

## *Endbericht*

AABEL:

„Atemwegserkrankungen und Allergien bei Einschulungskindern in einer ländlichen Region“

Teilprojekt B des Untersuchungsprogramms  
„Gesundheitliche Bewertung von Bioaerosolen  
aus der Intensivtierhaltung“



Niedersachsen

„Atemwegserkrankungen und Allergien  
bei Einschulungskindern in einer ländlichen Region“

Endbericht

überarbeitete Version des vorläufigen Endberichtes vom Dezember 2003

Januar 2004

und ergänzenden Korrekturen Kapitel 7.4, 7.5 und 8.2.1

***Herausgeber:***

***Niedersächsisches Landesgesundheitsamt***

***Roesebeckstr. 4 – 6***

***30449 Hannover***

Bearbeitung:

Michael Hoopmann,

Dr. Oliver Hehl,

Dr. Friederike Neisel (bis Mai 2003).

Projektdurchführung in Kooperation mit:

Prof. Dr. T. Werfel, Hautklinik der Medizinischen Hochschule Hannover, und  
den Gesundheitsämtern der Landkreise Cloppenburg, Emsland, Oldenburg und Vechta,  
namentlich Drs. Bittscheidt, Blömer, Götze, Köhler, Peiler, Peters und Stoßberg.

Berichtserstellung unter Mitarbeit von:

S. Heidrich

## Vorbemerkung zum Berichtsaufbau

Mit dem vorliegenden Projektendbericht als offizielles Ende des AABEL-Projektes, „Atemwegserkrankungen und Allergien bei Einschulungskindern in einer ländlichen Region“, werden die Ergebnisse der Hauptfragestellung, ob es einen Zusammenhang zwischen den Bioaerosolen aus den Ställen und den respiratorischen und/oder atopischen Erkrankungen bei Kindern gibt, zur Diskussion gestellt.

Neben der Ergebnispräsentation dient der Bericht vor allem aber der Dokumentation des statistischen Vorgehens; bei einer derartigen Fülle an verschiedenen Variablen - sowohl auf Seiten der möglicher Einflussgrößen wie auch der möglichen Zielgrößen - und gleichzeitig bei den wenigen über eine recht allgemeine Fragestellung hinausgehenden, exakt durchformulierten Forschungsfragen erscheint dies notwendig, um abschätzen zu können, wie viele „Zufallsfunde“ zu erwarten sind; d.h. „signifikante“ Ergebnisse, die allein aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Vergleiche zustande kommen.

*Kapitel 1* gibt einen Überblick über die Problemstellung, während *Kapitel 2* mit der Methodenbeschreibung zum einen das unveröffentlichte AABEL-Studienhandbuch zusammenfasst und zum anderen methodische Aspekte bei der Expositionsbestimmung und den Auswertungsroutinen beschreibt. Die *Kapitel 3 bis 6* haben an sich Vorbereitungscharakter für die im *Kapitel 7 und 8* beschriebenen logistischen Regressionsmodelle. Insofern könnten sie beim ersten Lesen übersprungen werden; aber gerade das *Kapitel 6* mit seinen bivariaten Analysen vermittelt einen guten Überblick über die Daten des Projektes. Die *Kapitel 4 und 5* sollen einen Eindruck geben über die vorgeschalteten Analysen zur Datenqualität, zur Informationsverdichtung und zur Relevanz der einzelnen Daten hinsichtlich der Zielsymptome, aber auch im Hinblick zur Assoziation mit der im Vordergrund stehenden Exposition gegenüber „Bioaerosolen aus benachbarten Stallungen“.

Die Ergebnisse des *Kapitels 7* sind induktiv zu verstehen, wobei auch hier die gesamte Anzahl der durchgeführten Vergleiche berücksichtigt werden muss, bevor ein „signifikantes Einzelergebnis“ heraus gehoben wird. *Kapitel 8* ist eher explorativ ausgelegt, um ergänzend weiteren möglichen Effekten nachzugehen; da ein derartiger explorativer Prozess an sich noch fortgesetzt werden könnte, kann dieses Kapitel keinen abschließenden Charakter haben.

Das *Kapitel 9* als Projektfazit greift näher die Hauptergebnisse des Projektes auf und diskutiert sie in einem weiteren Zusammenhang, während die dem eigentlichen Bericht vorangestellte *Zusammenfassung* die wesentlichen Merkmale und Ergebnisse des Projektes allgemeinverständlich zusammenfasst.

Der separate Anhangsband ist in vier Abschnitte unterteilt: Die *Datenübersicht (A)* umfasst die grafische Darstellung der schulspezifischen Rücklaufquoten der verteilten Fragebögen, die Datensatzbeschreibung (inklusive der Codierungsanweisungen bei der Dateneingabe) sowie die SAS-Programme zur Erzeugung der Arbeitsdateien. Die *Grundauszählung der Fragebögen (B)* sowie die *Bivariaten Analysen (C)* mit ihrem umfangreichen Tabellenmaterial beschreiben detailliert den Datensatz, während in den *Multivariaten Auswertungen (D)* die Effektschätzungen, Konfidenzintervalle und p-Werte der einzelnen Regressoren der logistischen Regressionsmodelle aufgelistet sind.

## Zusammenfassung

Während arbeitsmedizinisch bekannt ist, dass die in Intensivtierstallungen auftretenden Bioaerosole, wie luftgetragene Keime, Pilze, Stäube oder Endotoxine, zu Atemwegs- und allergischen Erkrankungen bei den Arbeitern führen können, ist trotz anhaltender Diskussionen wenig über gesundheitliche Auswirkungen auf die Nachbarschaft bekannt. Im AABEL-Projekt ist untersucht worden, ob in der Nachbarschaft von Tierställen bei Kindern vermehrt Atemwegserkrankungen oder Atopien auftreten.

In 2001 wurden in vier aneinander grenzenden Landkreisen des Regierungsbezirks Weser-Ems Eltern der Einschulungskinder zu Beschwerden und Erkrankungen der Atemwege, Allergien und/oder Neurodermitits Ihrer Kinder, aber auch zu ihrem Wohnumfeld sowie zu individuellen Risiken befragt. Die Befragung stützte sich im Wesentlichen auf international etablierte Fragebögen der ISAAC Studien. [ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood.] Ergänzend wurden die Kinder zusätzlich im Rahmen der Schuleingangsuntersuchung standardisiert auf sichtbare Zeichen eines Beugeekzems untersucht. Zusätzlich wurde im Landkreis Cloppenburg Kapillarblut der Kinder analysiert, um anhand des spezifischen IgE eine Aussage zur Sensibilisierung der Kinder gegenüber Inhalationsallergenen zu erhalten.

Die „Exposition“, d.h. die Aussetzung, gegenüber Bioaerosolen aus Ställen wurde individuell auf Basis von Ausbreitungsrechnungen bestimmt. Dabei werden jährliche Durchschnittswerte der Immissionen einzelner Bioaerosole (i.e. Endotoxin, Pilzkonzentration, Gesamtkeimkonzentration und Gesamtstaub) an der Wohnung des Kindes geschätzt.

Es liegen 7943 Fragebögen (> 85% Response) vor, sowie 5136 Haut- und 1552 SX1-Befunde. Die Häufigkeiten [„Prävalenzen“] der Symptome liegen im Bereich anderer Studien. Dabei zeigen sich deutliche herkunftsbezogene Unterschiede vor allem bei den Symptomanangaben. Bei praktisch allen erfragten Symptomen lassen sich geschlechtsspezifische Unterschiede ausmachen. Jungen haben häufiger respiratorische bzw. asthmabezogene Symptome, rhinitische Beschwerden sowie Allergien. Mädchen weisen nur bei den neurodermitischen Fragestellungen höhere Raten als die Jungen auf.

Die Studie zeigt insgesamt betrachtet eher geringe gesundheitliche Effekte im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber den Bioaerosolen aus Ställen, wobei auch die diversen Teilergebnisse zu fehlenden Zusammenhängen zwischen der Exposition und einer Vielzahl von Symptomen ihren wissenschaftlichen Stellenwert haben. Allerdings zeigen sich auch einige Tendenzaussagen, die statistisch als grenzwertig signifikant einzustufen sind: Bei familiär prädisponierten Kindern ist für asthmatische Symptome eine Prävalenzerhöhung mit steigender Exposition zu erkennen. Auf der anderen Seite kann ein negativer Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Ställen und der Wahrscheinlichkeit einer Sensibilisierung gegenüber Inhalationsallergenen aufgezeigt werden. Diese Tendenzen müssten allerdings noch weiter bestätigt werden und können allein auf Grundlage einer Querschnittsstudie wie dem AABEL-Projekt keinesfalls kausal interpretiert werden.

Mit dem Projekt sind einige Vorarbeiten für weiterführende Studien durchgeführt worden: zum einen, was den Grad der grundsätzlichen Exposition der Nachbarschaft gegenüber Bioaerosolen angeht und zum anderen, was Hypothesen zu einem möglichen Zusammenhang zwischen einer Exposition gegenüber Bioaerosolen und gesundheitlichen Auswirkungen angeht, die spezifisch aufgegriffen werden könnten. Zu beiden Punkten war bekanntlich im Vorfeld der Studie ein Informationsmangel zu beklagen, weswegen zunächst auch diese eher breit angelegte Querschnittsstudie durchgeführt worden ist.

## Gliederung

Vorbemerkung zum Berichtsaufbau.....	iii
Zusammenfassung.....	iv
Gliederung.....	v
1 Einleitung.....	1
1.1 Forschungshintergrund: Wirkung der Bioaerosole.....	1
1.2 Zielerkrankungen und -symptome.....	2
1.2.1 IgE-Erhöhung, ärztlich festgestellte Allergie gegenüber Inhalationsallergenen..... und Heuschnupfen.....	2
1.2.2 Neurodermitis.....	2
1.2.3 Asthma.....	3
1.2.4 Husten.....	5
1.3 Risikofaktoren für respiratorische und atopische Erkrankungen.....	5
1.3.1 Atopie in der Familie.....	6
1.3.2 Stillen und Geschlecht des Kindes.....	7
1.3.3 Soziale Schicht.....	7
1.3.4 Kontakt mit anderen Kindern.....	7
1.3.5 Passivrauchen.....	8
1.3.6 Schimmel / Feuchte in der Wohnung.....	9
1.3.7 Bodenbelag im Schlafzimmer des Kindes.....	10
1.3.8 Verwendung von fossilen Brennstoffen im Innenraum.....	10
1.3.9 Streicheltierkontakt.....	10
1.3.10 Straßenverkehr.....	11
1.4 Expositionsabschätzung: Aufgabenstellung und Ziel.....	12
1.4.1 Festlegung des Expositionsbegriffs.....	12
1.4.2 Grundkonzept der Expositionsabschätzung.....	13
2 Methodik.....	14
2.1 Erfassung der Zielerkrankungen und Risikofaktoren.....	14
2.1.1 Befragung.....	14
2.1.2 Beugeekzem.....	14
2.1.3 Test auf spezifische Sensibilisierung (IgE; SX1-Test).....	15
2.2 Expositionsabschätzung: Datengrundlage und Methoden.....	15
2.2.1 Daten der Stallanlagen.....	15
2.2.2 Probandenadressen.....	16
2.2.3 Auswahl der Bioaerosole.....	16

---

2.2.4	Expositionsmodell	17
2.3	Statistische Modelle und Verfahren	21
2.3.1	logistische Regression	21
2.3.2	Spline-Approximation	22
2.3.3	Variablenselektion	23
2.3.4	Erste Hauptkomponente	24
3	Response / Datenaufbereitung	25
3.1	Response	25
3.1.1	Fragebogen insgesamt	25
3.1.2	Details schulbezogene Response	26
3.1.3	Einverständnis mit der Hautbefundung - Response Zusatzuntersuchungen	27
3.1.4	Teilnahme SX1-Test	28
3.2	Datenaufbereitung und Eingabe	29
3.2.1	Zwillingscodierung	29
3.2.2	Missingkorrekturen und echte Recodierungen	29
3.2.3	Ergänzungen der Fragebogendatei	30
3.3	Grundauszählung	30
3.4	Aufbereitung der Expositionseingangsdaten	31
3.4.1	Stalldaten	31
3.4.2	Probandenadressen	32
4	Datenqualität	34
4.1	Datenqualität Expositionsangaben	34
4.1.1	Übereinstimmung subjektiver und objektiver Stallangaben	34
4.1.2	Übereinstimmung der Entfernungsangaben	36
4.1.3	Analyse der objektiven Expositionsdaten – Korrelation und Dimensionalität	37
4.1.4	Variation des Einzugsgebietes bei der Berechnung der Exposition	40
4.1.5	Fazit der Analysen zu den Expositionsangaben	42
4.2	Validität der Dermatitisbefundung	42
4.2.1	Interne und externe Übereinstimmung unmittelbar nach der Schulung	42
4.2.2	Untersuchung eines Untersuchereffektes unter Feldbedingungen	43
4.3	Validität der Fragebogenangaben	46
4.3.1	Vollständigkeit	46
4.3.2	Overreporting	47
5	Prädiktorenanalyse	51
5.1	Kategorisierung zentraler Einflussgrößen	51
5.1.1	Passivrauchexposition	51

---

5.1.2	Elterliche Atopie: .....	53
5.2	Korrelation mit der Exposition .....	54
6	Bivariate Analysen .....	59
6.1	Diagnosen- und Beschwerdenübersicht .....	59
6.1.1	Einflussfaktor: Herkunft der Eltern .....	60
6.1.2	Geschlecht .....	61
6.1.3	Schulbildung .....	61
6.1.4	Subjektive Exposition .....	62
6.2	Bivariate Risikofaktorenanalyse .....	62
6.2.1	Atemwegsbeschwerden .....	63
6.2.2	Asthmatische Beschwerden .....	64
6.2.3	Rhinitis und Heuschnupfen .....	64
6.2.4	Neurodermitis-Indikatoren .....	65
6.2.5	Allergien .....	65
6.2.6	(Asthmatische) Atemwegsbeschwerden – ohne Kinder mit diagnostiziertem Asthma .....	66
6.2.7	Atopie-/Allergie-Indikatoren – ohne Kinder mit entsprechender Atopie .....	66
6.2.8	Überblick nach Risikofaktoren .....	66
6.3	Umweltbelastung - Umweltbesorgnis .....	67
6.4	Nennenswerte Exposition – dichotome Betrachtung .....	68
7	Multivariate Modelle .....	69
7.1	Festlegung der Analysestrategie .....	69
7.1.1	Auswahl der Confounder .....	69
7.1.2	Festlegung der Population .....	71
7.1.3	Auswahl der Zielsymptome .....	72
7.1.4	Festlegung der Expositionsmodellierung .....	73
7.2	Ergebnisse Basismodelle ohne Exposition .....	74
7.3	Ergebnisse der reinen Expositionsmodelle .....	76
7.4	Ergebnisse multivariate Basismodelle .....	80
7.5	Zusammenfassung induktive Modelle .....	83
8	Ergänzende explorative Analysen .....	86
8.1	IgE-Spiegel und Allergie gg. Inhalationsallergenen .....	86
8.1.1	Reanalysen basierend auf den Ausbreitungsrechnungen mit 2 km-Einzugradius .....	86
8.1.2	Alternative gröbere Expositionsannäherungen: Ausbreitungsrechnungen mit 0,5km – Einzugsradius, Stalltierkontakt und Entfernungen .....	90
8.1.3	Fazit IgE .....	92

---

8.2	Asthmatische Symptome bei Kindern atopischer Eltern.....	92
8.2.1	Ergänzende bivariate Analysen.....	92
8.2.2	Fazit: asthmatische Symptome bei Kindern atopischer Eltern.....	94
8.3	Originalparameter der Ausbreitungsrechnungen.....	94
8.4	Regionale Effekte .....	95
8.4.1	Landkreisebene.....	95
8.4.2	Gemeindeebene .....	95
8.5	Ausblick.....	97
9	Fazit.....	99
10	Literatur.....	102



# 1 Einleitung

Während arbeitsmedizinisch bekannt ist, dass die in Intensivtierstallungen auftretenden Bioaerosole zu Atemwegs- und allergischen Erkrankungen bei den Arbeitern führen können, liegen zu fraglichen nachbarschaftlichen Wirkungen der aus Tierställen austretenden Bioaerosole bislang nur begrenzte wissenschaftliche Ergebnisse vor. Im AABEL-Projekt ist untersucht worden, ob in der Nachbarschaft von Tierställen Kinder vermehrt an Atemwegserkrankungen und –symptomen, Allergien und/oder Neurodermitis betroffen sind.

## 1.1 Forschungshintergrund: Wirkung der Bioaerosole

Erste epidemiologische Hinweise auf eine „Nachbarschaftsgefährdung“ ergeben sich aus einer Teilerhebung des MORBUS-Projektes im Raum Oldenburg (Schlaud, 1998<sup>1</sup>), die 1991/92 auf der Basis von Angaben aus allgemein- und kinderärztlichen Melde-Praxen die Häufigkeit von Kontakten wegen Asthma bronchiale bei Kindern bis zum Alter von acht Jahren erfasste. In einem Gebiet mit hoher Tierstaldichte wurde eine vergleichsweise höhere Arztkontaktrate ermittelt. Allerdings können diese Ergebnisse aufgrund methodischer Einschränkungen nicht kausal, sondern bestenfalls hypothesengenerierend bewertet werden.

Arbeitsmedizinisch belegt sind adverse gesundheitliche Effekte von Stallstäuben in hohen Konzentrationen bei beruflich exponierten Tierhaltern: Nutztierstaub, vorratsmilbenhaltiger Staub und schimmelpilzhaltiger Staub sind als sensibilisierende Stoffe gemäß Gefahrstoffverordnung eingestuft. Der regelmäßige berufliche Umgang mit diesen Stäuben kann eine spezifische Überempfindlichkeit am Atemtrakt hervorrufen. Bei Stallarbeitern wie auch bei Landwirten zeigen sich Allergien gegen Stallstaubbestandteile. Neben Allergien und spezifischen damit in Verbindung stehenden Berufserkrankungen fanden sich für die Arbeitsplatzexposition „Tierhaltung“ verschiedene Erkrankungen der Atemwege, Lungenfunktionsveränderungen oder asthmatische Beschwerden (Nowak, 1998; Donham, 1999; Iversen, 1999; Douwes, 2003b; Radon, 2003).

Auf der anderen Seite weisen Kinder, die auf Bauernhöfen aufwuchsen, nach mehreren neueren Studien deutlich weniger allergische Sensibilisierungen und Heuschnupfen auf als ihre „nicht-bäuerlichen“ Altersgenossen (Braun-Fahrländer, 1999 u. 2002; von Ehrenstein, 2000; Ernst, 2000; Kilpeläinen, 2000; Riedler, 2000). Dies gilt nicht im gleichen Maße für Asthma. Allerdings bedarf auch hier eine Übertragung dieser Ergebnisse, die auf Beobachtungen in eher traditionellen bäuerlichen Strukturen basieren, auf die Situation einer Region mit Intensivtierhaltung einer Überprüfung.

