institut für Arbeits- Umweltmedizin
Klinikum der Universität München

Dr. von Haunersches Kinderspital

Dr. von Haunersches Kinderspital
Abteilung für Gastroenterologie
PD Dr. med. Sibylle Koletzko
Anschrift: Postfach 15 20 25 , 80051 München (CAT-Studie)

An Familie

Mustermann
Musterstr. 10
10000 Musterstadt



Klinikum der Universität München
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
AG Arbeits- und Umweltepidemiologie & Net Teaching
PD Dr. Katja Radon MSc / Dr. med. Doris Windstetter
Tel.: 089-5160-2372 Fax: 089-5160-4954
Email: doris.windstetter@med.uni-muenchen.de

Probandennummer

München, den (*Datum*)

Liebe, r (*Vorname*),

Du hast eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und wirst in unserer Klinik regelmäßig betreut. Wir wenden uns deshalb heute mit einer Bitte an Dich und Deine Eltern:

zusammen mit dem Institut für Umweltmedizin der Universität München möchten wir herausfinden, ob aufgrund bestimmter Umwelteinflüsse manche Kinder vor chronisch entzündlichen Darmerkrankungen geschützt sind. Bei anderen Krankheiten (zum Beispiel bei der Lungenkrankheit Asthma) wurden solche schützenden Umwelteinflüsse entdeckt.

Wir wollen herausfinden, ob es solche schützenden Faktoren auch für die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gibt. Der Deinen Eltern zugesandte Fragebogen soll uns erste Anhaltspunkte geben, ob wir in dieser Richtung weiter forschen sollten. Leider kannst Du selbst durch die Ergebnisse dieser Fragebogenaktion nicht mehr vor der Krankheit geschützt werden, denn Du hast sie ja bereits. Vielleicht kann Deine Mithilfe aber ein anderes Kind vor dieser Krankheit bewahren.

Deshalb möchten wir Dich ganz herzlich bitten, uns zu helfen und den beiliegenden Fragebogen von Deinen Eltern auszufüllen zu lassen und an uns zurückzusenden. Das Porto wird selbstverständlich von uns übernommen, deshalb haben wir eigens ein Rückkuvert beigelegt.

Deine Antworten werden absolut vertraulich behandelt werden und nur für Forschungszwecke verwendet werden. Sie werden auf keinen Fall an Dritte weitergegeben. Dein Fragebogen hat eine Nummer auf der ersten Seite. Sobald Dein Fragebogen bei uns angekommen ist, wird Dein Name gelöscht und der Fragebogen nur noch mit der anonymen Nummer weiterverwendet, so dass nicht mehr erkennbar ist, wer ihn ausgefüllt hat. Deshalb wird auch die Einverständniserklärung, die Du bitte zusammen mit Deinen Eltern unterschreibst, sofort nachdem wir den Fragebogen bekommen haben gesondert in einem verschlossenen Stahlschrank aufbewahrt.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und Du kannst jederzeit sagen, dass Du nicht oder nicht mehr mitmachen möchtest. Du hast deswegen keinerlei Nachteile!

Falls Du noch Fragen hast, rufe uns bitte an, wir stehen Dir gerne zur Verfügung (Tel. 089 / 5160-2372, Dr. Doris Windstetter, Kinderärztin).

Herzlichen Dank für Deine Unterstützung!

PD Dr. med. S. Koletzko
Leiterin Gastroenterologische Ambulanz
Dr. von Haunersches Kinderspital
Klinikum der Universität München

Dr. med. Doris Windstetter
Kinderärztin
Institut für Arbeits- Umweltmedizin
Klinikum der Universität München

Klinikum der Universität München

Augenklinik der Universität München
PD Dr. med. Oliver Ehrt
PD Dr. med. Günther Rudolph



An Familie

Mustermann
Musterstr. 10
10000 Musterstadt

Klinikum der Universität München
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
AG Arbeits- und Umweltempidemiologie & Net Teaching
PD Dr. Katja Radon MSc / Dr. med. Doris Windstetter
Tel.: 089-5160-2372 Fax: 089-5160-4954
Email: doris.windstetter@med.uni-muenchen.de

Probandennummer

München, den (*Datum*)

Sehr geehrte Eltern,

Sie waren (*Jahr*) mit Ihrem Kind (*Vorname*) in unserer Augenklinik in Behandlung. Zusammen mit dem Dr. von Haunerschen Kinderspital und dem Institut für Umweltmedizin der Universität München möchten wir herausfinden, ob bestimmte Umweltfaktoren in der Entstehung von chronischen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) eine Rolle spielen. Ihr Kind ist von keiner dieser Krankheiten betroffen. Deshalb können Sie uns heute helfen. Wir brauchen als Vergleichsgruppe neben den betroffenen Kindern auch eine **gleichaltrige Gruppe von Kindern, die nicht an dieser Krankheit leidet.**

Deshalb wenden wir uns heute mit einer Bitte an Sie:

Bitte unterstützen Sie uns und füllen Sie den beiliegenden Fragebogen aus. In dem beigefügten Rückkuvert können Sie ihn an uns zurücksenden. Das Porto übernehmen selbstverständlich wir.