Es wird in diesem Zusammenhang diskutiert, dass ein früher kindlicher Kontakt mit Nutztieren, beziehungsweise mit mikrobiellen Substanzen - insbesondere Endotoxinen -, die mit diesem Tierkontakt einhergehen, gegen die Ausbildung bestimmter Allergien schützen könnte (Gereda, 2000, von Mutius, 2000). Lewis, 2000, wies darauf hin, dass es aber eine Reihe möglicherweise entscheidender Faktoren gerade im Lebensstil (insbesondere der Ernährung) gäbe, die die Unterschiede erklären könnten. Bislang sind derartige Faktoren jedoch nicht identifiziert beziehungsweise unzureichend in die bisherigen Erklärungsmodelle eingebaut, so dass die Endotoxintese nach wie vor Bestand hat.

Insgesamt können die vorliegenden Erkenntnisse zu gesundheitlichen Wirkungen von Stallstäuben im Hochdosisbereich auf die Risikoabschätzung für vergleichsweise niedrig-exponierte, aber möglicherweise empfindlichere Anwohner nicht direkt übertragen werden.

---

<sup>1</sup> Die Literatur wird in diesem Bericht nur nach dem Namen des Erstautors und der Jahresangabe zitiert.

## 1.2 Zielerkrankungen und -symptome

Die Zielerkrankungen - Atemwegserkrankungen mit infektiöser und irritativer Komponente, Atemwegserkrankungen mit allergischer Komponente sowie Neurodermitis – sind aktuell („letzte 12 Monate“) auf Symptomebene sowie als „jemals vom Arzt gestellte Diagnose“ erfasst worden (vgl. Kap. 2.2).

Die Begriffe „Allergie“ und „Atopie“ werden häufig vage und ungenau definiert, als Atopie wird aber in der Regel der Nachweis spezifischer IgE-Antikörper verstanden (vgl. Pearce, 1999). Als atopische Erkrankungen sollen im Folgenden Erkrankungen bezeichnet werden, die mit einer Atopie, also mit der Produktion spezifischer IgE-Antikörper, einhergehen, nämlich die atopische Dermatitis beziehungsweise das atopische Ekzem, der Heuschnupfen und das Asthma [bronchiale] (vgl. v. Mutius, 1998; s. aber auch die folgenden einschränkenden Ausführungen zu Asthma). Es gibt allerdings keine allgemein anerkannten Definitionen von Asthma für epidemiologische Zwecke; insbesondere ist bei einem Vergleich verschiedener Studien darauf zu achten, dass die einer Asthmaannäherung zu Grunde liegenden erfragten Symptome vergleichbar sind.

### 1.2.1 IgE-Erhöhung, ärztlich festgestellte Allergie gegenüber Inhalationsallergenen und Heuschnupfen

Der SX1-Test, auch bekannt als Phadiatop-Test, weist im Blutserum spezifische IgE-Antikörper gegen acht häufige Inhalationsallergene nach (vgl. dazu Kapitel 2.1.3). Für diesen objektiven Sensibilisierungs-Marker<sup>2</sup> gegenüber Inhalationsallergenen ist als Grenzwert 35 kU/l gewählt worden, i.e. Kinder mit einem Spiegel  $\geq 35$  kU/l im Blut gelten als sensibilisiert.

Neben dieser Festlegung des Sensibilisierungs-Befundes „erhöht / nicht erhöht“ kann wie in dieser Studie der bestimmte stetige IgE-Wert selbst als Zielgröße ergänzend betrachtet werden.

Als ärztlich diagnostizierte Allergie gegenüber Inhalationsallergenen wurde gewertet, sobald Angaben zu einer von einem Arzt diagnostizierten

- Hausstaub- / Milben-Allergie,
- Gräser- / Pollenallergie,
- Schimmelpilzallergie oder
- (Haus-) Tierallergie

gemacht wurden.

Auf der Symptomebene des Fragebogens wird die Angabe, ob das Kind in den letzten 12 Monaten neben Niesanfällen beziehungsweise einer laufenden, verstopften oder juckenden Nase auch juckende oder tränende Augen hatte, als Indikator für eine aktuelle Heuschnupfen-Symptomatik angesehen.

### 1.2.2 Neurodermitis

Bei Kindern, für die eine entsprechende Einverständniserklärung der Eltern vorgelegen hat, ist eine standardisierte körperliche Untersuchung auf Dermatitis der Gelenkbeugen durchgeführt worden. Nach britischen Studien ist dies ein valides und weitgehend

---

<sup>2</sup> Nach der Definition, dass eine Atopie bei einem erhöhten spezifischen IgE-Antikörperspiegel besteht, ist diese Sensibilisierung gegenüber Inhalationsallergenen als Atopie aufzufassen.

untersucherunabhängiges Instrument, das die Spezifität der Falldefinitionen für atopische Dermatitis erhöht (Williams 1994, 1996). Im Rahmen der ISAAC-Studie wurde dieses Instrument auch in Deutschland an über 8000 Schulanfängern erfolgreich eingesetzt (Weiland 1999). In Verbindung mit bestimmten im Fragebogen erhobenen Kriterien ergibt es eine reproduzierbare Falldefinition des atopischen Ekzems.

Neurodermitis nach Williams ist wie folgt definiert:

Juckende Hautveränderungen im letzten Jahr (Frage 37 im AABEL-Fragebogen) und drei oder mehr der folgenden Kriterien :

- Alter beim erstmaligen Auftreten der Hautveränderungen unter zwei Jahre (Frage 38),
- Auftreten der Hautveränderungen in Hautfaltenregionen (Frage 39),
- anamnestisch trockene Haut (Frage 40),
- anamnestisch Heuschnupfen oder Asthma (Frage 36 und/oder Frage 30),
- sichtbares Beugeneckzem in der ärztlichen Untersuchung.

Die standardisierte Untersuchung auf Dermatitis der Gelenkbeugen wurde zum einen als ein Kriterium der Falldefinition (s.o.) herangezogen sowie zum anderen dazu verwendet, ein mögliches Overreporting bei den befragten Eltern zu plausibilisieren (vgl. Kap. 4.3.2).

### 1.2.3 Asthma

Die Fragebogenangaben zur Asthma-Symptomatik erlauben allenfalls mittelbare Rückschlüsse auf klinische Asthma-Diagnosen. Zudem unterliegt das Antwortverhalten der Eltern auch Verzerrungen beispielsweise aufgrund eines unvollständigen Erinnerungsvermögens („recall bias“) oder unterschiedlicher Wahrnehmungsschwellen. Zur Objektivierung der Symptomanangaben werden daher häufig aktuelle körperliche Zusatzuntersuchungen zur bronchialen Hyperresponsibilität eingesetzt; allerdings ist es fraglich, ob diese „objektiven“ Messungen eher valide als die Symptomanangaben sind. Tatsächlich weisen die Fragen zur Asthma-Symptomatik für sich allein genommen einen höheren Youden-Index, der die Sensitivität und Spezifität von den Indikatoren für die dahinterstehende Zielerkrankung auf ein Maß zusammenfasst, auf, als Untersuchungen zur bronchialen Hyperresponsibilität allein oder selbst in Kombination zu symptombezogenen Fragen (vgl. Pekkanen, 1999).

Neben den erfragten Originalitems wurde im Projekt eine zentrale Variable zur aktuellen Asthmasymptomatik analog zu ISAAC (vgl. Duhme, 1998) betrachtet, die aus mehreren Items zum Giemen - abgefragt als pfeifende oder keuchende (fiepende) Atemgeräusche - wie folgt gebildet wurde:

1.) Giemen in den letzten 12 Monaten

und

2.) mindestens ein Anfall letzte 12 Monate  
oder Schlafproblem wegen Giemen  
oder sprachbehinderndes Giemen.

Als jemals gestellte Asthma-Diagnose wird analog zu ISAAC neben einer ein- oder mehrmaligen Diagnose „Asthma“ auch eine mehrmalige Diagnosenstellung als „Asthmatische, spastische oder obstruktive Bronchitis“ gewertet. Tritt zusätzlich zur Asthma-Diagnose in den letzten 12 Monaten Giemen auf, wird zudem von einem aktuellen Asthmafall

gesprächen. Da diese Festlegung aber auf einer nicht einheitlich festgelegten Asthmadiagnose seitens der niedergelassenen Ärzte basiert und damit versorgungsbedingte Effekte in der Prävalenz der derart eingegrenzten Asthmafälle nicht auszuschließen sind, basieren die meisten Asthma-Auswertungen im AABEL-Projekt allein auf der Symptomebene.

Die Vorstellung von Asthma als einer atopischen Erkrankungsform erklärt dabei nur einen Teil der Asthma-Fälle, so dass auch nach anderen Erklärungsansätzen für das Zustandekommen von Asthma geforscht werden muss. Anstelle von Asthma als atopischer Erkrankungsform zu sprechen, erscheint es angebrachter, eine Atopie (erhöhter spezifischer IgE-Spiegel) als zwar dominanten, aber weder notwendigen, noch hinreichenden Faktor für „Asthma“ anzusehen. (Vgl. dazu beispielsweise auch: Rönmark, 1999, bei dem die kindliche Atopie selbst als Risikofaktor für Asthma herangezogen wurde.)

Pearce, 1999, hält den Anteil von Asthmafällen atopischen Ursprungs für überschätzt und folgert, dass auch andere ätiologische Mechanismen und Risikofaktoren für Asthma nicht vernachlässigt werden dürfen. Nach seiner Metaanalyse verschiedener populationsbezogener epidemiologischen Studien dürften, abhängig von der genauen Definition und Abgrenzung, weniger als die Hälfte aller Asthma-Fälle bei Kindern einen atopischen Hintergrund haben. Darüber hinaus finden sich demnach bei vielen Studien nur schwache und inkonsistente Assoziationen zwischen der Prävalenz von Asthma und Atopie (instrumentalisiert als positiver Prick-Test gegenüber einem weiten Bereich von Allergenen).

Viele Fälle asthmatischer Erkrankungen bei Landwirten sind nicht IgE-vermittelt, d.h. es liegt keine Atopie vor. Entsprechende arbeitsplatzbedingte Asthmafälle hängen häufig vielmehr mit einer chronischen Exposition gegenüber irritativ wirkenden Luftverunreinigungen zusammen (vgl. Radon, 2003), die ein vorbestehendes Asthma verschlimmern kann. Unabhängig von der verwendeten Bezeichnung scheint der Versuch der Differenzierung dieser beiden „Asthmaerkrankungsformen“ für die Projektfragestellung nahe liegend zu sein.

Im Projekt wurde daher versucht, „atopisches“ und „nicht-atopisches“ Asthma durch unterschiedliche Fall-Festlegungen zu differenzieren. Zum einen wurden auf der – im allgemeinen für die Auswertungen fast ausschließlich herangezogenen – Symptomebene die Kinder mit der oben angegebenen Asthma-Symptomatik danach aufgeteilt, ob zusätzlich die verwendete Neurodermitis- oder Heuschnupfensymptomatik vorlag. Da hierbei kein aktueller oder von einem Arzt jemals durchgeführter spezifischer IgE-Nachweis zu Grunde liegt, ist diese Unterteilung nur annähernd zu verstehen.

- ◆ Festlegung 1 atopisches / nicht-atopisches Asthma (Symptomebene, vollständige Aufteilung): Ein atopisches Asthma wird dann angenommen, wenn gleichzeitig zur Asthmasymptomatik Heuschnupfen- oder Neurodermitis-spezifische Symptome vorliegen. Andernfalls werden die asthmatischen Symptome als nicht-atopisch umschrieben.

Für spätere multivariate Modelle wurde neben dieser nur näherungsweise Einengung, die auf eine ehemalige ärztliche Diagnosestellung verzichtet, daher versucht, die Falldefinitionen weiter einzuengen. Das führt allerdings auch dazu, dass einige Fälle nicht mehr klar zuzuordnen sind, so dass für die entsprechenden Analysen auf eingegengte Populationen („Fälle“ versus „Nicht-Fälle“) zurückgegriffen wird (vgl. Kapitel 7.1.3 und 7.2).

- ◆ Festlegung 2 atopisches / nicht-atopisches Asthma (unter Berücksichtigung jemals gestellter ärztlicher Diagnosen; keine vollständige Aufteilung): Ein atopisches Asthma wird dann angenommen, wenn ein aktuelles Asthma gemäß ISAAC (s.o.) besteht oder gleichzeitig zur Asthmasymptomatik ein positiver IgE-Befund, eine jemals ärztlicherseits gestellte Heuschnupfen- oder Neurodermitis-Diagnose vorliegt. Ein nicht-atopisches Asthma wird hingegen bei vorliegender Asthmasymptomatik angenommen, bei dem diese

Bedingungen nicht zutreffen und überdies nicht die zentralen Neurodermitis- oder Heuschnupfensymptome vorliegen. Als Kontrollgruppen werden sowohl für die atopische wie für die nicht-atopische Asthmafestlegung alle Kinder ohne Asthmasymptomatik, ohne aktuelles Asthma und ohne bekannte sonstige atopische Erkrankung herangezogen.

#### 1.2.4 Husten

Falls eine der Fragen:

- „Hustet Ihr Kind häufig beim Aufstehen oder sonst im Laufe des Tages, ohne erkältet zu sein?“
- „Hat Ihr Kind in den letzten 12 Monaten oft gleich nach dem Aufwachen gehustet?“
- „Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten Reizhusten?“
- „Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten nachts einen trockenen Husten, ohne dass es eine Erkältung mit Fieber oder Schnupfen hatte?“

positiv beantwortet wurde, ist die zusammenfassende Variable „Husten“ [vgl. Kapitel 7.1.3] auf „ja“ gesetzt worden, andernfalls auf „nein“.

Die Hustenfragen dienen dazu, die Asthmasymptomatik ergänzende respiratorische Symptome mitzuerfassen.

### 1.3 Risikofaktoren für respiratorische und atopische Erkrankungen

In den letzten Jahren ist es zu einem Anstieg der Prävalenz atopischer Erkrankungen vornehmlich in den westlichen industrialisierten Staaten gekommen. Eine Theorie, diesen Anstieg zumindest zum Teil zu erklären, beruht auf der Beobachtung, dass mit diesem Anstieg der Prävalenz atopischer Erkrankungen ein Rückgang der Prävalenz kindlicher Infektionen einhergeht. Die abgeleitete Theorie, die ursprünglich zunächst im Kontext von autoimmunen Erkrankungen - wie Type 1 Diabetes, Morbus Crohn oder multipler Sklerose – in den sechziger Jahren aufgestellt wurde, wurde von Strachan 1989 auch auf die atopischen Erkrankungen übertragen und wird seitdem als sogenannte Hygienehypothese diskutiert (vgl. Strachan, 2000). Umgangssprachlich beinhaltet sie, dass mit der Zunahme hygienischer Maßnahmen einerseits Infektionen zurückgingen, aber andererseits auch atopische Erkrankungen zunehmen, da der kindliche Kontakt mit Fremdstoffen in den ersten Lebensjahren eingeschränkt wird und das Immunsystem nicht mehr so stark gefördert wird.

Zur Erklärung der Hygienehypothese werden verschiedene Mechanismen diskutiert, von denen zwei laut Weiss, 2002, besondere Aufmerksamkeit verlangen: Der erste besagt, dass das Abfallen der Antigen-Stimulation, das mit der zurückgehenden Häufigkeit kindlicher Infektionen einhergeht, ein Absinken des Niveaus der regulativen Zytokine bewirkt. Nach dem zweiten Mechanismus sei die Stimulation des angeborenen Immunsystems durch Endotoxin für die Ontogenese eines normalen Immunsystems bedeutend (vgl. auch Braun-Fahrländer, 2002).

Im folgenden werden mögliche Risikofaktoren für atopische Erkrankungen und/oder für respiratorische Symptome kurz vorgestellt. Da Asthma sowohl als allergische wie auch als respiratorische Erkrankung aufgefasst werden kann (vgl. Kap. 1.2.3), wird bei der Behandlung der Faktoren nicht versucht, diese getrennt für die einzelnen Erkrankungsbilder aufzuführen.



### ***Risikofaktoren und Ihre Bedeutung in Querschnittsstudien***

Das kindliche Immunsystem entwickelt sich vornehmlich in den ersten Lebensjahren. In dieser Zeit können externe umweltbezogene Einflussgrößen, insbesondere auch „protektive“ Faktoren, die Sensibilisierung gegenüber spezifischen Allergenen und die Ausprägung atopischer Erkrankungen in einer Weise beeinflussen, die sich quantitativ und eventuell auch qualitativ von ihrer Wirkung in späteren Lebensphasen unterscheidet.

Allerdings können aktuell fortbestehende Risikofaktoren ein bestehendes Krankheitsbild verschlimmern oder aber eine allergische Reaktion auf eine frühkindlich bedingte Sensibilisierung erzeugen. Auch das sogenannte atopische Stufenmodell, nach dem ein (atopisches) Asthma erst nach einer vorangegangenen anderen atopischen Erkrankung, i.e. Neurodermitis und/oder Heuschnupfen, folgt, spricht für eine auch aktuelle Erfassung von möglichen Risikofaktoren.

Zudem ist eine retrospektive Erfassung – beispielsweise die Quantifizierung von kleinkindlichem Kontakt mit Katzen – ungleich ungenauer und schwerer als eine aktuelle. Das Erinnerungsvermögen kann auch davon abhängen, ob sich nachfolgend eine Erkrankung einstellt, die zu einem verstärkten Erinnern an mögliche zurück liegende Risikofaktoren führt („recall bias“).

Ohnehin ist eine Identifikation von Risikofaktoren für bereits bekannte Atopiker ungleich schwerer als bei „unbekannten Atopikern“, bei denen zwar entsprechende Symptome einer atopischen Erkrankung vorliegen, ohne dass bei ihnen allerdings jemals eine entsprechende ärztliche Diagnose gestellt wurde. Im Falle von bereits diagnostizierten atopischen Erkrankungen beim Kind führen Risikovermeidung der Eltern oder auch eine verstärkte Wahrnehmung von Symptomen teilweise sogar zu negativen Assoziationen zwischen der (querschnittlich erfassten) Prävalenz atopischer Erkrankungen sowie dem Vorkommen aktueller Risikofaktoren.

Im folgenden werden zunächst familiär bedingte Risikofaktoren gefolgt von Umwelteinflüssen (Innenraum / Außenbereich) kurz beschrieben. Innenraumallergene, luftgetragene Schadstoffe in der Außenluft und Passivrauchen gelten dabei als Umwelteinflüsse, die insbesondere in der frühen Kindheit die Entstehung asthmatischer Erkrankungen beeinflussen.

#### **1.3.1 Atopie in der Familie**

Da Atopien als allergische Erkrankungen verstanden werden, die gehäuft in Familien auftreten, und eine familiäre Atopieneigung auch als anamnestisches Kriterium für eine Diagnosenstellung herangezogen wird, ist eine starke Verbindung von elterlichem Asthma, Heuschnupfen oder Neurodermitis mit der kindlichen Atopie praktisch definitionsgemäß gegeben. Bei dem Zusammenhang mit Asthma muss allerdings berücksichtigt werden, dass ein Teil der asthmatischen Kinder oder auch der Eltern eben keine atopischen Komponenten im Sinne eines erhöhten spezifischen IgE aufweist (vgl. Kapitel 1.2.3).

Es gibt Hinweise, dass es Unterschiede zwischen den Risiken bei einer väterlichen oder mütterlichen Atopie gibt, wobei das Risiko für eine atopische Erkrankung am höchsten ist, wenn beide Elternteile Atopiker sind.

Dies zeigt sich gerade auch beim Asthma. So ist nach Litonjua, 1998, das Risiko des kindlichen Asthmas dreifach erhöht, wenn eines der Elternteile asthmatisch ist, und sechsfach, wenn dies für beide zutrifft. In dieser Studie war auch das Risiko bei mütterlichem Asthma höher als beim väterlichen Asthma, wobei die relative Bedeutung des mütterlichen versus des

väterlichen Asthmas altersabhängig sein könnte und sich im Wechselspiel zu umweltbezogenen Risikofaktoren auswirken könnte.

Belanger, 2003, zeigt unterschiedliche Effekte von Innenraumallergenen auf das Zustandekommen asthmatischer Symptome bei Kindern in Abhängigkeit davon, ob die Mutter selbst Asthmatikerin ist. Insofern wäre die elterliche – speziell die mütterliche – Atopie als Effektmodifizierer anzusehen. Dies deckt sich mit Untersuchungen von Rönmark, 1999, bei dem die kindliche Atopie – als erhöhter spezifischer IgE-Spiegel – selbst als Risikofaktor für Asthma herangezogen wurde: gerade umweltbezogene Risikofaktoren wie Schimmel oder Passivrauchen zeigen unterschiedliche Effekte bei familiär prädisponierten beziehungsweise nicht-prädisponierten Kindern.

Geschwisterliche Atopien werden in der AABEL-Studie nicht als Einflussgröße berücksichtigt, da hier, falls der gleiche Umweltzusammenhang bei den Geschwisterkindern vorläge, eine Maskierung der Zusammenhänge ähnlich wie bei einem Overmatching auftreten könnte: Ein möglicher Umweltzusammenhang würde durch einen geschätzten Effekt des Einflusses der geschwisterlichen Atopie, die wiederum den gleichen Umwelteinflüssen unterläge, verdeckt.

### **1.3.2 Stillen und Geschlecht des Kindes**

Der Einfluss des Stillens auf die Herausbildung einer atopischen Erkrankung beziehungsweise deren Schweregrad wird kontrovers diskutiert.

Nach einigen Studien scheint es speziell auf Asthma bezogen einen ausgeprägten protektiven Einfluss des Stillens zu geben, während andererseits viele Studien keinen oder sogar einen adversen Effekt ausgemacht haben (vgl. Takemura, 2001). Es wird auch diskutiert, dass bei gestillten Kinder mit genetischer Prädisposition in den ersten Lebensjahren eine Verzögerung der Erkrankung an allergischen Symptomen eintritt (vgl. v. Mutius, 1998), wobei ein derartiger Effekt bei der untersuchten Altersgruppe für Untersuchungen an Einschulungskindern keine Bedeutung hätte.

Jungen haben ein erhöhtes Risiko für Asthma und atopische Erkrankungen (vgl. z. B. Sears, 1996).

### **1.3.3 Soziale Schicht**

Allergische Erkrankungen, insbesondere Neurodermitis, werden häufiger in sozial höher gestellten Schichten beobachtet (vgl. z.B. Werner, 2002). Das deutet auf den Einfluss von Risikofaktoren auf die Manifestation allergischer Erkrankungen hin, die mit dem Sozialstatus assoziiert sind. Die soziale Schicht kann als Indikator für mit der Lebensweise verbundenen Risikofaktoren – seien es Faktoren der Ernährung, der Wohnumgebung, der Familiengröße, der Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen - angesehen werden.

### **1.3.4 Kontakt mit anderen Kindern**

Im Rahmen der sogenannten „Hygiene-Hypothese“ (Strachan, 2000) ist auch ein protektiver Einfluss des Kontaktes mit anderen Kindern (insbesondere ältere Geschwister / Besuch einer Kinderkrippe) während der Entwicklung des Immunsystems für die Entstehung allergischer und atopischer Erkrankungen diskutiert worden. Eine vermehrte frühkindliche Exposition gegenüber bestimmten Infekten des oberen Atemtraktes soll demnach einer Manifestation atopischer Erkrankungen vorbeugen. Ein stärkerer protektiver Effekt von älteren gegenüber jüngeren Geschwisterkindern konnte gezeigt werden, was damit erklärt wird, dass zum

Zeitpunkt der Entwicklung des Immunsystems eben die älteren und nicht die jüngeren Geschwister die entsprechenden Infekte in die Familie „tragen können“.

Der protektive Einfluss der Familiengröße/Geschwisterzahl auf allergische Erkrankungen, insbesondere auf Heuschnupfen und auf Sensibilisierungen ist gut belegt, die Evidenz für einen Kinderkrippen-Effekt ist laut Strachan, 2000, schwächer. Das Teilen des Schlafzimmers sei ein zusätzlicher, unabhängiger Einflussfaktor. Strachan führt jedoch zwei britische Kohortenstudien an, in denen sich der Einfluss von älteren Geschwistern und hohem Sozialstatus auf die Heuschnupfen-Prävalenz zeigt, nicht aber auf die Asthma-Prävalenz. Dieses deutet er als Hinweis auf wesentliche nicht-allergische Komponenten, die – im Gegensatz zu Heuschnupfen - bei der Entstehung der „giemenden Erkrankung“ eine Rolle spielen.

Sowohl Ball, 2000, als auch Infante-Rivard, 2001, weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass Giemen in unterschiedlichen kindlichen Altersstufen mit unterschiedlichen Einflussfaktoren assoziiert ist: Im Vorschulalter ist Giemen z.T. vorübergehend und eher mit Infektionen assoziiert, im Schulalter nimmt der Anteil der persistierenden Erkrankungen zu, die eher mit Atopie assoziiert sind. Ausgehend davon, dass Kinderkontakt im ersten Lebensjahr besonders für atopische Erkrankungen protektiv wirkt, kann erklärt werden, dass der Besuch einer Kinderkrippe für Kinder im Vorschulalter ein Risikofaktor für Giemen ist, für Asthma im Schulalter dagegen nach beiden Arbeiten protektiv wirkt, sofern er bereits im ersten Lebensjahr erfolgte.

Sowohl Ball, 2000, im Rahmen einer Kohortenstudie als auch Infante-Rivard, 2001, im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie fanden ähnliche adjustierte Risikoreduktionen für Asthma beziehungsweise persistierendes Asthma durch Geschwisterkinder. Für die Kinderkrippe bewegen sich die adjustierten relativen Risikomaße im Bereich der Risikohalbierung, wobei der Effekt in beiden Studien nur grenzwertig signifikant ist.

### 1.3.5 Passivrauchen

Es gilt als gesichert, dass eine Passivrauchbelastung der Kinder – aktuell, in den ersten Lebensjahren oder in der Schwangerschaft - zu verschiedenen Atemwegsbeschwerden führt (vgl. California Environmental Protection Agency, 1997):

- Es gilt als bewiesen, dass Passivrauchen nicht nur zu zusätzlichen Asthmaepisoden und zu schwererer Symptomatik bei bereits an Asthma erkrankten Kindern führt, sondern auch zusätzliche neue Asthmafälle bewirkt.
- Darüber hinaus sind chronische respiratorische Symptome bei Kindern (auch Erkältungen, Giemen) mit elterlichem Rauchen assoziiert.
- Obwohl nicht alle Studien dahingehend konsistent sind, scheint es nahezu gesichert, dass die kindliche Exposition gegenüber Passivrauch auf Wachstum und Entwicklung der Lunge einwirkt.
- Einige Studien zeigen ein erhöhtes Atopie-Risiko, sofern die Mutter raucht. Allerdings sind die Ergebnisse hierzu nicht eindeutig, so dass nicht wie zuvor von Evidenz gesprochen werden kann.

Die Einflüsse des Passivrauchens sind auch in einer Reihe von Übersichtsartikeln von Cook und Strachan zusammengefasst (Cook, 1998 und 1999; Strachan, 1999).

Nach Cook, 1999, zeigt sich ein konsistentes Bild für respiratorische Symptome beim Kind mit einem bis zu eineinhalbfach höherem Risiko, sofern nur eines der Elternteile raucht.



Allerdings ist die Evidenz, was die positive Assoziation zwischen allergischer Sensibilisierung und elterlichem Rauchen anbelangt, alles andere als gesichert.

Gilliland, 2003, zeigt in einer neuen Kohortenstudie, dass Schulkinder (Viertklässler) – ohne diagnostiziertem Asthma – ein relatives Risiko von 1,75 (KI: [1,33; 2,30]) haben, aufgrund von Atemwegserkrankungen in der Schule zu fehlen, sofern sie aus einem Haushalt mit mindestens zwei Rauchern stammen, gegenüber Kindern aus Nichtraucherhaushalten. Bei asthmatischen Kindern ist dieses relative Risiko noch stärker erhöht: es beträgt gegenüber Kindern aus Nichtraucherhaushalten bei einem Raucher im Haushalt 2,35, und bei mindestens zwei sogar 4,45.

Ein Einfluss des Rauchens auf das Entstehen von „nicht-atopischem“ Asthma sowie auf den Schweregrad bei bestehendem Asthma (vgl. Cook, 1999) kann demnach angenommen werden.

Der Zeitpunkt des elterlichen Rauchens, der den größten Einfluss auf das Entstehen von Asthma ausübt, ist dabei nicht eindeutig geklärt. So zeigt Sears, 1996, einen Einfluss des mütterlichen Rauchens während der letzten drei Schwangerschaftsmonate, während Kilpeläinen, 2000 für den Rauchindikator „Passivrauchen während der ersten zwei Lebensjahre“ einen deutlichen Zusammenhang aufzeigen konnte. Allerdings ist, wie Cook 1999, schon zu Recht ausführte, das mütterliche Rauchen während der Schwangerschaft stark mit dem postnatalen Rauchen assoziiert, so dass sich zusätzlich verstärkende Effekte durch Rauchen in der Schwangerschaft schwer detektieren lassen. Es ist auch kaum als Indiz für einen stärkeren Einfluss des Rauchens während der Schwangerschaft zu werten, dass einige Studien zeigen konnten, dass eine jemals gestellte ärztliche Asthma-Diagnose bei Kindern stärker mit dem Rauchen in der Schwangerschaft als mit dem aktuellen Rauchen assoziiert ist: zum einen könnte die ärztliche Diagnosenstellung zeitlich dichter an der Schwangerschaft denn an der aktuellen Befragung liegen und zum zweiten könnte sich vor allem das elterliche Rauchverhalten aufgrund der Diagnose<sup>3</sup> geändert haben (Stichwort: Risikovermeidung).

Selbst wenn ein länger zurückliegendes Rauchen der Eltern für das Entstehen von Krankheiten bei den Kindern entscheidender wäre als die (assoziierte) aktuelle Passivrauchexposition, muss dies in Querschnittstudien nicht notwendigerweise aufgedeckt werden. Da das aktuelle Rauchverhalten genauer zu erfassen ist, könnte dennoch bei dem aktuellen Rauchverhalten ein stärkerer Zusammenhang mit den Zielsymptomen aufgezeigt werden.

Ein grundsätzliches Problem, sofern sich die Passivrauchexposition nicht objektivieren lässt, besteht auch darin, dass rauchende Eltern bei respiratorischen Symptomen ihrer Kinder zum Underreporting neigen, indem sie die Symptome ihrer Kinder nicht angeben, was zu einer Unterschätzung von Odds Ratios und relativen Risiken führt (Cook, 1999).

### 1.3.6 Schimmel / Feuchte in der Wohnung

In vielen Studien konnte eine konsistente Assoziation zwischen Feuchte beziehungsweise Schimmel in Wohnräumen und respiratorischen Symptomen und Asthma gezeigt werden (vgl. Douwes, 2003a).

In einer longitudinalen Studie zur Asthmainzidenz von Smedje, 2001, ist bei Schulkindern für nicht atopische Kinder ein signifikant erhöhtes Odds-Ratio unter erhöhter Schimmel-Belastung in Klassenräumen ermittelt worden.

---

<sup>3</sup> Insofern ist es auch für bestimmte Fragestellungen sinnvoll, für aktuelle respiratorische Symptome und deren Zusammenhang zu möglichen Risikofaktoren die Diagnosenkenntnis selbst evtl. sogar als Effektivitätsmodifizierer zu betrachten.

Eine neuere Studie von Belanger, 2003, zeigt einen Zusammenhang zwischen berichtetem Schimmel in der Wohnung und asthmatischen beziehungsweise respiratorischen Symptomen bei den Kindern: demnach ist Schimmel bei Kindern, die eine asthmakranke Mutter haben, mit Giemen (OR<sup>4</sup>: 2,5, KI: [1,4; 4,6]) und mit dauerhaften Erkältungen (OR: 1,9; KI: [1,2; 3,4]) assoziiert. Bei Kindern ohne asthmakranke Mutter konnte nur ein Zusammenhang zu dauerhaften Erkältungen (OR: 1,5; KI: [1,0; 2,3]) gefunden werden. Die Ergebnisse der erfragten Schimmelexposition werden in der Studie durch Messungen in den Wohnräumen gestützt, wobei auch Dosis-Wirkungs-Beziehungen gefunden werden.

Diese Ergebnisse stimmen mit weiterer Literatur zu diesem Thema überein, wonach sowohl für Giemen wie auch für permanente Erkältungen ein signifikanter Zusammenhang mit Schimmel gefunden wird. Allerdings basieren die meisten Ergebnisse auf Befragungen, wo Verzerrungen sowohl auf Symptomebene wie auch zum Schimmel in der Wohnung nicht auszuschließen sind. Die im AABEL-Projekt verwendeten Fragen zu Feuchte und Schimmel sind allerdings als grundsätzlich valide anzusehen, wie in der INTERREG-Studie anhand von Hausbegehungen gezeigt worden ist (vgl. Mommers, 2000).

### 1.3.7 Bodenbelag im Schlafzimmer des Kindes

Da Teppiche Biotope für allergieauslösende Milben darstellen und sich andere luftgetragene Allergene in Teppichen konzentrieren können, gelten Teppiche und Teppichböden als Medium für Auslöser atopischer Symptome.

Vor allem in Querschnittstudien zeigt sich hingegen ein Zusammenhang zwischen Allergien und glatten Böden; - dieser Zusammenhang könnte daher resultieren, dass die entsprechenden Allergene vor allem bei seltenem Wischen des Bodens freier als bei einem mit Teppich belegten Boden herumwirbeln. Da die Risiken von Teppichen allerdings bekannt sind, könnte dieser Effekt auch eine Folge der Risikovermeidung sein: Aufgrund der Vermeidung von Risiken für gefährdete Kinder ist *empirisch* eher ein glatter Boden (als Folge der Risikovermeidung) mit Asthmaanfällen assoziiert (vgl. z.B. Mommers, 2000).

### 1.3.8 Verwendung von fossilen Brennstoffen im Innenraum

Die mit einer Rückstandsbelastung einhergehenden Risiken der Verbrennung fossiler Brennstoffe (z. B. erfragt über „Einzelraumheizung mit Öl“ sowie „Gebrauch eines Gasherdes ohne Abzug“, „Gasboiler zur Warmwasserbereitung ohne Abzug“<sup>5</sup> u. ä.) gelten – insbesondere für Stickoxidbelastungen aus der Gasverbrennung - als gesichert (vgl. Krämer, 1999).

Da im AABEL-Projekt eine Einzelraumheizung mit einer städtischen Wohnung gekoppelt sein dürfte, sind einige dieser Indikatorvariablen zur Heizung beziehungsweise Gasverwendung auch als reine Stadt-Land-Indikatoren anzusehen.

### 1.3.9 Streichelkontakt

Da die Katzenhaltung in den ersten Lebensjahren für das Auftreten einer Katzenhaarallergie entscheidend ist (vgl. z.B. Krämer, 1999) und Katzenallergiker nach dem Auftreten von Symptomen häufig ihre Katze abschaffen, kann es auch hier zu den bereits beschriebenen inversen Effekten aufgrund der Risikovermeidung kommen: aktueller Katzenkontakt ist mit

---

<sup>4</sup> Im weiteren Berichtsverlauf werden folgende Abkürzungen verwendet: „OR“ für Odds Ratio sowie „KI“ für (95%-) Konfidenzintervall.

<sup>5</sup> Für Deutschland nicht relevant, da Gasboiler ohne Abzug praktisch nicht vorkommen.

einer geringeren aktuellen Häufigkeit einer atopischen Erkrankung gekoppelt. Bei Fragen nach früheren Haustierkontakten spielen wiederum ungenauere Angaben und Antwortverzerrungen in die Ergebnisse mit hinein.

Studien zum Zusammenhang zwischen Streicheltierkontakt und der Häufigkeit oder dem Schweregrad von Asthma haben vielleicht auch deshalb zum Teil scheinbar widersprüchliche Ergebnisse geliefert, sodass die Diskussion um einen Einfluss nach wie vor kontrovers ist (vgl. z.B. Jaakola, 2002).

Es erscheint möglich, dass Haustiere sogar das Risiko speziell für Asthma senken: Nach Platts-Mills, 2001, ist zwar einerseits eine Sensibilisierung gegenüber Staub- und Katzenallergenen ein deutlicher Risikofaktor für Asthma, andererseits scheint ein starker Katzenkontakt eher mit einer geringeren Sensibilisierung gegenüber Katzenallergenen assoziiert zu sein.

In einer Befragung von über 3000 Jugendlichen in Frankreich konnte Prodanovic, 2002 keinen Zusammenhang mit dem aktuellen Haustierkontakt (Hund, Katze, Vogel, sonstiges Haustier) und der Prävalenz von Asthma oder Rhinitis sowie dem Schweregrad beim Asthma, feststellen. Allerdings wurde bei dieser Befragung einzig der aktuelle Haustierstatus ausgewertet.

Speziellere Fragen betreffen auch den Zeitpunkt der kindlichen Entwicklung, zu dem ein Streicheltierkontakt einen Einfluss hat, oder die Frage nach einem unterschiedlichen Einfluss der Tierart (Katze, Hund oder sonstiges Streicheltier). Zum Teil wird die Frage des Einflusses von Streicheltieren auch über die Endotoxin-Debatte als möglichen Mechanismus für einen protektiven Effekt geführt (vgl. Gehring, 2003a).

Wie schon erwähnt, konnte eine Reihe epidemiologischer Studien eine geringere Prävalenz für atopische Erkrankungen bei Bauernkindern beobachten. In einer neueren Querschnittstudie (Braun-Fahländer, 2002) mit 812 Schulkindern zwischen 6 und 13 Jahren aus drei alpenländischen Regionen wurde der Endotoxingehalt im Staub und Matratzen bestimmt und es konnte ein Zusammenhang zwischen höherem Endotoxingehalt im Staube und geringerer Häufigkeit atopischer Erkrankungen aufgezeigt werden.

### **1.3.10 Straßenverkehr**

Es ist noch wenig über das Ausmaß mögliche Effekte des Straßenverkehrs – bedingt durch Ruß- oder Dieselrußexposition oder anderer luftgetragener Schadstoffe – auf atopische Erkrankungsformen bei Kindern bekannt (vgl. von Mutius, 1998).