Wir versichern Ihnen, dass Ihre Antworten absolut vertraulich behandelt werden und nur für Forschungszwecke verwendet werden. Sie werden auf keinen Fall an Dritte weitergegeben. Der Fragebogen hat eine Identifikationsnummer, die uns ermöglicht, die Auswertung der Fragebögen anonym durchzuführen. Sobald Ihr Fragebogen bei uns angekommen ist, wird Ihr Name und der Name Ihres Kindes gelöscht und nur noch mit der anonymen Nummer weiterverwendet, so dass der Einzelne nicht mehr erkennbar ist.

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

Falls Sie noch Fragen haben, rufen Sie uns bitte an, wir stehen Ihnen gerne zur Verfügung (Tel. 089 / 5160-2372).

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. Oliver Ehrt
Augenklinik der
Universität München

PD Dr. med. Günther Rudolph
Augenklinik der
Universität München

Dr. med. Doris Windstetter
Kinderärztin
Institut für Arbeits- und Umweltmedizin
Klinikum der Universität München

Klinikum der Universität München

Augenklinik der Universität München
PD Dr. med. Oliver Ehrt
PD Dr. med. Günther Rudolph



An Familie

Mustermann
Musterstr. 10
10000 Musterstadt

Klinikum der Universität München
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
AG Arbeits- und Umweltepidemiologie & Net Teaching
PD Dr. Katja Radon MSc / Dr. med. Doris Windstetter
Tel.: 089-5160-2372 Fax: 089-5160-4954
Email: doris.windstetter@med.uni-muenchen.de

Probandennummer

München, den (*Datum*)

Liebe, r (*Vorname*),

Du bist (*Jahr*) in unserer Augenklinik behandelt worden. Wir wenden uns heute mit einer Bitte an Dich und Deine Eltern:

zusammen mit dem Institut für Umweltmedizin der Universität München möchten wir mit einer schriftlichen Umfrage herausfinden, ob aufgrund bestimmter Umwelteinflüsse manche Kinder vor chronischen Darmerkrankungen geschützt sind. Bei anderen Krankheiten (zum Beispiel bei der Lungenerkrankung Asthma) wurden solche schützenden Umwelteinflüsse entdeckt.

Du hast keine solche Darmerkrankung. Und gerade deswegen kannst Du uns heute helfen. Wir brauchen als Vergleichsgruppe auch eine **gleichaltrige Gruppe von Kindern, die nicht an dieser Krankheit leidet**.

Der Deinen Eltern zugesandte Fragebogen soll uns erste Anhaltspunkte geben, ob wir in dieser Richtung weiter forschen sollten. Vielleicht kann Deine Mithilfe ein anderes Kind vor einer chronischen Darmerkrankung bewahren. Deshalb möchten wir Dich ganz herzlich bitten, uns zu helfen und den beiliegenden Fragebogen von Deinen Eltern auszufüllen zu lassen und an uns zurückzusenden. Das Porto wird selbstverständlich von uns übernommen, deshalb haben wir eigens ein Rückkuvert beigelegt.

Deine Antworten werden absolut vertraulich behandelt werden und nur für Forschungszwecke verwendet werden. Sie werden auf keinen Fall an Dritte weitergegeben. Dein Fragebogen hat eine Nummer auf der ersten Seite. Sobald Dein Fragebogen bei uns angekommen ist, wird Dein Name gelöscht und der Fragebogen nur noch mit der anonymen Nummer weiterverwendet, so dass nicht mehr erkennbar ist, wer ihn ausgefüllt hat. Deshalb wird auch die Einverständniserklärung, die Du bitte zusammen mit Deinen Eltern unterschreibst und zusammen mit dem Fragebogen zurückschickst, sofort nachdem wir den Fragebogen bekommen haben gesondert in einem verschlossenen Stahlschrank aufbewahrt.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und Du kannst jederzeit sagen, dass Du nicht oder nicht mehr mitmachen möchtest. Du hast deswegen keinerlei Nachteile!