Duhme, 1998, berichtet von wiederholt positiven Assoziationen in den deutschen ISAAC-Studien zwischen den Angaben der Eltern zum Verkehrsaufkommen und den dokumentierten Asthma- und Heuschnupfensymptomen; - allerdings muss dies keinen kausalen Hintergrund haben, sondern könnte auch die gesteigerte Besorgnis der Eltern über mögliche adverse gesundheitliche Effekte des Straßenverkehrs widerspiegeln. Kramer 2000 fand jedoch bei Messungen an 317 neunjährigen Kindern, die an verkehrsreichen Straßen wohnten, eine Assoziation zwischen Sensibilisierungen (Prick-Test und spezifische IgE- im Serum) und den gemessenen NO<sub>2</sub>-Konzentrationen in der Außenluft vor dem Wohnhaus, die gut mit der Verkehrsexposition insgesamt korrelierte, nicht jedoch mit der über Passivsammler bestimmten persönlichen NO<sub>2</sub>-Exposition. Auch Nicolai 2003 berichtet bei einer repräsentativen Stichprobe von 7509 Schulkindern über eine Assoziation von hohem Straßenverkehrsaufkommen mit Asthma, Husten und Giemen, bei zusätzlich durch Passivrauchen exponierten Kindern auch mit allergischen Sensibilisierungen (Prick-Test und spezifische IgE- im Serum). Weitere Erkenntnisse sind von der noch laufenden

internationalen TRACPA-Studie zu erwarten, die den Einfluss von verkehrsbedingten Luftschadstoffen auf kindliches Asthma untersucht (Gehring 2002b).

## 1.4 Expositionsabschätzung: Aufgabenstellung und Ziel

Im AABEL-Projekt wird untersucht, ob es einen Zusammenhang gibt zwischen den Bioaerosolen, die aus Stallanlagen emittiert werden und den Zielerkrankungen beziehungsweise –symptomen bei Kindern aus der Nachbarschaft dieser Stallanlagen. Hierzu ist es erforderlich, für alle in die Studie einbezogenen Kinder die Exposition (d.h. das Ausgesetztsein) gegenüber den Bioaerosolen abzuschätzen.

Als Ansatz für die individuelle Expositionsabschätzung kommen aufgrund der großen Zahl der in die Studie einbezogenen Kinder Messungen an der Wohnung nicht in Betracht. Neben den erheblichen Anforderungen an die finanziellen und logistischen Ressourcen hätten Messungen zudem den Nachteil, dass sie nicht die typische Immissionsituation vor Ort abbilden, sondern lediglich die aktuelle Situation zum Zeitpunkt der Messung wiederspiegeln würden. Diese wären dann geprägt von den (zufällig) zum Messzeitpunkt herrschenden meteorologischen Bedingungen (z.B. Windrichtung), der Jahreszeit und den Betriebszuständen der Stallanlagen (z.B. Fütterung) und wären somit kaum repräsentativ für die typischen Immissionsverhältnisse.

Alternativ wurde daher die Expositionsabschätzung – entsprechend der im Projektantrag vorgeschlagenen Vorgehensweise – auf der Basis eines Modells durchgeführt. Bei der Konzeption eines entsprechenden Modells (Kapitel 2.2.4) wird der erreichbare Detaillierungsgrad im Wesentlichen durch den Umfang der für *alle* Probanden und Stallanlagen gleichermaßen verfügbaren Eingangsvariablen beschränkt.

Parallel zum AABEL-Projekt wurde im Rahmen des übergeordneten Untersuchungsprogramms „Gesundheitliche Bewertung von Bioaerosolen aus der Intensivtierhaltung“ von der Ludwig-Maximilian-Universität in München das Projekt „Querschnittsstudie zu Allergiestatus und Atemfunktion von unterschiedlich belasteten Erwachsenen“ (NiLS) übernommen. Für die in dieser Studie untersuchten Probanden sollte ebenfalls eine Expositionsabschätzung durchgeführt werden. Da die NiLS-Probanden ihren Wohnort vollständig innerhalb der AABEL-Untersuchungsregion haben und als probandenspezifische Variable lediglich die Wohnadresse bzw. deren Geokoordinate in das Expositionsmodell eingeht, waren die Voraussetzungen für die Anwendung des gleichen Expositionsmodells sowohl für das AABEL- als auch das NiLS-Projekt gegeben. Die Expositionsabschätzung für die beiden Projekte wurde daher ausgegliedert und im Rahmen eines Querschnittsprojekts im Auftrag des ehemaligen Niedersächsischen Ministeriums für Frauen, Arbeit und Soziales durchgeführt. Für dieses Querschnittprojekt wird ein eigenständiger Abschlussbericht mit der vollständigen Modellbeschreibung und -auswertung erstellt. In vorliegendem AABEL-Bericht werden daher nur die wesentlichen Konzepte, Methoden und Datengrundlagen des Expositionsmodells dargestellt.

### 1.4.1 Festlegung des Expositionsbegriffs

Für die Exposition gegenüber Luftinhaltsstoffen wird in der Literatur keine einheitliche Festlegung verwendet. Der in dieser Arbeit verwendete Expositionsbegriff wird daher folgendermaßen festgelegt:

Als Exposition eines Probanden wird der arithmetische Jahresmittelwert derjenigen Konzentration eines Luftinhaltsstoffes (Bioaerosols) in der Außenluft an der Wohnung des Probanden festgelegt, die ausschließlich durch die Emission von Bioaerosolen aus den

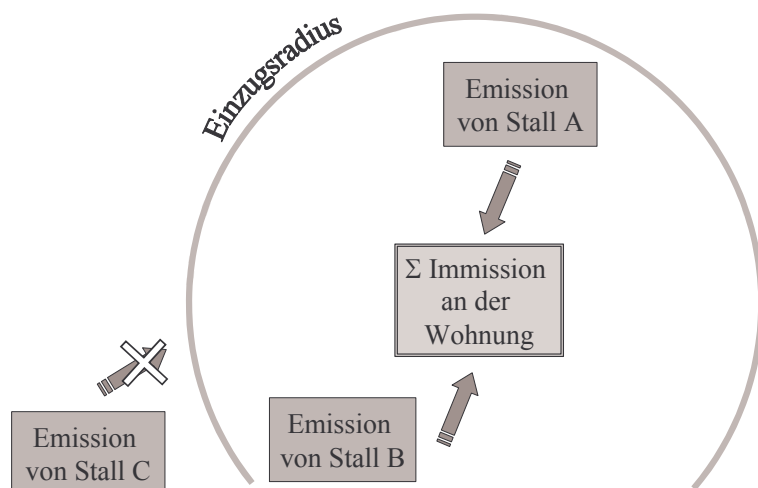
Stallanlagen in der Umgebung der Wohnung bedingt ist. Als Bezugshöhe für die Immissionsabschätzung wird 1,5 m angesetzt, was der ungefähren Einatemhöhe entspricht. Die Hintergrund-Konzentration am Wohnort, die sich durch verschiedene andere (auch landwirtschaftliche) Quellen im Nah- und Fernbereich einstellt, wird in Rahmen dieser Arbeit nicht der Exposition angerechnet.

Die so festgelegte Exposition wird in dem Bericht entsprechend als „Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Ställen“ oder auch nur als „Exposition“ angesprochen.

#### 1.4.2 Grundkonzept der Expositionsabschätzung

Um die Exposition eines Probanden quantitativ abschätzen zu können, wird zunächst die Bioaerosolemission jeder einzelnen Stallanlage in Wohnungsnähe in Abhängigkeit von der darin gehaltenen Tierart und der Bestandsgröße festgelegt. Die so erhaltene Quellstärke dient als Eingabegröße für ein numerisches Ausbreitungsmodell, mit dem die Immission an der Wohnung berechnet wird. Die Lage der Wohnung relativ zur Stallanlage ergibt sich aus den Geokoordinaten, die sowohl für die Stallanlagen als auch für die Wohnungen zuvor ermittelt wurden. In den Ausbreitungsrechnungen werden die im Untersuchungsgebiet vorherrschenden meteorologischen Bedingungen wie beispielsweise die Windrichtungshäufigkeiten im Ausbreitungsmodell berücksichtigt.

Entsprechend der obigen Festlegung des Expositionsbegriffs werden die Bioaerosolkonzentrationen aller Stallanlagen in Wohnungsnähe aufsummiert und dem Probanden zugeordnet. Dabei muss der Begriff „Wohnungsnähe“ genauer festgelegt werden: Würden Stallanlagen in einem sehr weiten Bereich um die Wohnung berücksichtigt, so würde die Exposition von Probanden, die im Randbereich des Untersuchungsgebietes wohnen, systematisch unterschätzt, da Ställe aus einem Areal berücksichtigt werden müssten, aus dem keine Informationen zu Stallanlagen vorliegen. Die maximale Entfernung von der Wohnung, innerhalb derer Stallanlagen noch zur Ermittlung der Exposition herangezogen werden, wird im vorliegenden Bericht mit Einzugsradius bezeichnet (Grafik 1-1).



**Grafik 1-1: Vereinfachtes Schema der Expositionsabschätzung. Die Exposition eines Probanden ergibt sich aus der Summe der Immissionen der Stallanlagen in Wohnungsnähe, wobei Ställe außerhalb des Einzugsradius unberücksichtigt bleiben.**



## 2 Methodik

### 2.1 Erfassung der Zielerkrankungen und Risikofaktoren

#### 2.1.1 Befragung

Der im AABEL-Projekt eingesetzte Fragebogen basiert auf standardisierten Instrumenten von Prävalenzstudien im Rahmen von Schuleingangsuntersuchungen (ISAAC (Weiland, 1999), INTERREG (Mommers, 2000), Ost-West-Studie (Krämer, 1999)). Der Fragebogen lehnt sich vom Layout und den Fragen am stärksten an die INTERREG-Studie, insbesondere Phase 2 an, wobei diese sich wiederum an ISAAC<sup>6</sup>-II bei den Fragen zu den atopischen Erkrankung anlehnen. Außerdem wurden Fragen zu möglichen nicht-atopischen Zielerkrankungen (Schulanfängerstudie 2000 Nordrhein-Westfalen) ergänzt, die wiederum (ebenso wie ISAAC) ihren Ursprung in den Wirkungskatastern haben.

Der Fragebogen beginnt mit zwei kurzen Fragebogenblöcken zu „allgemeinen Fragen“ und „Geburt und Entwicklung des Kindes“, in denen unter anderem das Herkunftsland der Eltern, die Geschwisteranzahl sowie das Stillverhalten erfragt werden. Daran schließen sich zwei Module zu Symptomen sowie zu möglichen umweltbedingten Risikofaktoren, die zum Teil mit dem Grad der Urbanität assoziiert sein können und damit als potentielle Confounder für die Studie angesehen werden müssen, an.

Die Zielerkrankungen wurden retrospektiv über die Lebenszeit des Kindes („jemals“) und aktuell („letzte 12 Monate“) auf Symptomebene sowie als „jemals vom Arzt gestellte Diagnose“ erfragt. Im einzelnen umfassen die Erkrankungen mit allergischer Komponente Asthma, Heuschnupfen, Allergien und atopisches Ekzem. Bei den Erkrankungen und Symptomen mit infektiöser und irritativer Komponente werden Bronchitis, „häufiger Husten“, Reizhusten, häufige Erkältungen sowie Mandelentzündungen erfasst. Für einige Erkrankungsformen sind überdies standardisierte Schweregradgradienten ableitbar.

Bei den Fragen zu den umweltbedingten Risikofaktoren wurde im Vergleich zu INTERREG oder entsprechenden ISAAC-Studien der Fragebogenblock zu den häuslichen Risikofaktoren reduziert. Zusätzlich wurden allerdings Fragen zum Leben auf dem Bauernhof der „ALEX-Studien“ (vgl. Braun-Fahrländer, 2002; Riedler, 2001) sowie zum Kontakt mit Stalltieren integriert. Zudem wurde ein kurzer Frageblock zu der Exposition in Form von Fragen zu benachbarten Tierställen eingebaut, der auch zur Abschätzung subjektiver Verzerrungen und zur Prüfung der Validität einer derartigen Expositionserfassung (Entfernung zum und Größe des „Emittenten“) dient. Einige wenige Fragen zu Umwelt, Lärm- und Geruchsbelästigung wurden zudem als Kontrollvariablen zur Umweltbetroffenheit mitgeführt; die Fragen 73 und 74 wurden, allerdings weitaus weniger fein abgestuft, in Anlehnung der Fragestellung im „Fragebogen zur Erfassung der Geruchsbelästigung; VDI 3883“ gebildet.

#### 2.1.2 Beugeekzem

Bei denjenigen Kindern für die eine entsprechende Einwilligung der Eltern vorlag, ist eine standardisierte körperliche Untersuchung auf Dermatitis der Gelenkbeugen durchgeführt worden. Diese Untersuchung gilt als valides und weitgehend untersucherunabhängiges Instrument, um die Spezifität der Falldefinitionen für atopische Dermatitis zu erhöhen (Williams 1994, Williams 1996). In Verbindung mit im Fragebogen erhobenen Kriterien

---

<sup>6</sup> Zu den verschiedenen Phasen und Modulen der ISAAC-Studie vgl. die ISAAC-Homepage (<http://isaac.auckland.ac.nz/>).

ergibt es eine Falldefinition des atopischen Ekzems, die auch in deutscher Übersetzung an Grundschulkindern gegenüber der klinischen Diagnose validiert wurde; die Sensitivität lag dabei bei 88,4%, die Spezifität bei 98,8% (Möhrenschlager 1998).

Die Schulärzte wurden dazu durch Prof. Werfel, Hautklinik der MHH Hannover, nach den vorgegebenen Materialien von Prof. H. Williams geschult.

### **2.1.3 Test auf spezifische Sensibilisierung (IgE; SX1-Test)**

Bei sämtlichen Kindern des Landkreises Cloppenburg, für die eine entsprechende Einwilligungserklärung vorgelegen hat, wurde Kapillarblut aus der Fingerbeere entnommen, das in der Universitäts-Hautklinik Hannover auf IgE gegen Inhalationsallergene untersucht wurde.

Der SX1-Test (Pharmacia & Upjohn GmbH, Geschäftsbereich Diagnostics, Freiburg), auch bekannt als Phadiatop-Test, weist im Serum spezifische IgE-Antikörper gegen acht häufige Inhalationsallergene nach (g6 Lieschgras, g12 Roggen, t3 Birke, w6 Beifuß, m2 Cladosporium herbarum, d1 Hausstaubmilbe, e1 Katzenschuppen, e5 Hundeschuppen). Dieser Screening-Test ist eine Routinemethode der allergologischen Diagnostik. Er ergibt ein reproduzierbares Kriterium für das Vorhandensein einer allergischen Sensibilisierung gegenüber einem oder mehreren der genannten Inhalationsallergene und damit eine Aussage zur atopischen Reaktionsbereitschaft.

Das für die SX1-Bestimmungen verwendete Pharmacia-CAP-FEIA-System basiert auf der Fluoreszenz-Immuno-Assay-Methode. Dabei wird auf schwammartigen Scheiben (CAP) gebundenes Allergen mit Serum inkubiert und mittels enzymmarkiertem Antikörper das am Allergen gebundene IgE nachgewiesen. Im Rahmen der ISAAC-Studie wurden die SX1-Bestimmungen aus Venenblutserum durchgeführt. In AABEL wurde die gleiche analytische Methode an Kapillarblutserum aus der Fingerbeere eingesetzt, da die Kapillarblutentnahme von Kindern häufig besser toleriert wird als die Venenpunktion und die beiden Ansätze als äquivalent gelten (vgl. Liappis 1996).

## **2.2 Expositionsabschätzung: Datengrundlage und Methoden**

### **2.2.1 Daten der Stallanlagen**

Ausgangspunkt der Abschätzung der Immissionen am Wohnort jedes einzelnen Probanden ist die Kenntnis der Basisdaten der einzelnen Stallanlagen im näheren Umfeld:

- Geographischen Koordinate der Stallanlage,
- Tierart, die in der Stallanlage gehalten wird,
- Bestandsgröße in der Stallanlage.

Die entsprechenden Daten der jeweiligen Tierhaltungsanlagen werden in den Veterinärämtern der Landkreise zum Zweck der Tierseuchenbekämpfung vorgehalten. Hierbei handelt es sich zum einen um Daten der Tierseuchenkasse (TSK), die wiederum die Anschrift des Tierbesitzers, die Art und die Zahl der gehaltenen Tiere umfasst. Zum anderen müssen die Tierhalter nach § 24b der Viehverkehrsverordnung den zuständigen Behörden (Kreisveterinärämtern) – zusätzlich zu den in der TSK verlangten Angaben – auch die Standorte der Tierhaltungsanlagen anzeigen. Diese beiden Datenquellen werden ergänzt durch die in den Kreisveterinärämtern vorliegenden Kenntnisse der örtlichen Gegebenheiten.

Zum Zeitpunkt der Datenrecherche (Ende 2000) wurden die Tierstalldaten in den Landkreisen Cloppenburg, Emsland und Vechta in einer Datenbank gehalten. Alle drei Landkreise haben die Standorte der einzelnen Stallanlagen, die darin gehaltene Tierart sowie die Bestandsgröße als Datei an das NLGA übermittelt. Im Landkreis Oldenburg waren die Daten zu diesem Zeitpunkt noch nicht elektronisch erfasst worden. Der voraussichtliche Aufwand für eine EDV-technische Eingabe war zu hoch, als dass diese im finanziellen und zeitlichen Rahmen des Projektes möglich gewesen wäre.

### 2.2.2 Probandenadressen

Die Bestimmung der Exposition der Probanden bzw. der Konzentration der Bioaerosole an deren Wohnung setzt die Kenntnis der genauen Lage der Wohnung relativ zu den umgebenden Stallanlagen voraus. Für die Ermittlung der hierfür benötigten Geokoordinate der Wohnung steht die Datenbank der Landesvermessung und Geobasisinformation Niedersachsen (LGN) zur Verfügung. Auf der Grundlage dieser Datenbank kann aus dem Gemeindennamen beziehungsweise dem Kreisgemeindeschlüssel, der Straße und der Hausnummer die zugehörige Gauß-Krüger-Koordinate (Rechts-/Hochwert) ermittelt werden.

Die für das Projekt verwendete Datenbank des LGN ist auf dem Stand vom 29.11.01 und enthält insgesamt fast 2 Millionen niedersächsische Adressen.

### 2.2.3 Auswahl der Bioaerosole

Die Zusammensetzung der aus den Stallanlagen emittierten Luft wird einerseits bestimmt durch die Außenluft, die durch natürliche oder mechanische Ventilation in den Stall gelangt, andererseits durch zusätzliche Stoffe, die im Stall gebildet werden. Bei diesen Stoffen handelt es sich in erster Linie um Gase, Mikroorganismen und Staub. Die Mikroorganismen wiederum setzen sich im Wesentlichen aus den luftgetragenen Keimen (Bakterien, Viren, Pilze, Hefen), Protozoen, Milben und Pollen zusammen (Seedorf, 2001). Sie gehen von den Tieren, dem Futter, der Einstreu und den Fäkalien aus.

Die überwiegende Menge der Luftinhaltsstoffe kommt in der Stallluft nicht isoliert, sondern an (Staub-)Partikel gebunden vor. Unter Bioaerosolen sollen in der Arbeit daher die in der Stallluft verteilten Konglomerate aus Staubpartikeln, Staubinhaltsstoffen biologischen Ursprungs und Mikroorganismen verstanden werden.

Aus dem breiten Spektrum der jemals experimentell in der Stallluft nachgewiesenen Bioaerosole müssen für die praktische Durchführung der Expositionsabschätzung einige wenige repräsentative Komponenten ausgewählt werden. Dabei sollen einerseits die Bioaerosole berücksichtigt werden, die in der jüngeren wissenschaftlichen Literatur als potentiell gesundheitlich wirksam diskutiert werden. Andererseits müssen für die ausgewählten Bioaerosole hinreichend belegte experimentelle Daten zur Emission aus Stallanlagen für alle betrachteten Tierarten zur Verfügung stehen. Hier ergibt sich unter anderem das Problem, dass für die meisten Bioaerosole keine verbindlichen Messmethoden festgelegt worden sind. Die vergleichende Bewertung der in unterschiedlichen Studien gewonnenen Ergebnisse untereinander wird somit deutlich erschwert. Zudem wurde bislang nur in einer vergleichsweise geringen Zahl von wissenschaftlichen Untersuchungen die für die Quantifizierung der Quellstärke notwendige gleichzeitige Bestimmung sowohl der Bioaerosolkonzentration in der Stallluft als auch des Abluftvolumenstroms durchgeführt. Anhand der aufgeführten Kriterien wurden die folgenden Bioaerosole für die Expositionsabschätzung ausgewählt:

- Gesamtkeime,



- Pilze,
- Staub, jeweils getrennt für die atembare und die alveolengängige Fraktion,
- Endotoxin, jeweils getrennt für die atembare und die alveolengängige Fraktion.

Die in Abhängigkeit von der Tierart und der Bestandsgröße jeweils verwendeten Emissionsmassenströme sind bei der Darstellung des Ausbreitungsmodells in Kapitel 2.2.4 angegeben.

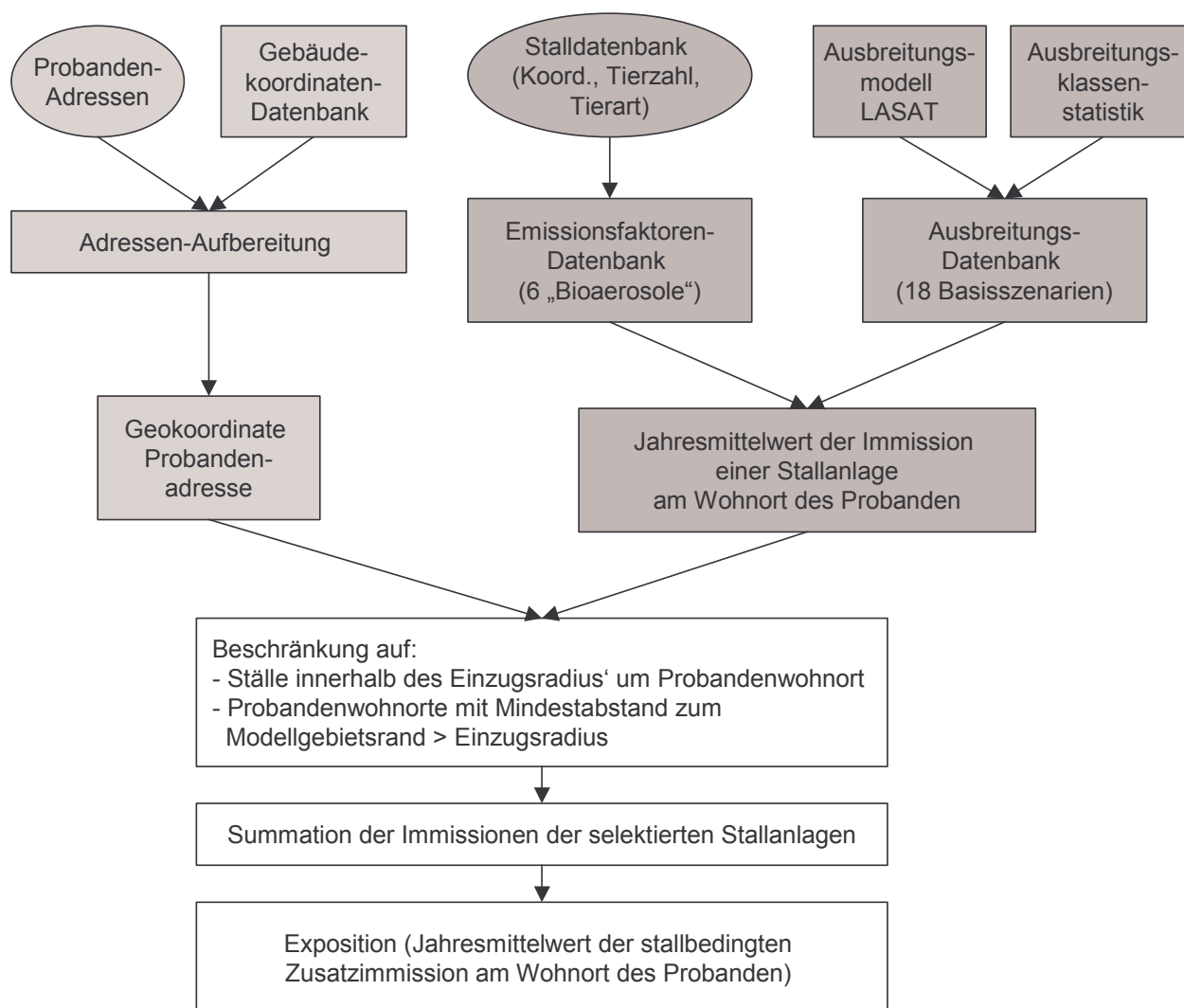
## 2.2.4 Expositionsmodell

### *Modellkonzept*

Die Grundstruktur des Expositionsmodells und das Zusammenwirken der einzelnen Modellmodule wird im Folgenden erläutert und in Grafik 2-1 dargestellt.

Die Exposition der Probanden ergibt sich nach der Festlegung in Kapitel 1.4.1 aus der Summe der Immissionen der umliegenden Stallanlagen. Um die zu berücksichtigenden Ställe ermitteln zu können, wird zunächst die Geokoordinate der Probandenwohnung anhand der Wohnadresse durch Abgleich mit der Gebäudedatenbank bestimmt (Kapitel 2.2.2). Ausgehend von der Geokoordinate der Wohnung werden anhand der Stalldatenbank diejenigen Stallanlagen identifiziert, die innerhalb eines vorzugebenden Einzugsradius um die Wohnung liegen. Für diese Ställe wiederum wird der mittlere jährliche Immissionsbeitrag für jede Bioaerosolkomponente (Kapitel 2.2.3) berechnet und für alle Ställe aufsummiert.

Zur Berechnung der Bioaerosolimmission für einen einzelnen Stall wird zunächst aus der Stalldatenbank (Kapitel 2.2.1) die Tierart und die Bestandsgröße ermittelt. Hieraus ergibt sich die Quellstärke für die einzelnen Bioaerosolkomponenten (siehe folgend unter „Bioaerosol-Emissionsmassenströme“). Die Ausbreitung der Bioaerosole und damit der Verdünnung hängt – außer von den typischen Wetterbedingungen - von der Stallgeometrie und der Art der Abluftführung ab („Stallgeometrie und Abluftführung“). Für insgesamt 18 charakteristische Stalltypen wurden mit einem mikroskaligen Ausbreitungsmodell Ausbreitungsszenarien berechnet und in einer Datenbank abgelegt (siehe folgend unter „Ausbreitungsklassenstatistik“). Quellstärken und Ausbreitungsszenarien erlauben dann die Abschätzung der Bioaerosolimmissionen am Wohnort der Probanden.



**Grafik 2-1: Grundschemata der Expositionsmodellierung**

Im Projektantrag war ursprünglich zusätzlich vorgesehen, die Expositionsabschätzung unter Verwendung des entwickelten Modells, aber auf der Basis der im Fragebogen erhobenen Angaben zu großen Stallanlagen in der Nähe der Wohnung durchzuführen. Diese Elternangaben sind allerdings aufgrund der geringen Übereinstimmung mit den vorliegenden Stalldaten der Landkreise (siehe Kapitel 2.2.1) für die Abschätzung der Bioaerosolimmission nicht geeignet, wie in Kapitel 4.1.1 und 4.1.2 gezeigt werden wird.

### **Stallgeometrie und Abluftführung**

Für die Ausbreitungsrechnungen wurden in Abhängigkeit von der Tierart und der Bestandsgröße verschiedene Prototypen von Ställen verwendet. Die Berücksichtigung verschiedener Stall- bzw. Belüftungsformen ist sinnvoll, da die Art der Belüftung (Freisetzung der Stallluft) die weitere Ausbreitung der Aerosole und somit der Immissionen im Nahbereich einer Stallanlage beeinflussen. Die Anzahl gegebenenfalls vorhandener Kamine sowie die Leistungsfähigkeit der Lüfter bestimmen die mechanische Überhöhung und letztlich auch die Verdünnung der freigesetzten Luftbeimengungen. Die thermische Überhöhung einer Abluftfahne aus Kaminen wird durch die Temperatur der Stallluft beeinflusst. Aus diesem Grund wurden die Immissionen durch Ställe unterschiedlicher

Belüftungsformen berechnet. Bei einer Belüftungsanlage mit Kaminen wird dabei eine Abluftführung entsprechend dem Stand der Technik angenommen.

Da die genaue Ausrichtung der Längsachse der Stallgebäude nicht bekannt ist, werden die Berechnungen für jeweils drei Orientierungen der Gebäudehauptachse gegenüber Nord durchgeführt. Anschließend erfolgt eine räumliche Mittelung der errechneten Werte.

Bei einer Abluftführung mit Kaminen über First ist der Einfluss der Ausrichtung des Stallgebäudes auf die Immissionen der näheren Umgebung gering. Dies wurde durch einen Vergleichslauf mit einem symmetrischen Stallgebäude belegt. Bei den gegebenen Ungenauigkeiten der angesetzten Emissionsfrachten rechtfertigt sich nicht der höhere Rechenzeitaufwand bei der Durchführung eine Mittelung über drei Stallausrichtungen. Bei dieser Art der Abluftführung wird daher ausschließlich mit symmetrischen Stallgebäuden gerechnet.

Bei allen Ausbreitungsrechnungen wird die Lage der einzelnen Quellen stets so gewählt, dass der Schwerpunkt der Emissionen in etwa mit dem Nullpunkt des Koordinatensystems zusammenfällt.

Insgesamt wurden für 18 Stalltypen, die sich hinsichtlich ihrer Geometrie und Abluftführung unterscheiden, Modellrechnungen durchgeführt und die berechneten Konzentrationsfelder für die weitere Verarbeitung im Expositionsmodell in einer Datenbank abgelegt.

### ***Bioaerosol-Emissionsmassenströme***

Die pro Zeiteinheit aus einem Stall emittierte Bioaerosolmenge (Quellstärke) hat wesentlichen Einfluss auf die Immissionen im Umfeld einer Stallanlage, ist aber gleichzeitig experimentell nur sehr schwer zu bestimmen. Die Quellstärke ergibt sich aus dem Produkt der Bioaerosolkonzentration in der Abluft und dem Abluftvolumenstrom (Luftmenge pro Zeiteinheit), die daher gleichzeitig bestimmt werden müssen. Bei der Messung dieser beiden Faktoren treten mehrere Probleme auf. Neben den unterschiedlichen eingesetzten Mess- bzw. Probenahmeverfahren, die nur eingeschränkt untereinander vergleichbare Ergebnisse liefern, treten Unsicherheiten insbesondere bei Stallanlagen auf, deren Abluft nicht lüftergetrieben über Kamine abgeführt wird. In diesen Fällen ist sowohl das inhomogene Konzentrationsfeld innerhalb des Stallgebäudes als auch die durch (Fenster-)Öffnungen ausgetauschte Luftmenge messtechnisch nur schwierig zu erfassen. Es finden sich daher in der Literatur zwar vergleichsweise viele Angaben zu Bioaerosolkonzentrationen in der Stallluft, aber nur sehr wenige Werte für die Quellstärke.

Die Expositionsabschätzung wurde auf der Basis der von Seedorf, 2001 und 2002, für verschiedene Tierarten angegebenen Bioaerosolquellstärken durchgeführt (Tabelle 2-1). Die Grundlage für die beiden zitierten Arbeiten bildet eine in mehreren europäischen Ländern durchgeführten Verbundstudie, in der die Quellstärken an (je nach untersuchter Bioaerosolkomponente) bis zu 241 Stallanlagen mit einheitlicher Messmethodik durchgeführt wurden.

**Tabelle 2-1: Emissionsquellstärken für die einzelnen Bioaerosole nach Tierarten, bezogen auf eine Großvieheinheit (1 GVE = 500 kg) (nach Seedorf, 2002 sowie Seedorf, 2001, modifiziert).**

Bioaerosol	Einheit	Rinder	Schweine	Geflügel (Hühner, Puten)
Pilze	KBE/h/GVE	$2.0 * 10^6$	$2.5 * 10^6$	$15.8 * 10^6$
Gesamtkeime	KBE/h/GVE	$12.6 * 10^6$	$39.8 * 10^6$	$794 * 10^6$
Staub, atembar	mg/h/GVE	145	762	3165
Staub, alveolengängig	mg/h/GVE	24	85	504
Endotoxin, atembar	µg/h/GVE	9	51	678
Endotoxin, alveolengängig	µg/h/GVE	1	6	43

### **Ausbreitungsmodell**

Alle Ausbreitungsrechnungen wurden mit dem Lagrange'schen Partikelmodell LASAT durchgeführt. Durch das im Gesamtmodell implementierte diagnostische Windfeldmodell wurde der Einfluss der Gebäude auf das Windfeld und damit auf die Ausbreitung der Aerosole berücksichtigt. Das verwendete Modell entspricht den Anforderungen der VDI-Richtlinie 3945 „Partikelmodell“ (vgl. KRdL, 2000). Das Partikelmodell gemäß VDI 3945 ist als Rechenvorschrift in die TA-Luft 2002 übernommen worden.

Das Modell LASAT berechnet die Ausbreitung von Spurenstoffen in der unteren Atmosphäre (bis ca. 2.000 m Höhe) im lokalen und regionalen Bereich (bis ca. 150 km Entfernung). Es basiert auf einem Lagrange-Modell (Teilchen-Simulation), bei dem die Dispersion der Stoffteilchen in der Atmosphäre durch einen Zufallsprozess auf dem Computer simuliert wird.

Das Modellgebiet kann Gebäude enthalten, deren Umströmung berücksichtigt wird. Das implementierte diagnostische Windfeldmodell kann auch die Umströmung von Gebäuden berechnen und dabei die in Lee auftretende Rezirkulation und die erhöhte Turbulenz modellieren.

Die Umgebung wird als horizontal homogen angenommen und eine Rauigkeitslänge von 0,3 m angesetzt. Bei allen Simulationsläufen wurde eine Reflektionsrandbedingung am unteren Rand (Boden) angenommen und somit die Deposition vernachlässigt.

Emissionsquellen können als Punkt-, Linien-, Flächen-, Raster- oder Volumenquellen definiert werden. Die meisten Parameter der Ausbreitungsrechnung - insbesondere die Quellstärken bzgl. der einzelnen Stoffkomponenten, Quellorte, Umwandlungsraten, Depositionsgeschwindigkeiten - sind als Zeitreihe vorgebbar. Eine Abgasfahnenüberhöhung wird parametrisch erfasst, gemäß VDI 3782 (vgl. KRdL, 2001).

Die über fortlaufende Zeitintervalle gemittelte dreidimensionale Konzentrationsverteilung der emittierten Spurenstoffe wird berechnet. Die Größe des Mittelungsintervalls ist vorgebbar. Liegen die meteorologischen Daten als Zeitreihe über ein Jahr oder als Jahresstatistik vor, können auch Jahresmittelwerte und Perzentile berechnet werden.

### **Ausbreitungsklassenstatistik**

In dem verwendeten Ausbreitungsmodell LASAT kann grundsätzlich auch der Einfluss der unterschiedlichen Wettersituationen auf die atmosphärischen Transportprozesse und damit auf die Immissionen berücksichtigt werden. Für die Berechnung der Jahresmittelwerte der Bioaerosolkonzentrationen werden daher zunächst einzelne Modellrechnungen für

unterschiedliche Wetterlagen durchgeführt. In einem weiteren Schritt werden diese Wettersituationen mit der Wahrscheinlichkeit ihres Eintretens gewichtet und die berechneten Immissionsfelder entsprechend räumlich gemittelt. Diese langjährige Wetterstatistik für die jeweilige Region werden der so genannten Ausbreitungsklassenstatistik entnommen. In dieser werden entsprechend den Vorgaben der TA-Luft 1986 Windgeschwindigkeit und thermische Schichtung der Atmosphäre verschiedenen Ausbreitungsklassen zugeordnet.

Für die Ausbreitungsrechnungen wurde die Ausbreitungsklassenstatistik des Deutschen Wetterdienstes der Station Ahlhorn (1981–1990) verwendet. Die Daten der Station Ahlhorn können als repräsentativ für die Wetterverhältnisse der Untersuchungsregion (Landkreise Cloppenburg, Emsland, Vechta) angenommen werden.

## 2.3 Statistische Modelle und Verfahren

Für Zielgrößen mit dichotomer oder kategorialer Ausprägung wird die relative Häufigkeit der jeweiligen Antworten in tabellarischer Form nach diversen Einflussgrößen (vgl. insbesondere Kapitel 6) angegeben. Die mit der Vielzahl der betrachteten Zielgrößen und möglichen Einflussgrößen bedingte hohe Anzahl von statistischen Vergleichen führt dazu, dass die dazugehörigen p-Werte, die einen Unterschied zwischen den Gruppen „testen“, einen eher deskriptiven denn induktiven Charakter haben.

Bei den entsprechenden deskriptiven und bivariaten „inferenzstatistischen“ Verfahren konnte bei kategoriellen Größen auf den - für die Zwecke völlig ausreichenden - gewöhnlichen (Pearson'schen) Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit ohne Stetigkeitskorrektur zurück gegriffen werden, bei stetigen Größen wurde der nichtparametrische Wilcoxon-beziehungsweise Kruskal-Wallis-Test herangezogen.

Inferenzstatistisch interpretierbare p-Werte zu Effektstärken können hingegen den Ergebnissen der multivariaten logistischen Modelle (vgl. Kapitel 2.3.1 und Kapitel 7) entnommen werden.

Zur Beschreibung der Verteilung stetiger Zielgrößen wurden übliche Lage- und Streuungsparameter – Mittelwert, Median, Quartile – herangezogen.

Die Berechnungen wurden mit Hilfe des Statistikpakets SAS (Version 8.2) durchgeführt.

Über Standardverfahren hinausgehende Verfahren sind *iff.* kurz aufgeführt.