Falls Du noch Fragen hast, rufe uns bitte an, wir stehen Dir gerne zur Verfügung (Tel. 089 / 5160-2372, Dr. Doris Windstetter, Kinderärztin).

Herzlichen Dank für Deine Unterstützung!

PD Dr. med. Oliver Ehrt
Augenklinik der
Universität München

PD Dr. med. Günther Rudolph
Augenklinik der
Universität München

Dr. med. Doris Windstetter
Kinderärztin
Institut für Arbeits- und Umweltmedizin
Klinikum der Universität München

Elternfragebogen

Probandennummer



Klinikum der Universität München

Dr. von Haunersches Kinderspital
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
Studienleitung:
PD Dr. Sibylle Koletzko
PD Dr. Katja Radon, MSc

Postfach 15 20 25 / 80051 München
Tel.: 089-5160-2372 Fax: 089-5160-4954

Liebe Eltern,

das Ausfüllen des Fragebogens beansprucht etwa 10 Minuten.

Den ausgefüllten Fragebogen senden Sie bitte im beigefügten Rückkuvert **innerhalb der nächsten 7 Tage** an uns zurück.

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

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

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

BEISPIEL: 16 Jahre

Lassen Sie sich von unbekannten medizinischen Ausdrücken (z.B. Diabetes) nicht verunsichern. Falls Sie diese Krankheiten nicht kennen, kreuzen Sie bei den jeweiligen Fragen einfach „Nein“ an.

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

Herzlichen Dank!



ALLGEMEINES

1 Wann wurde Ihr Kind geboren?

_____|_____|19|_____
Tag Monat Jahr

2 Welche Staatsangehörigkeit hat Ihr Kind?

deutsch..... 1
andere..... 2 → Welche ? _____

3 Ist Ihr Kind in Deutschland geboren?

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

4 Ist es ein Junge oder ein Mädchen?

Junge 1
Mädchen..... 2

5 Wie groß und wie schwer ist Ihr Kind heute ?

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

Größe:cm Gewicht:kg

6 Wie schwer war Ihr Kind bei der Geburt?

Weniger als 1000 g 1
1000-1999 g 2
2000-2500 g 3
Über 2500 g 4

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

- ja..... 1
nein..... 2
nicht bekannt..... 3

GESUNDHEIT

8 Besteht heute bei Ihrem Kind (falls Sie die Ausdrücke nicht kennen, kreuzen Sie bitte „nein“ an.)

<i>Bitte ein Kreuz in jeder Zeile</i>	ja	nein	Falls ja, seit wann
Morbus Crohn	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	_____
Colitis ulcerosa	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	_____
Nicht klassifizierbare chronische Colitis	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	_____
Diabetes	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	_____

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

ja 1 nein 2

10 Sind bei Ihrem Kind jemals weitere (chronische, d.h. dauerhaft bestehende) Krankheiten von einem Arzt festgestellt worden, die bisher nicht genannt wurden?

ja..... 1

nein..... 2

wenn ja,



Um welche Krankheit handelt es sich (bitte eintragen)?



Erstmals festgestellt im Alter von?

Jahre: _____ Monate: _____

11 Wurde bei Ihrem Kind eine angeborene Fehlbildung festgestellt?

ja..... 1

nein..... 2

wenn ja,



Welche? (bitte eintragen)

12 Wie viele ältere Geschwister hat Ihr Kind?

(Wenn es keine älteren Geschwister hat, bitte 0 eintragen)|_|

13 Wie viele jüngere Geschwister hat Ihr Kind?

(Wenn es keine jüngeren Geschwister hat, bitte 0 eintragen)|_|

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

<u>Bitte ein Kreuz in jeder Zeile</u>	ja	nein
Morbus Crohn	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Colitis ulcerosa	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Nicht klassifizierbare chronische Colitis.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Allergischer Schnupfen (z.B. Heuschnupfen).	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

15 Hat oder hatte ein Elternteil jemals eine der folgenden Krankheiten?

<u>Bitte ein Kreuz in jeder Zeile</u>	ja	nein
Morbus Crohn	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Colitis ulcerosa	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Nicht klassifizierbare chronische Colitis.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Allergischer Schnupfen (z.B. Heuschnupfen).	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

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

<u>Bitte ein Kreuz in jeder Zeile</u>	ja	nein
Morbus Crohn	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Colitis ulcerosa	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Nicht klassifizierbare chronische Colitis.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Allergischer Schnupfen (z.B. Heuschnupfen).	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