### 2.3.1 Logistische Regression

Das zentrale inferenzstatistische Auswertungsmodul ist die gewöhnliche logistische Regression als Alternative zu höherdimensionalen Kreuztabellenanalysen. Das Logit als Funktion der Wahrscheinlichkeit „p“ für das betrachtete Zielsymptom wird dabei im Rahmen eines verallgemeinerten Linearen Modells in linearer Abhängigkeit von k Einflussgrößen („Regressoren“) modelliert.

$$\text{Modell: } \ln(p / 1-p) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_{k-1} X_{k-1} + \beta_k X_k.$$

Signifikanzaussagen zu den einzelnen Einflussgrößen ergeben sich aus entsprechenden Tests, ob die zu den potentiellen Einflussgrößen gehörenden  $\beta$ -Koeffizienten ungleich Null sind. Von den  $\beta$ -Koeffizienten kann man mittels der (natürlichen) Exponentialfunktion unmittelbar zu den dann multivariat kontrollierten Odds-Ratio's gelangen.

Die Methode der einfachen logistischen Regression ist zwar inzwischen derart etabliert, dass auf eine methodische Herleitung verzichtet werden kann (vgl. dazu z.B. Rothman, 1998 oder Böhning, 1998). Es sollte aber betont werden, dass die Schätzung des Logit der Zielgröße

selbst nichtparametrisch ist, da dabei lediglich die natürliche Binomialverteilung der dichotomen Zielgröße zu Grunde gelegt ist. Bei Aussagen zur Signifikanz einzelner Regressoren beziehungsweise des Gesamtmodells werden allgemein gültige asymptotische Testverfahren (wie z.B. Likelihood-Ratio-, kurz LR-, oder Wald-Tests ) herangezogen.

Werden neben den Einflussgrößen auch alle Wechselwirkungen erster und höherer Ordnung zwischen den Einflussgrößen in das Modell aufgenommen, so sind die Aussagen der logistischen Regression bezüglich der Odds-Ratios äquivalent zu denen der gewöhnlichen Mantel-Haenszel-Statistik, die aber bei höherdimensionalen Stratifizierungen praktisch keine Verwendung findet. Gewöhnlich reicht es, zunächst nur die Haupteffekte in das Modell aufzunehmen, um so relativ wenige Freiheitsgrade für die Schätzung zu „verwenden“ und um somit die statistische Power der Analysen zu erhöhen. Gibt es Hinweise auf Wechselwirkungen, sollten diese aber noch ergänzend mitmodelliert werden.

Bei der logistischen Regression kann man dahingehend differenzieren, ob alle Einflussgrößen lediglich – wie in vielen epidemiologischen Modellen – kategoriell behandelt werden oder ob stetige Einflussgrößen hinzukommen. Im ersten Fall spricht man auch von der kategorialen Form der Logistischen Regression (vgl. Böhning, S. 158), die einerseits ohne irgendwelche Modellannahmen sehr einfach zu interpretieren ist, die aber andererseits den funktionalen Zusammenhang zwischen den Einflussgrößen und der Zielvariablen lediglich stufenweise approximiert.

Sobald einer der Regressoren nicht mehr nur kategorial, sondern stetig in das Modell eingebaut wird, wäre entsprechend die funktionale Form (linear in den Ausgangswerten, logarithmisch, polynominal etc.) als Modellannahme mit festzulegen und nach der Modellanpassung zu überprüfen. Sind einige Einflussgrößen stetig erfasst, wird mit dieser kategorialen Form Information verschenkt.

Als „Goodness-of-Fit“-Statistik, die die Güte und Adäquatheit der Datenanpassung durch das Modell überprüft, kann der Test von Hosmer und Lemeshow angewendet werden, bei dem die Beobachtungen gemäß der Dezile auf Grundlage der prognostizierten Wahrscheinlichkeit aufgeteilt werden und anschließend die Pearson'sche Chi-Quadrat-Statistik zwischen der aus dem Modelle erwarteten Anzahl und der beobachteten Anzahl (für das Zielereignis) für diese zehn gleich groß gewählten Gruppen berechnet wird (vgl. Stokes, 1995, S. 190ff; Harrell, 2001, S. 231ff.).

### 2.3.2 Spline-Approximation

Der Zweck der logistischen Modellierung im AABEL-Projekt liegt nicht in einer optimalen Anpassung der Daten beziehungsweise der Erklärung der Zielsymptome, sondern vielmehr steht die Frage eines möglichen Zusammenhanges zwischen Exposition und Zielsymptomen im Vordergrund. Für diese Zusammenhangsfragestellungen sind möglichst unverzerrte Signifikanzaussagen anzustreben.

Da eine der Bestimmung eines nur vorläufigen Modells nachgeschaltete Modelloptimierung die resultierenden p-Werte verfälschen würde, wurde stattdessen ein allgemein gültiger Modellansatz gewählt, der generell verschiedenste funktionale Verläufe anpassen kann, ohne dass dazu nachgeschaltete Modelloptimierungsstufen nötig wären. Die „Kosten“ eines derartigen verallgemeinerten Schätzansatzes bestehen in der im Vergleich zu einer optimierten spezifischen Modellanpassung höheren zu schätzenden Parameteranzahl bereits auf der ersten Stufe.

Im Falle der stetigen Behandlung von Expositionsindikatoren wurde daher ein sogenannter natürlicher Splineansatz (vgl. Harell, S. 18ff) gewählt, der prinzipiell alle möglichen (und a



priori an sich unbekannt) funktionalen Verläufe hinreichend genau approximieren kann, um so eine unverfälschte Signifikanzaussage, ob irgendein Zusammenhang besteht, zu erhalten:

Bei einem unbekanntem funktionalen Verlauf zwischen der Exposition und den Zielsymptomen ist es zunächst sinnvoll, zuzulassen, dass sich die funktionale Beziehung innerhalb des betrachteten Achsenabschnitts der erklärenden Variablen ändern könnte. D.h. man könnte für verschiedene Achsenabschnitte unabhängig voneinander unterschiedliche Anpassungskurven modellieren und diese anschließend stückweise an den Punkten, wo die Achsenabschnitte wechseln, zusammensetzen. Dies würde zu Stufen oder Sprüngen eben bei den Verknüpfungspunkten führen; bei einem Spline hingegen führen entsprechende Ausgleichsterme dazu, dass abschnittsweise unterschiedliche Anpassungskurven glatt an vorher definierten Knotenpunkten zusammengeführt werden.

Für die a priori gewählten logistischen Regressionsmodelle (vgl. Kap. 7) wurde ein sogenannter restringierter kubischer oder auch natürlicher Spline gewählt, der gegenüber dem einfachen kubischen Spline vor allem den Vorteil besitzt, dass er mit weniger Parametern auskommt. Zudem ist er strikt linear in den Endstücken, d.h. vor dem ersten und nach dem letzten Knoten.

Die natürliche Splinefunktion  $f(\cdot)$  mit  $k$  Knoten  $t_1, \dots, t_k$  ist gegeben durch:

$$f(X) = \gamma_0 + \gamma_1 X_1 + \gamma_2 X_2 + \dots + \gamma_{k-1} X_{k-1}$$

wobei  $X_1 = X$  und für  $j = 1, \dots, k-2$ :

$$X_{j+1} = (X - t_j)_+^3 - (X - t_{k-1})_+^3 (t_k - t_j) / (t_k - t_{k-1}) + (X - t_k)_+^3 (t_{k-1} - t_j) / (t_k - t_{k-1}).$$

Dieser  $(k-1)$ -parametrische Spline kann anstelle der stetigen Ausgangsvariable  $X$  in ein Regressionsmodell eingebaut werden.

Da mit einem Spline verschiedenste funktionale Verläufe approximiert werden können, kann man die Signifikanz des dazugehörigen Regressorensatzes auch als Globaltest auf irgendeinen Zusammenhang auffassen. Demgegenüber ist ein signifikantes Ergebnis unter Annahme spezifischer funktionaler Verläufe (etwa linear oder stufenförmig) eher zu erzielen, wenn die entsprechende funktionale Form (näherungsweise) auch wirklich vorliegt („höhere Power“), wobei aber bei einem anderen Zusammenhang – im Gegensatz zu einem Globaltest – der Test nicht ansprechen würde.

### 2.3.3 Variablenselektion

Weit verbreitet sind automatische Variablenselektionsprozeduren, die aus einer Menge von möglichen Regressoren die „beste Untermenge“ auswählen (vgl. als Einführung z.B. Hocking, 1976).

Die „Stepwise-Prozeduren“ lassen sich dabei etwas vereinfachend in zwei Arten unterscheiden. Bei der „Forward-Selektion“ wird - beginnend mit einem Regressor - in jedem Selektionsschritt ein Regressor, dessen Effekt einen vorgegebenen  $p$ -Wert (unter dem aktuellen Modell) unterschreitet, hinzugefügt, während bei der „Backward-Selektion“ - beginnend mit der gesamten Menge der verfügbaren Regressoren - in jedem Schritt ein Regressor, der einen vorgegebenen  $p$ -Wert überschreitet, aus dem Regressorensatz eliminiert wird. Diese automatisierten Kriterien sollten vorsichtig angewendet werden: keineswegs dürfen die  $p$ -Werte eines derart selektierten Modells wie die  $p$ -Werte eines vorab aufgrund theoretischer Überlegungen aufgestellten Modells interpretiert werden. Die Verfahren reagieren bei Multikollinearität der Regressoren empfindlich und an sich ist mit den

<sup>7</sup> Für  $f(X)_+$  gilt:  $f(X)_+ = f(X)$ , falls  $X > 0$ , 0 sonst.

Eingangs- und Ausstiegs-p-Werten kein Optimalitätskriterium für das „beste Modell“ festgelegt.

Neben diese automatisierten Verfahren ist der Vergleich von verschiedenen Modellen anhand definierter Variablenselektionskriterien, wie dem universell einsetzbaren „Akaike-Informationen-Kriterium (AIC)“, der auf einer Ausweitung des Maximum-Likelihood-Ansatzes basiert (vgl. Bozdogan, 1987), zu stellen:

Bei der Variablenselektion wird dabei ein Ausgleich zwischen der Anpassungsgüte und der Anzahl der im Modell verwendeten Parameter getroffen: Zum einen erhöht jeder zusätzlich in ein Modell aufgenommener Regressor die Anpassungsgüte des Modells für die vorliegenden Daten, jedoch wird zum anderen auch die Variabilität jeder einzelnen Schätzung erhöht, d.h. die Schätzungen werden instabiler. In der Statistik sind verschiedene Kriterien als Schätzer entwickelt worden, deren Minimierung über die betrachteten Modelle zu einem optimal parametrisierten Modell führt. Hierbei wird ein Maß für die Anpassungsgüte mit einer Art Strafterm für die Anzahl der im Modell zu schätzenden Parameter zusammengeführt.

### 2.3.4 Erste Hauptkomponente

Sofern mehrere Variablen sehr stark miteinander korrelieren („Multikollinearität“) kann dies bei einer gemeinsamen Betrachtung als entsprechende Regressoren in einem Modell zu extremer Variabilität der Einzelschätzungen führen, so dass die geschätzten Effekte kaum interpretierbar sind. Eine Möglichkeit diese Problematik zu umgehen, ist, anstelle der Originalvariablen die (erste / ersten k) Hauptkomponente(n) in das Regressionsmodell einzubauen.

Die Hauptkomponentenanalyse dient somit dazu, komplizierte Beziehungen in beobachteten Daten auf eine einfache Form zu reduzieren (vgl. z.B. Hartung, 1984, S. 527ff.) Die resultierende erste Hauptkomponente ist quasi die optimale lineare Kombination der Eingangsvariablen, die am meisten von der gemeinsamen Variabilität erklärt. Insofern stellt sie einen geringeren Informationsverlust dar, als lediglich irgendeinen der in Frage kommenden Regressoren („pars pro toto“) auszuwählen.

Falls die Regressoren untereinander in etwa gleich stark korrelieren, entspricht die erste Hauptkomponente ungefähr dem Mittelwert der standardisierten Regressoren.



## 3 Response / Datenaufbereitung

### 3.1 Response

#### 3.1.1 Fragebogen insgesamt

Die Eltern sind nicht direkt angeschrieben worden [Ausnahme: Cloppenburg], sondern die Verteilung der Fragebögen lief über die Schulen und die Schuleingangsuntersuchungen ab, wobei selbst den Schulärzten bei der Planung der Befragung nicht die genaue Anzahl von Schülern für die einzelnen Schulen bekannt war. Daher wurden zunächst an jede Schule Fragebögen zur Weiterleitung in Höhe der maximal erwarteten Anzahl von Einschulungskindern verteilt; nicht-verteilte Bögen sollten an die Schulärzte zurückgegeben und in entsprechend vorbereiteten Erfassungsbögen [vgl. Studienhandbuch] dokumentiert werden, um eine bereinigte Anzahl der verteilten Fragebögen zu erhalten. Da zum einen für einige Schulen diese Zahl nicht zu ermitteln war und zudem am Untersuchungstag selbst auch einige Bögen erneut oder auch zum ersten Mal<sup>8</sup> verteilt worden sind, ist selbst die um die in den Rücklauf Listen dokumentierten nicht-verteilten Fragebögen bereinigte Anzahl verteilter Fragebögen als Nenner für eine projektbezogenen Response rate zu hoch gegriffen.

Würde man die eingegebenen Fragebögen auf die derart korrigierten verteilten Fragebögen beziehen, würde die ermittelte Rate zu einer eher pessimistischen Responseaussage führen. Stattdessen wurden ersatzweise die eingegebenen Fragebögen auf die Einschulungskinder selbst in der Region bezogen, um auf eine interpretierbare Rate „erfasste Kinder“ zu „Einschulungskinder insgesamt“ zu kommen, die als „Response rate“ gewählt wurde.

Die beschriebenen Rücklaufzahlen sind in der folgenden Tabelle 3-1 – aufgliedert nach den einzelnen Regionen – aufgeführt. Im Landkreis Oldenburg starteten die Schuleingangsuntersuchungen bereits im Dezember, so dass in den ersten Wochen eine Vorversion des Fragebogens (kopiert statt gedruckt; ohne eingedruckte ID) eingesetzt werden musste.

Insgesamt kamen 7938 Fragebögen ausgefüllt zurück, wobei auf fünf Fragebögen Angaben für zwei Kinder (Zwillinge) vermerkt waren, so dass insgesamt 7943 Datensätze eingegeben wurden.

---

<sup>8</sup> Einige Schulen hatten sogar mehr Einschulungskinder als zugewiesene Fragebögen; zudem kamen vereinzelt Umzüge der Eltern hinzu.

**Tabelle 3-1: Rücklauftabelle (eingetroffene Fragebögen; nicht-verteilte Bögen; insgesamt untersuchte Kinder) nach einzelnen Teilregionen**

	Frage- Bögen	ausge- teilte Bögen nach Listen	unter- suchte Kinder	fehlen- de Bögen	eing. Bögen / unters. Kinder	Response (vor- läufig) aufgrund Listen	Korr. Nenner	<b>korr. Response</b>
Emsland	3145		3766	51	83,5%		3715	<b>84,7%</b>
Aschendorf	1650	1946	1938	16	85,1%	84,7%	1922	<b>85,8%</b>
Lingen	902	1143	1125	22	80,2%	78,9%	1103	<b>81,8%</b>
Meppen	593	762 <sup>9</sup>	703	13	84,4%	77,8 %	690	<b>85,9%</b>
Cloppenburg	1980	2275	2296 46 <sup>10</sup>	-	86,2%	87,0%	2250	<b>87,0%</b>
Oldenburg insg.	1305		1599	30 + 29	81,6%		1540	<b>84,7%</b>
Old. Vorversion	182		236		77,1%			
Oldenburg neu	1123		1334	30	84,2%			<b>86,0%</b>
Vechta	1513	1790	1827		82,8%	84,5%	1790	<b>84,5%</b>
<b>Insgesamt</b>	<b>7943</b>		<b>9442</b>		<b>84,1%</b>		<b>9295</b>	<b>85,5%</b>
Insgesamt ohne Vorversion	7761		9206		84,3%			<b>85,7%</b>

In Vechta konnte auf die detaillierten Angaben der Fragebogenverteilungsliste zurückgegriffen werden. In Cloppenburg verlief die Verteilung direkt per Anschreiben an die Eltern; hier konnte selbstverständlich die Anzahl der verschickten Briefe als Nenner verwendet werden. Bei der „korrigierten Responserate“ wurde ansonsten die Gesamtzahl der untersuchten Kinder in der Untersuchungsregion als Nenner herangezogen, wobei ergänzend der Nenner nach unten korrigiert wurde, sofern an einzelnen Schulen zu wenige Fragebögen ausgeteilt worden sind.

Die Responserate beträgt insgesamt 85,5%; sie variiert minimal zwischen den Landkreisen mit der Verteilung der Bögen über die Schulen in dem Bereich 84,5% - 84,7% und ist in Cloppenburg (Postversand) mit korrigierten 87,0% gegenüber den anderen Landkreisen geringfügig höher. Dies kann sowohl an der direkteren Ansprache als auch an der genaueren Nennerangabe liegen.

Von der Zielpopulation (Kinder mit mindestens einem deutschen Elternteil, die nicht weniger als zwei Jahre in der aktuellen Wohnung wohnen) liegen 6046 Datensätze (= 76,1% aller Fragebögen) vor.

Mit einer studienbezogenen korrigierten Responserate von 85,5% kann insgesamt von einer hohen Reponse gesprochen werden.

### 3.1.2 Details schulbezogener Response

Ergänzend zu den landkreisbezogenen Responseraten wurden schulbezogene Responseraten bestimmt, um so der im Vorfeld der Studie aufgeworfenen Frage zu begegnen, dass gerade in

<sup>9</sup> ohne Hasebrinkschule Meppen

<sup>10</sup> 46 Untersuchungen im Dezember (Integrationskindergärten)

Gemeinden mit hoher Intensivtierhaltungsdichte die Response geringer ausfiel, bedingt durch die Polarisierung der Bevölkerung zur Frage der möglichen gesundheitlichen Gefährdung durch Tierställe.

Von den insgesamt 241 Schulen wiesen nach den Berechnungen 12 Schulen einen Response unter 60% auf (s. Tabelle 3-2). Darunter finden sich keine Schulen in Gemeinden mit sehr hoher Intensivtierhaltungsdichte. (Genauere grafische Aufbereitung der schulspezifischen Responseraten: siehe Anhang A.1.)

Geht man von einer wahren Responserate von  $p = 0,85$  aus, so sind selbst bei der großen Anzahl beteiligter Schulen die geringen Responseraten in den zwölf Schulen allerdings nicht allein durch zufällige Schwankungen zu erklären. Während der Extremwert („Hasebrinkschule“) dadurch zustande kommt, dass im Vorfeld der Untersuchungen die Fragebögen nicht an die Eltern verteilt wurden, so dass nur direkt am Untersuchungstag selbst ausgefüllte Fragebögen in den Datenpool aufgenommen werden konnten, sind ähnliche Umstände bei den anderen Schulen nicht bekannt. Da keine soziodemografischen Daten vorliegen, kann die Frage nicht beantwortet werden, ob die geringere Response etwa auf Verständnisschwierigkeiten der Eltern – hervorgerufen z.B. durch einen höheren Ausländeranteil – basiert.

Über alternative Gründe der geringeren Teilnahme kann nur spekuliert werden; sie scheinen aber außerhalb der Fragestellung des Projektes zu liegen: Immerhin sind die Schulen mit geringer Response vornehmlich in den Städten der Region und nicht auf dem Lande selbst lokalisiert.

**Tabelle 3-2: Schulen mit Response < 60%**

	Response in %	Schule	Datum der Untersuchung
Cloppenburg	43	St. Andreas Cloppenburg	26-03-01
	49	Wallschule Cloppenburg	13-03-01
	58	Hemmelte	20-06-01
Vechta	55	Liobaschule Vechta	21-05-01
Lingen	58	Brögbern	18-04-01
	50	Erich-Kästner	20-04-01
	50	Mathias-Claudius	09-05-01
	52	Schepsdorf	31-05-01
	59	Holsten-Bexten	14-02-01
Aschendorf	51	Michaelschule Papenburg	02-05-01
Meppen	25	Hasebrinkschule	07-03-01
	36	Ansgarischule Twist	21-03-01

### 3.1.3 Einverständnis mit der Hautbefundung - Response Zusatzuntersuchungen

Insgesamt liegen 5150 verwertbare Hautbefunde vor; zusätzlich  $n = 290$  nicht verwertbare Hautbefunde (z.B. von nicht-geschulten Jugendärzten). Von den verwertbaren Befunden entfallen 3840 auf die Zielpopulation, was 74,6% aller verwertbarer Hautbefunde entspricht.

Im Landkreis Emsland wurden lediglich in Aschendorf von zwei der drei Schulärzte standardisierte Hautbefundungen durchgeführt; damit ist die Hautbefundung zum einen nicht flächendeckend durchgeführt worden.

Zum anderen resultiert die deutlich geringere Zahl von Hautbefunden im Vergleich zu den Fragebögen daraus, dass nicht alle Schulärzte die Befundung bereits zu Beginn der Schuleingangsuntersuchungen standardisiert durchgeführt haben. Da während der Eingangsuntersuchung zusätzliche nicht geschulte Untersucher hinzu kamen, müssen bei einer Response-Betrachtung die von diesen Ärzten untersuchten Kinder herausgenommen werden (Oldenburg: 111, Cloppenburg: 187). Ähnliches gilt für Untersuchungen vor Mitte Februar 2001, weil die Schulung der Schulärzte zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen war.

Verweigerungen seitens der Eltern hingegen waren - vor allem nach einer eventuellen persönlichen Aufklärung zum Termin der Schuleingangsuntersuchung - höchst selten; die Verweigerungsrate, die aus den vorliegenden Einverständniserklärungen abgeleitet werden kann, variiert mit den Landkreisen - verbunden mit einer eventuellen Aufklärung durch das schulärztliche Personal vor Ort. Die geringe Verweigerungsrate geht auch aus der Tabelle 3-3 hervor: der um das Datum und die Untersucher korrigierte Anteilswert „Befunde zu untersuchte Kinder“ ist fast ebenso hoch wie der Anteilswert „Fragebogen zu untersuchte Kinder“, so dass man davon ausgehen kann, dass die Hautbefundung fast komplett bei denjenigen Kindern stattgefunden hat, deren Eltern auch an der Befragung teilgenommen haben.

**Tabelle 3-3: Teilnahme Hautbefundung**

	unter- suchte Kinder	nach dem 12.2./15.2. untersuchte Kinder	eing. Bögen	verwertbare Befunde nach dem 12.2.	Befunde / unters. Kinder	Befunde / unters. Kinder (korr.)	Befunde / Bögen
Aschendorf	1938	1683	1650	1244	64,2%	<b>73,9%</b>	75,4%
Cloppenburg	2296	2034	1917	1629	70,9%	<b>80,1%</b>	85,0%
Oldenburg insg.	1599	1036	1306	764	47,8%	<b>73,7%</b>	58,5%
Vechta	1827	1753	1512	1448	79,3%	<b>82,6%</b>	95,8%
<b>Insgesamt</b>	<b>7660</b>	<b>6506</b>	<b>6385</b>	<b>5085</b>	<b>66,4%</b>	<b>78,2%</b>	<b>79,6%</b>

Die geringe Verweigerung bei den Einverständniserklärungen in Cloppenburg und vor allem in Vechta spiegelt sich auch in den korrigierten Raten „Befunde zu untersuchte Kinder“ wieder, die fast an die Raten der Bögen zu untersuchte Kinder heranreichen. Da in Vechta beide Schulärzte an der standardisierten Hautbefundung teilgenommen haben, ist der Anteil der Hautbefundungen von den per Fragebogen erfassten Kinder unmittelbar interpretierbar. Für die übrigen Regionen ist eine solche Interpretation nicht direkt möglich, da aus den Fragebogenangaben ohne Befundung nicht hervorgeht, welcher Schularzt das Kind untersucht hat.

### 3.1.4 Teilnahme SX1-Test

Bei den 1917 erfassten Cloppenburger Kindern konnte 1506 mal das Blut getestet (Anteil: 78,6%) werden; der Anteil der erteilten Einverständnisse beläuft sich sogar auf 79,0%. Für die Zielpopulation ergibt sich mit 1072 Blutbefunden ein Anteilswert von 78,8%. Da die Bluttestung ebenfalls erst ab dem 12.02.2001 durchgeführt worden ist, bezieht sich die korrigierte Responserate nur auf die Kinder, die ab dem 12.02. untersucht wurden (n = 2221), und beträgt 67,8%.

## 3.2 Datenaufbereitung und Eingabe

Die Datenerfassung wurde extern von der ARGEFA GmbH durchgeführt.

Die Dateneingabe erfolgte nach einer detaillierten Absprache über die zu verwendenden Codierungen wie auch zu möglichen „Sprüngen“, d.h. einem Überspringen von einzelnen Items aufgrund der Filterführung bei der Fragebogengestaltung. Nach der Eingabe der ersten 322 Bögen wurden die Codierungsanweisungen durchgesehen und ergänzt.

Die endgültigen Codelisten sowie bei der Eingabe verwendete „Sprünge“ wurden von der ARGEFA dokumentiert und sind ebenso wie der endgültige Code-Plan im Anhang A.2 beigelegt.

Die im folgenden beschriebenen Korrekturen an der Roh-Datei sind im Detail den SAS-Programmlistings zur Erzeugung der AABEL-Arbeitsdateien (Anhang A.4) zu entnehmen.

### 3.2.1 Zwillingscodierung

Bei der Eingabe konnten einige Bögen identifiziert werden, bei denen Angaben für zwei Zwillingskinder gemacht worden sind. Diese Bögen wurden entsprechend dupliziert und bei der Eingabe mit einer Indikatorvariable „Zwilling“ kenntlich gemacht.

Darüber hinaus wurden in der Vertrauensstelle des Projektes die für die Expositionsabschätzung ohnehin erfassten Adressen und Namen der Kinder nach wahrscheinlichen Zwillingen durchgesehen. Dabei konnten weitere Zwillingspaare identifiziert werden, was schließlich mit 86 identifizierten Zwillingspaaren und sechs Drillings zu einer realistischen Häufigkeit<sup>11</sup> von Zwillingen in der Erhebungsregion führt.

Von den Zwillings- bzw. Mehrlingspaaren wurde ein Kind zufällig als „Repräsentant“ ausgewählt (Zwilling = 1); die übrigen Zwillingskinder wurden entsprechend indiziert, so dass sie bei späteren induktiven Auswertungen ausgeschlossen werden können, um der Grundannahme unabhängig verteilter Beobachtungen zu genügen. Zusätzlich wurden 17 Geschwisterkinder identifiziert, von denen das Regeleinschulungskind für die induktiven Analysen ausgewählt wurde.

### 3.2.2 Missingkorrekturen und echte Recodierungen

Nicht plausible Angaben (Werte außerhalb der vorgesehenen Wertebereiche) wurden i.d.R. bereits während der Eingabe nach genauen zwischen ARGEFA und NLGA abgesprochenen Regeln recodiert. Ergänzungen dazu wurden bei den folgenden Schritten der Datenaufbereitung als Programmstatements aufgenommen, wobei auch anhand der konkreten Daten einige Problemfälle bei anstehenden Recodierungen plausibel gelöst werden konnten.

Bei übersprungenen Fragen bzw. Fragenblöcken nach einer Eingangsfrage wurden zum einen die aufgrund der Filterführung bedingten fehlenden Werte („missings“; in der folgenden Recodierungstabelle als Punkte „.“ dargestellt) sachlogisch ersetzt, sofern bspw. die verneinte Eingangsfrage bereits die Antwort der übersprungenen Frage impliziert. (Beispiel einer Eingangsfrage „Hatte ihr Kind irgendwann ..?“; bei Verneinung kann die Frage „Hatte ihr Kind in den letzten 12 Monaten“ übersprungen werden.)

Neben dem sachlogischen Ergänzen von missings aufgrund der Filterführung bei der Fragebogengestaltung kam es vereinzelt zu eindeutig sich widersprechenden Angaben bei an sich eindeutig formulierter Fragestellung (Beispiel: „Symptomatik irgendwann: nein“,

---

<sup>11</sup> Nach der sogenannten Hellin-Regel kommt in etwa auf jede 85. Geburt eine Zwillingsgeburt.

„Symptomatik in den letzten 12 Monaten: ja“). In diesen Fällen wurde in der Regel die genauere Information gewertet und eine der Fragen von einem an sich gültigen Wert auf einen anderen recodiert.

**Recodierungsschema:**

<i>Eingangsfrage:</i>	<i>konkretisierte Folgefrage</i>	<i>Recodierung</i>
ja	.	Missingkorrektur nicht möglich
nein	.	Folgefrage: „. → nein“
.	ja	Eingangsfrage: „. → ja“
.	nein	Missingkorrektur nicht möglich
nein	ja	Eingangsfrage: „nein → ja“
nein	ja	Folgefrage: „ja → nein“

Sofern in den Fragebogenblöcken (Besitz oder Kontakt von Haustieren, Angaben zu familiären Atopien etc.) kein einziges Item – auch nicht die „Nullabfragen“ – angekreuzt wurde, wurde der gesamte Fragenblock auf Missing gesetzt.

Eine Besonderheit stellen die Angaben der Frage 84 zu geschwisterlichen Atopien dar: sofern in den Fragen 4 und 5 keine Angaben zu Geschwistern getroffen wurden, wurden diese Angaben auf Missing gesetzt.

### 3.2.3 Ergänzungen der Fragebogendatei

Indikatorvariablen zu Risikofaktoren und Zielerkrankungen wurden aus den Originalitems gebildet und dauerhaft an die korrigierten Originaldaten angehängt. Die Expositionsangaben – sowohl die errechneten jahresdurchschnittlichen Bioaersolkonzentrationen am Wohnort des Kindes (vgl. Kapitel 1.4) als auch Angaben zu Entfernungen und Tierbesatz der beiden nächstgelegenen großen Ställe im Umkreis von 500 Metern – wurden ebenso wie die IgE-Befunde mit der Fragebogendatei dauerhaft verknüpft („mergen“).

Ein Überblick über die Arbeitsdateien ist im Anhang A.3 aufgeführt.

## 3.3 Grundauszählung

Die Grundauszählung ist dem Anhang B zu entnehmen, wobei die Häufigkeiten der zumeist diskreten Fragen direkt neben die Antwortvorgaben des Fragebogens eingefügt wurden.

Neben der Beschreibung der Gesamtdatei (n = 7943) wurde in ähnlicher Weise die sogenannte Zielpopulation (n = 6046; vgl. Kapitel 3.1.1) beschrieben, bei der nur Kinder von Eltern deutscher Herkunft, die seit mindestens zwei Jahren in der aktuellen Wohnung leben, berücksichtigt werden.

Eine weitere Deskription erfolgt nach Herkunft, Geschlecht und subjektiver Exposition (Anhang C.1; vgl. Kapitel 6.1).

Für über das Deskriptive hinausgehende Auswertungen wurden Daten von Geschwisterkindern ausgeschlossen, wobei ein Geschwisterkind zufällig als Repräsentant ausgewählt wurde (vgl. Kapitel 3.2.1).



Eine weitere Einschränkung der Zielpopulation erfolgt dadurch, dass nicht für alle Kinder die Exposition geschätzt werden konnte, weil – wie für den gesamten Landkreis Oldenburg – den Wohnadressen keine Tierstalldaten zugeordnet werden konnten, oder aber, weil Daten aufgrund anderer Gründe ausgeschlossen wurden. Für die jeweiligen Auswertungsschritte ist daher die jeweils zugrundeliegende Population angegeben.

### 3.4 Aufbereitung der Expositionseingangsdaten

#### 3.4.1 Stalldaten

Von den drei Landkreisen, die über eine elektronische Datenbank verfügten (vgl. Kapitel 2.2.1), wurden insgesamt 13714 Stallanlagen übermittelt (Tabelle 3-4), die zunächst um die nicht belegten Stallanlagen bereinigt wurden. 378 Stallanlagen waren keine Geokoordinate zugeordnet worden, obwohl sie mit Tieren belegt waren. Die meisten dieser Stallanlagen befinden sich im Landkreis Emsland, wo sich die Datenbank zum Zeitpunkt der Datenabfrage gerade im Aufbau befand und die äußerst zeitintensive Georeferenzierung noch nicht abgeschlossen war.

*Tabelle 3-4: Anzahl der Stallanlagen, deren Daten von den Landkreisen übermittelt wurden.*

Anzahl Stallanlagen	Cloppenburg	Emsland	Vechta	Alle Landkreise
Insgesamt übermittelt	4398	6088	3228	13714
.. davon unbelegt	558	997	496	2051
.. belegt, ohne Koordinate	9	360	9	378
.. belegt, mit Koordinate	3831	4731	2723	11285

Der Anteil der Tiere, die zwar bei den Kreisveterinären erfasst, aber räumlich nicht zuzuordnen sind und somit auch für die Expositionsabschätzung nicht zur Verfügung stehen, ist in Tabelle 3-5 angegeben<sup>12</sup>. Die Tierzahlen aus den Stallanlagen, für die vollständige Angaben vorliegen, sind in Tabelle 3-6 zusammengestellt.

*Tabelle 3-5: Anzahl der Tiere in nicht georeferenzierten Stallanlagen (Prozente bezogen auf die Gesamtzahl der pro Landkreis übermittelten Tierzahlen).*

	Cloppenburg		Emsland		Vechta		Alle Landkreise	
Rinder	87	(0,03%)	9.129	(4,52%)	433	(0,32%)	9.649	(1,62%)
Schweine	1.797	(0,10%)	68.913	(6,30%)	2.418	(0,23%)	73.128	(1,90%)
Hühner	22	(0,00%)	2.623.755	(22,7%)	10	(0,00%)	2.623.787	(7,72%)
Puten	0	(0,00%)	89.000	(20,6%)	0	(0,00%)	89.000	(1,87%)

<sup>12</sup> Die Untererfassung von Geflügeltierstallungen im Landkreis Emsland aufgrund der fehlenden Georeferenzierung könnte zu einer Unterschätzung der Exposition führen. Allerdings kann – ebenso wie für die übrigen Landkreise – nicht die Relevanz der nicht-erfassten Tierstallungen für die Exposition abgeschätzt werden, noch kann diese Untererfassung mittels Gewichtungsfaktoren korrigiert werden. Diese Untererfassung stellt vielmehr eine identifizierte Quelle einer gewissen Unschärfe bei der Expositionserfassung dar, während mögliche weitere Quellen gar nicht erst identifizierbar sind. Eine Unschärfe kommt bspw. auch allein dadurch zustande, dass die durchschnittliche Exposition an der Wohnung ersatzweise für die allgemeine durchschnittliche Exposition herangezogen wird.

**Tabelle 3-6: Anzahl der in den georeferenzierten Stallanlagen gehaltenen Tiere nach Daten der Landkreise.**

	Cloppenburg	Emsland	Vechta	Alle Landkreise
Rinder	261.524	192.652	133.297	587.473
Schweine	1.726.681	1.024.702	1.033.371	3.784.754
Hühner	8.841.210	8.914.042	13.600.486	31.355.738
Puten	3.705.732	343.992	609.607	4.659.331

### 3.4.2 Probandenadressen

Ein direkter Abgleich zwischen den Probandenadressen und der Adressdatenbank des LGN (vgl. Kapitel 2.2.2) liefert ohne vorhergehende Aufbereitung der Adressen eine Erkennungsrate von nur knapp 60 %. Hierfür sind überwiegend die folgenden Ursachen auszumachen:

- Die Probandenadressen wurden von den Fragebögen manuell in eine elektronische Datenbank eingegeben. Hierbei kommt es einerseits zu Fehlern beim Lesen der handschriftlichen Einträge und andererseits zu Übertragungsfehlern bei der Eingabe.
- Von den Probanden wird meist die postalische Bezeichnung ihres Wohnortes verwendet. Diese entspricht aber nicht immer den in der LGN-Adressdatenbank verwendeten Bezeichnungen der Verwaltungseinheiten. Zudem werden von den Probanden gelegentlich noch veraltete Ortsbezeichnungen verwendet.
- Die Schreibweise der Adressen variiert bezüglich der Verwendung von Bindestrichen, Abkürzungen (insbesondere bei Eigennamen) und Zusätzen. Diese Unterschiede sind zwar oft marginal, erschweren bzw. verhindern aber die direkte Identifizierung durch die formalen Datenbankabfragen.

Um die rund 6600 zu prüfenden Adressen effizient georeferenzieren zu können, wurde eine spezielle Software entwickelt, die für nicht unmittelbar identifizierte Adressen ähnliche Adressen aus der Datenbank herausucht. Hiermit können dann die Probandenadressen korrigiert werden, wenn die Übereinstimmung zwischen der Adressdatenbank und den Probandenadressen hinreichend groß sind und eine Korrektur plausibel ist (z.B. bei abgekürzten Adressbestandteilen).

Insgesamt liegen die Adressen von 6609 Probanden aus den Landkreisen Cloppenburg, Emsland und Vechta vor. Nach entsprechender Aufbereitung konnten 5999 Adressen (90,8 %) georeferenziert werden. Bei den 610 nicht georeferenzierbaren Adressen lagen in 37 Fällen nur unvollständige Angaben seitens der Probanden vor. In 68 Fällen konnte die angegebene Straße und in 505 Fällen die angegebene Hausnummer nicht in der Adressdatenbank identifiziert werden. Da einige der nicht gefundenen Straßen gleich von mehreren Probanden angegeben wurden, ist davon auszugehen, dass die Straßen lediglich noch nicht in die Adressdatenbank des LGN eingearbeitet wurden. Dieser Fall wird beispielsweise häufig bei Neubausiedlungen auftreten. Das Ergebnis der Georeferenzierung ist getrennt für die drei Landkreise in Tabelle 3-7 aufgeführt.