UMFELD

17 Wo sind Sie derzeit wohnhaft?

Ländliche Umgebung..... 1 Kleinstadt 2 Großstadt 3

18 Lebt Ihr Kind derzeit auf einem Bauernhof?

Ja..... 1
nein..... 2

19 Hat Ihr Kind im ersten Lebensjahr auf einem Bauernhof gelebt?

ja 1
nein..... 2

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

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

welche? _____

Wenn Ihr Kind **NIE** regelmäßigen Tierkontakt hatte gehen Sie zu → Frage 22

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

Mehrere Antworten pro Zeile möglich

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

welche? _____

22 Ging Ihr Kind jemals in eine Kinderkrippe, Kindertagesstätte oder Spielgruppe?

ja..... 1

nein..... 2

wenn ja

- ab welchem Alter (*Bitte Alter des Kindes angeben*)
 Jahre **Monate**

- Wie groß waren durchschnittlich die Kindergruppen (ungefähr) ?

Kinder

- Wieviele Tage in der Woche wurde Ihr Kind dort betreut?

Tage die Woche

ERNÄHRUNG

23 Wurde Ihr Kind gestillt?

ja 1

nein.... 2

wenn ja,

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

weniger als 2 Monate

2 bis 4 Monate

5 bis 6 Monate

länger als 6 Monate

→ wie lange wurde Ihr Kind insgesamt gestillt?

weniger als 6 Monate

6 bis 12 Monate.....

länger als ein Jahr.....

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

.....Milch, Milchgetränke aus dem Laden

.....Milch direkt vom Hof: → abgekocht.....
→ nicht abgekocht.....

.....gar keine Kuhmilch

25 Wie häufig konsumiert Ihr Kind derzeit?

<u>Bitte ein Kreuz in jede Zeile</u>	Nie	weniger als 1x/ Woche	1-6x/ Woche	Mindestens 1x/Tag
Milch direkt vom Hof, abgekocht	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Milch direkt vom Hof, nicht abgekocht	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Kartoffeln (aus dem eigenen Garten).....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Gemüse (aus dem eigenen Garten)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Obst (aus dem eigenen Garten).....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Salat (aus dem eigenen Garten)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

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

Nein 2

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

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

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

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

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

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

Ihr  *Team !*

*Ps.: Ist die Einverständniserklärung unterschrieben? Ohne Unterschrift dürfen wir den Fragebogen nicht auswerten!
Und jetzt ab in die Post!*



**Porto zahlt der
Empfänger**

- *Rückantwort* -

CAT
Klinikum der Universität München
PD Dr. Katja Radon, MSc
Postfach 15 20 25
80051 München

Dr. von Haunersches Kinderspital

Dr. von Haunersches Kinderspital
Abteilung für Gastroenterologie
PD Dr. med. Sibylle Koletzko
Anschrift: Postfach 15 20 25 , 80051 München (CAT-Studie)

An Familie

Mustermann
Musterstr. 10
10000 Musterstadt



Klinikum der Universität München
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
AG Arbeits- und Umweltepidemiologie & Net Teaching
PD Dr. Katja Radon MSc / Dr. med. Doris Windstetter
Tel.: 089-5160-2372 Fax: 089-5160-4954
Email: doris.windstetter@med.uni-muenchen.de

Probandennummer

München, den (*Datum*)

Sehr geehrte Eltern,

vergangene Woche haben wir Ihnen einen Fragebogen zu „chronischen Autoimmunerkrankungen und Kontakt zu Tieren“ geschickt, mit der Bitte, diesen für Ihr Kind (*Vorname*) ausgefüllt an uns zurückzusenden.

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

Ihre Antwort ist wichtig. Nur so können wir die Ursachen für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen genauer untersuchen und mögliche Schutzfaktoren erkennen. Sollten Sie den Fragebogen nicht erhalten oder ihn verlegt haben, rufen Sie uns bitte sofort an (Tel.: 089 / 5160-2372, Dr. Doris Windstetter) und wir schicken Ihnen noch heute einen neuen Fragebogen zu.

Vielen Dank!

Mit besten Grüßen



Studienleitung

Dr. von Haunersches Kinderspital

Dr. von Haunersches Kinderspital
Abteilung für Gastroenterologie
PD Dr. med. Sibylle Koletzko
Anschrift: Postfach 15 20 25 , 80051 München (CAT-Studie)

An Familie

Mustermann
Musterstr. 10
10000 Musterstadt



Klinikum der Universität München
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
AG Arbeits- und Umweltepidemiologie & Net Teaching
PD Dr. Katja Radon MSc / Dr. med. Doris Windstetter
Tel.: 089-5160-2372 Fax: 089-5160-4954
Email: doris.windstetter@med.uni-muenchen.de

Probandennummer

München, den (*Datum*)

Sehr geehrte Eltern,

wir haben Sie Anfang April mit der Bitte angeschrieben, einen Fragebogen zum Thema „Chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Tierkontakte“ für Ihr Kind (*Vorname*) auszufüllen.

Falls Sie den Fragebogen bereits abgeschickt haben, möchten wir uns ganz herzlich für Ihre Teilnahme bedanken. Sind Sie noch nicht dazu gekommen, möchten wir Sie erneut bitten, den ausgefüllten Fragebogen in dem beigelegten, frankierten Rückumschlag an uns zurück zu senden.

Für den Fall, daß Sie den Fragebogen verlegt haben, senden wir Ihnen beiliegend einen Ersatzfragebogen.

Jeder Fragebogen ist von großer Bedeutung für die Untersuchung, mit der wir den Ursachen für Autoimmunerkrankungen, zu denen auch chronisch entzündliche Darmerkrankungen gehören, nachgehen möchten. Damit soll ein wichtiger Beitrag zum Verständnis der Entstehung dieser Erkrankungen geleistet und eventuelle Schutzfaktoren erkannt werden.

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit !

Mit freundlichen Grüßen



Studienleitung

9 Danksagung

Schriftliche Danksagungen ersticken oft an ihrer Förmlichkeit und der leierhaften Wiederholung des Wortes “Danke“.

Diese Form möchte ich unbedingt vermeiden, weil ich mich richtig aufgehoben gefühlt habe unter der wohlwollenden und hilfsbereiten Zuwendung derjenigen, deren Namen ich nennen möchte:

Prof. Dr. D. Nowak hat mir sein Institut geöffnet.

Frau Prof. Dr. Katja Radon, MSc - meine Doktormutter - hat mich an die Hand genommen und mich lehrreich, geduldig und hilfsbereit auf dem Weg meiner Doktorarbeit begleitet und geführt.

Auch Frau Dr. med. Doris Windstetter stand mir mit all ihrem Engagement und ihrer Herzlichkeit immer zur Seite.

Ohne die Unterstützung der Ärzte der pädiatrischen und ophthalmologischen Kliniken und ohne die Mitarbeit der Probanden wäre meine Arbeit nicht möglich gewesen.

Zu allem Überfluss gab es neben all diesen Helfern noch die finanzielle Unterstützung der DCCV.

Da sollte ich nicht dankbar sein?

10 Lebenslauf

Name: Anna Laura Poluda
Geburtsdatum/-ort: 27.04.1979 / München
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Ärztliche Tätigkeit

Seit 10/2006 Assistenzärztin der Frauenklinik, Spital Wetzikon (Kanton Zürich, CH)

Universitätsausbildung

1998 - 2005 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
2001/2002 Studienjahr an der medizinischen Fakultät der Università di Bologna

Praktisches Jahr

01.08.2004 - Klinikum der Universität München - Großhadern
26.11.2004 Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
29.11.2004 - Städtisches Klinikum München Schwabing
10.03.2005 Abteilung für Innere Medizin
21.03.2005 - Spital Limmattal - Gesundheitszentrum Zürich West/Schlieren
08.07.2005 Chirurgische Klinik

Praktika

06/1998 Middlesex Hospital (London), Krankenpflegepraktikum Orthopädie
09/1998 Hollywood Private Hosp. (Perth), Krankenpflegepraktikum Chirurgie
03/2001 Park-Klinik Weißensee (Berlin), Famulatur Innere Medizin
03/2002 Ospedale S.Orsola (Bologna), Famulatur Notfallambulanz
03/2003 Hôpital St.Antoine (Paris), Famulatur Gynäkologie
07/2003 Klinik Nordsternhaus (München), Famulatur Anästhesie
08/2003 Praxis Dr. med. M. Poluda (München), Famulatur Gynäkologie

Publikationen

08/2006 Radon K, Windstetter D, Poluda AL, Müller B, von Mutius E, Koletzko S
“Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: a case-control study”
Pediatrics 2007. Aug;120(2):354-61.

Weitere Arbeitserfahrung

2000-2005 „Projekt Positiv“ (München), Pflege schwerstbehinderter Menschen
Iatros-Klinik (München), chir./anästh. Assistenz und Nachtwachen
Assistenz in einer gynäkologischen Praxis

Weitere Tätigkeit

01/2008 Gründungs- und Vorstandsmitglied des Vereins „Doktor Omnibus“
Organisation und Finanzierung des Projekts „Clinique Mobile Maisha“
zur medizinischen Versorgung von Frauen in der Demokratischen Republik Kongo