**Tabelle 3-7: Übersicht über die Georeferenzierung der Probandenadressen aufgegliedert nach Landkreisen.**

	Cloppenburg	Emsland	Vechta	Alle Landkreise
Adressen insgesamt	1978 (100,0%)	3121 (100,0%)	1510 (100,0%)	6609 (100,0%)
Adressen georeferenziert	1863 (94,2%)	2708 (86,8%)	1428 (94,6%)	5999 (90,8%)
Adressen fehlerhaft	115 (5,8%)	413 (13,2%)	82 (5,4%)	610 (9,2%)
davon:				
Unvollständige Angabe	9	14	14	37
Ort unbekannt	0	0	0	0
Straße unbekannt	12	50	6	68
Hausnr. unbekannt	94	349	62	505

Vor der weiteren Bearbeitung muss geprüft werden, ob die Wohnung der Probanden in der Nähe der äußeren Grenze des Untersuchungsgebiets liegt. Wenn der Abstand der Wohnung zur Grenze des Untersuchungsgebiets kleiner als der Einzugsradius ist, müssten für die Expositionsabschätzung auch Stallanlagen aus Arealen berücksichtigt werden, die durch die Stalldatenbank nicht abgedeckt sind. In diesen Fällen würde die mit dem Modell berechnete Exposition systematisch unterschätzt. Damit ist die Expositionsabschätzung nur gültig für Probanden, deren Wohnadressen im zentralen Bereich des Untersuchungsgebietes liegen. Je größer der Einzugsradius gewählt wird, desto mehr Probanden müssen nach diesem Kriterium von der weiteren Bearbeitung ausgeschlossen werden (Tabelle 3-8). So kann bei einem Einzugsradius von 500 m für 90 Probanden aufgrund der Randlage das Expositionsmodell nicht angewendet werden. Bei einem Einzugsradius von 2000 m liegen immerhin schon 632 Probandenwohnungen im Randbereich der Untersuchungsgebiets, was gut 10% der georeferenzierten Adressen entspricht. Für 15 Probanden, die zwar in Schulen der Landkreise Cloppenburg, Emsland oder Vechta eingeschult werden, aber außerhalb des Untersuchungsgebiets wohnen, kann aus dem gleichen Grund keine Expositionsabschätzung mit dem Modell durchgeführt werden.

**Tabelle 3-8: Anzahl der Probanden nach Abstand zwischen der Wohnung der Probanden und der Grenze des Untersuchungsgebiets (LK Cloppenburg, Emsland, Vechta).**

Abstand in m	Anzahl Probanden
0-500 m	90 (1,5%)
500 – 1000 m	150 (2,5%)
1000 – 2000 m	392 (6,5%)
2000 – 3000 m	560 (9,3%)
> 3000 m	4792 (79,9%)
Außerhalb der U-Gebiets	15 (0,3%)
Gesamt	5999 (100%)

## 4 Datenqualität

### 4.1 Datenqualität Expositionsangaben

Ein Problem bei der Verwendung der geschätzten Bioaerosolmissionen ist, dass die Unsicherheit dieser modellgestützten Schätzungen unbekannt ist; d. h. die Schätzungsgenauigkeit dieser bedeutenden Regressoren wird an keiner Stufe der weiteren Verarbeitung berücksichtigt, als ob es sich bei diesen Schätzungen um exakte beziehungsweise hinreichend genau bestimmte Werte handele. Daher kann im Folgenden nicht die Validität der Expositionsschätzungen oder die Sensitivität der Ergebnisse der Modellrechnungen in Abhängigkeit ihrer Eingangsparameter näher beschrieben werden, wobei dies auch nicht im Rahmen des Projektes zu beantworten ist, sondern die geschätzte Exposition<sup>13</sup> wird weiterhin als nicht-zufällige Größe in den späteren Analysen betrachtet.

Gegenstand der folgenden Auswertungen ist vielmehr zum einen, wie gut subjektive und objektive Angaben zu den benachbarten Tierställen übereinstimmen, um davon abgeleitet beantworten zu können, ob eine Approximation der objektiven Stalldaten durch (subjektive) Angaben im Fragebogen möglich ist. Falls eine hinreichend verlässliche Übereinstimmung zwischen den subjektiven und den auf offiziellen Tierstalldaten basierenden objektiven Angaben gefunden wird, könnten für den Landkreis Oldenburg, für den keine objektiven Stalldaten vorliegen, die subjektiven Angaben hilfsweise herangezogen werden. Eine Übereinstimmung könnte sich auf Angaben zu Entfernung und Tierbesatz beziehen oder auch nur auf die Angabe, dass sich ein Stall in der Nähe befände.

Zum anderen werden die objektiven Expositionsparameter selbst gegeneinander gestellt, um das Ausmaß der Korrelation der einzelnen Bioaerosole zu quantifizieren und um mögliche Kategorisierungen und den damit einhergehenden Informationsverlust zu diskutieren.

Für die folgenden Auswertungen wurden Geschwisterkinder sowie Kinder, die am Rand (je nach Problemstellung bis zu 500m beziehungsweise bis 2km) der Untersuchungsregion wohnen, ausgeschlossen.

#### 4.1.1 Übereinstimmung subjektiver und objektiver Stallangaben

Die erste zentrale Fragestellung ist, inwieweit die Pobanden-Angabe, ein „großer Stall“<sup>14</sup> befinde sich im Umkreis von 500 Metern, mit den objektiven Daten übereinstimmt. Es zeigt sich, dass eher weniger benachbarte Ställe angegeben werden, als tatsächlich vorhanden sind. Dies könnte daran liegen, dass die Entfernung von 500 Metern subjektiv als weiter empfunden wird oder dass die Abgrenzung „großer“ gegenüber kleinen Ställen fehlschlägt.

**Tabelle 4-1: objektive versus subjektive Entfernung zum nächsten großen Tierstall; 500m-Grenze:**

		Fragebogenangabe (subjektiv)		
		Stall > 500m	Stall <= 500m	
Tierstalldaten (objektiv)	Stall > 500m	1751	161	1912 (39,4%)
	Stall <= 500m	1361	1575	2936 (60,6%)
		3112 (64,2%)	1736 (35,8%)	4848 (100%)

<sup>13</sup> Als Exposition wird wie beschrieben verkürzend die „Aussetzung gegenüber Emissionen von Bioaerosolen aus Anlagen der Intensivtierhaltung“ bezeichnet (vgl. genauer Kapitel 1.4.1).

<sup>14</sup> Ein großer Stall wird im Fragebogen anhand der Belegung ( mehr als 20 Rindern oder Sauen, 100 Schweine oder 1000 Geflügel ) definiert.

Daraus ergibt sich für die Übereinstimmung der subjektiven mit den objektiven Daten eine „Sensitivität“ („falls ein großer Stall da ist, wird er angegeben“) von 53,6% und eine „Spezifität“ („falls kein großer Stall da ist, wird auch keiner angegeben“) von 91,6%. Bei einer engen Interpretation der Spezifität wird dabei implizit angenommen, dass die „objektiven“ Daten valide sind, insbesondere also kein neuer großer Stall zwischenzeitlich errichtet wurde.

Die Übereinstimmung zwischen subjektiven und objektiven Angaben bei diesem recht groben Expositionsindikator „großer Stall näher als 500m“ würde zu keiner befriedigenden Verbesserung der Schätzung für den Landkreis Oldenburg führen, ob sich ein großer Stall (objektiv) im 500m-Umkreis befände:

Es gibt 1129 Beobachtungen aus Oldenburg, bei denen die Personen angegeben haben, es wäre kein Großer Stall in der Nähe, sowie 549, die mindestens einen großen Stall angegeben haben.

Würde man für alle dieser in der Summe 1678 Beobachtungen annehmen, dass sie sich im 500m-Umkreis zu einem Tierstall befinden, so würde man – unter der Annahme gleicher Stalldichte in Oldenburg und den anderen Landkreisen – damit ohne Information über die subjektive Tierstallentfernung 60,6% erwartungsgemäß richtig klassifizieren. Unter Berücksichtigung der obigen – aus den übrigen Landkreisen abgeleiteten – Spezifität und Sensitivität, würde man bei Gültigkeit dieser Maßzahlen auch für die Oldenburgischen Eltern, erwartungsgemäß 66,3% richtige Zuordnungen<sup>15</sup> vornehmen und damit die „naive Schätzung“, nach der überall ein großer Stall in 500m-Umkreis sich befände, nur unwesentlich verändern.

Da für den Landkreis Oldenburg eine geringere Tierstalldichte anzunehmen ist als für die übrigen drei Landkreise, insbesondere Vechta und Cloppenburg, kann man den obigen Ansatz allerdings weiter verfeinern: Würde man genauer über einen Proportionalschätzansatz mit den subjektiv in der Nähe eines Stalles Wohnenden als Hilfsvariable den Anteil der richtig Zugeordneten schätzen, käme man für Oldenburg auf 55,2%.<sup>16</sup>

Der Zugewinn an Zuordnungssicherheit durch die Kenntnis der subjektiven Entfernung ist somit – bei dieser dichotomen Variablen – in beiden Fällen im Vergleich zu den „naiven“ ohne die subjektiven Zusatzinformationen geschätzten 60,6% eher gering. Eine hilfswise Ergänzung der objektiven Angabe „großer Stall innerhalb 500m Umkreises“ durch die subjektive Angabe drängt sich somit nicht auf.

Wählt man anstelle der im Fragebogen vorgesehenen 500m die 300m als Schnittpunkt, so verbessert sich die Übereinstimmung zwischen subjektiven und objektiven Entfernungsangaben. Allerdings liegt dies wesentlich daran, dass die Personen aus der Betrachtung in der folgenden „300m-Tabelle“ herausfallen, die zwar einerseits angeben, ein großer Stall befinde sich im 500m-Umkreis, ohne dass sie aber andererseits die Entfernung genauer angeben (können).

---

<sup>15</sup> Der Zähler errechnet sich gemäß:  $549 * 0,916 + 1129 * 0,536$ ; der Nenner beträgt: 1678

<sup>16</sup> Quotient der Personen im 500m-Umfeld (subjektiv) Oldenburg zu Referenzgebiet multipliziert mit Personen im 500m-Umfeld (objektiv) Referenzgebiet, i.e.  $0,327 / 0,359 * 60,6\%$ .

**Tabelle 4-2: objektive versus subjektive Entfernung zum nächsten großen Tierstall; 300m-Grenze**

		Fragebogenangabe (subjektiv)		
		Stall > 300m	Stall <= 300m	
Tierstalldaten (objektiv)	Stall > 300m	2589	235	2824 (65,5%)
	Stall <= 300m	507	983	1490 (34,5%)
		3096 (71,8%)	1218 (28,2%)	4314 (100%)

Daraus ergibt sich für die Übereinstimmung der subjektiven mit den objektiven Daten eine „Sensitivität“ von 80,7% und eine „Spezifität“ von 83,6%.

Sobald somit die Eltern auch genauere Angaben zur Entfernung zum nächsten großen Stall treffen können, verbessert sich die Übereinstimmung von subjektiven und objektiven Daten. Allerdings können bei weitem nicht alle Eltern entsprechend genaue Angaben treffen, so dass diese aus der hohen Übereinstimmung resultierende Möglichkeit, ersatzweise die subjektiven Angaben heranzuziehen, nur einen Teil der Oldenburgischen Eltern betraf.

#### 4.1.2 Übereinstimmung der Entfernungsangaben

Bei den 1575 Personen, die sowohl nach eigener Einschätzung als auch nach den Tierstalldaten dichter als 500m an einem großen Stall wohnen, kann die Übereinstimmung der Entfernungsangaben und der Angaben zum gehaltenen Viehbestand geprüft werden.

Zunächst wurde dazu die Validität der Fragebogenangabe „Stall befindet sich direkt an der Wohnung (bis 50m)“ abgeschätzt:

**Tabelle 4-3: Validität der Angabe, großer Stall liegt direkt an der Wohnung (< 50m)**

		Fragebogenangabe (subjektiv)		
		Stall <= 50m	Stall > 50m	
Tierstalldaten (objektiv)	Stall <= 50m	209	73	282 (17,9%)
	Stall > 50m	236	1057	1293 (82,1%)
		445 (28,3%)	1130 (71,8%)	1575 (100%)

Daraus ergibt sich eine hohe Übereinstimmung: falls ein großer Stall weniger als 50m entfernt ist, wird dies entsprechend von 74,1%, bei mehr als 50m sogar in 81,7% richtig angegeben.

In den 1057 Fällen, bei denen subjektiv wie objektiv der nächste große Stall mehr als 50m entfernt ist, wurde die Korrelation zwischen den beiden Entfernungsangaben zum nächsten großen Stall berechnet. Sie beläuft sich auf (zwar hochsignifikante) 0,48 beziehungsweise im logarithmierten Maßstab auf 0,51. Da der Messbereich zweiseitig bei 50 beziehungsweise 500m gekappt ist, ist diese Korrelation allerdings nicht als übermäßig hoch einzustufen.

Bei Kindern, die in unmittelbarer Nähe zu großen Ställen wohnen, handelt es sich oftmals um Bauernkinder. Daher bietet sich ergänzend eine Betrachtung an, bei der die Daten von Bauernkindern herausgenommen wurden:

**Tabelle 4-4: Validität der Angabe, Stall liegt direkt an der Wohnung (< 50m) – ohne Bauernkinder -**

		Fragebogenangabe (subjektiv)		
		Stall <= 50m	Stall > 50m	
Tierstalldaten (objektiv)	Stall <= 50m	15	15	30 (2,6%)
	Stall > 50m	167	974	1141 (97,4%)
		182 (15,5%)	989 (84,5%)	1171 (100%)

Die absolute Anzahl der sehr dicht an einem Tierstall wohnenden Kinder nimmt damit sehr deutlich ab, so dass die Übereinstimmungsmaße beziehungsweise „Stall > 50m“ praktisch bedeutungslos sind (die Hälfte der Probanden, die näher als 50m an einem Stall leben, geben dies korrekt an; bei einer Entfernung über 50m 85,4%).

Der Zusammenhang zwischen den subjektiven Angaben zu Tierzahl und Tierart und den objektiven Stalldaten (basierend auf  $n = 1575$ , s.o.) ist sogar noch kritischer als die subjektiven Entfernungsangaben zu bewerten: Allein aufgrund der häufigen fehlenden Angaben können die Variablen im Fragebogen praktisch nicht weiterverwendet werden. Aber selbst falls Angaben zu Tierzahlen gemacht wurden, weichen diese teilweise ganz erheblich von den objektiven Tierstallzahlen ab.

#### 4.1.3 Analyse der objektiven Expositionsdaten – Korrelation und Dimensionalität

Bei dieser Unterauswertung allein der objektiven Expositionsangaben kann auf die maximal verfügbaren Daten der AABEL-Grunddatei zurück gegriffen werden, wobei lediglich die Angaben zu Geschwisterkindern [Unabhängigkeit der Beobachtungen] sowie von Kindern, die innerhalb des 2km-Randes der Untersuchungsregion wohnen, ausgeschlossen wurden.

Die sechs anhand von Ausbreitungsrechnungen bestimmten Expositionsvariablen korrelieren derart hoch miteinander, dass eine gemeinsame Modellierung von zwei oder mehr Variablen als Einflussgrößen in verallgemeinerten linearen Modellen schwer möglich ist, da aufgrund der Multikollinearität die Parameterschätzungen ( $\beta$ -Koeffizienten) nicht stabil und damit kaum interpretierbar wären (vgl. Kapitel 2.3.4).

**Tabelle 4-6: Korrelationsmatrix<sup>17</sup>; Original Werte (n = 5268)**

	Ges.keim	Entx_Atm	Entx_Alv	Staub_Atm	Staub_Alv
Pilze	,793	,808	,883	,931	,945
Ges.keim		,997	,960	,874	,96
Entx_Atm			,978	,905	,937
Entx_Alv				,974	,986
Staub_Atm					,993

Die Korrelation der logarithmierten Werte ist sogar noch höher, da die Werte stärker gestaucht werden. So ist die minimale Korrelation der logarithmierten Werte zwischen diesen sechs Variablen 0,962 (zwischen Pilzkonzentration und Gesamtkeimkonzentration), maximal 0,998.

<sup>17</sup> Angegeben ist der rechte obere Teil der Korrelationsmatrix; die mit Einsen besetzte Hauptdiagonale sowie die spiegelbildliche linke untere Hälfte sind wie auch in den folgenden Tabellen nicht aufgeführt.

Ges.keim steht für Gesamtkeimkonzentration, Pilze für Pilzkonzentration, Entx\_Atm bzw. Entx\_Alv für die atembare bzw. alveolengängige Endotoxinfraktion und entsprechend Staub\_Atm bzw. Staub\_Alv für die atembare bzw. alveolengängige Staubfraktion.

**Tabelle 4-7: Korrelationsmatrix der berechneten Bioaerosole; log. Werte (n = 5268)**

	Ges.keim	Entx_Atm	Entx_Alv	Staub_Atm	Staub_Alv
Pilze	,962	,964	,978	,984	,990
Ges.keim		,998	,987	,970	,980
Entx_Atm			,995	,981	,987
Entx_Alv				,996	,997
Staub_Atm					,998

Bei der Spearman'schen Rangkorrelation ist es unerheblich, ob als Eingangsvariablen die Original- oder die logarithmierten Variablen gewählt werden, da nur die Rangordnung der Werte von Interesse ist:

**Tabelle 4-8: Rang-Korrelationsmatrix (n = 5268)**

	Ges.keim	Entx_Atm	Entx_Alv	Staub_Atm	Staub_Alv
Pilze	,956	,961	,978	,984	,990
Ges.keim		,997	,984	,962	,975
Entx_Atm			,993	,975	,984
Entx_Alv				,994	,997
Staub_Atm					,998

Die Korrelation zwischen den verschiedenen Bioaerosolen ist auch deshalb so hoch, weil in gewissen – gerade auch bevölkerungsrelevanten Gebieten wie den Städten – praktisch keine Exposition auftritt. Da für spätere Betrachtungen hingegen vor allem die Bereiche mit deutlicher Exposition interessieren, wurden diese Korrelationsanalysen auch eingeschränkt für die höchsten geschätzten Expositionen durchgeführt.

Dabei wurde die Korrelation eingeschränkt für die Beobachtungen bestimmt, bei denen auch tatsächlich nennenswerte Zusatzbelastungen vorliegen; dazu sind die Beobachtungen berücksichtigt worden, für die eine (zusätzliche) Gesamtkeimkonzentration von 1 E 2,5 KBE/m<sup>3</sup> oder gar 1 E 3 KBE/m<sup>3</sup> errechnet worden ist. In den Tabellen 4-9 bis 4-11 sind die dann resultierenden Korrelationen analog zu den Tabellen 4-6 – 4-8 aufgeführt; dabei wurden die inhalierbaren Endotoxin - beziehungsweise Staubanteile, die mit ihren jeweiligen alveolengängigen Pendanten mit 0,960 beziehungsweise 0,987 bereits in der Originalskalierung extrem stark korrelieren, nicht weiter aufgeführt.

**Tabelle 4-9: Korrelationsmatrix für Beobachtungen mit nennenswerter Exposition; Originalskalierung**

	Gesamtkeimkonz $\geq$ 1 E 2,5 KBE/m <sup>3</sup> (n = 713 )			Gesamtkeimkonz $\geq$ 1 E 3 KBE/m <sup>3</sup> (n = 93)		
	Ges.keim	Endt_Alv	Staub_Alv	Ges.keim	Endt_Alv	Staub_Alv
Pilze	,647	,797	,910	,476	,668	,857
Ges.keim		,931	,849		,930	,805
Endt_Alv			,973			,952



**Tabelle 4-10: Korrelationsmatrix für Beobachtungen mit nennenswerter Exposition; log. Werte**

	Gesamtkeimkonz $\geq 1 \text{ E } 2,5 \text{ KBE/m}^3$ (n = 713 )			Gesamtkeimkonz $\geq 1 \text{ E } 3 \text{ KBE/m}^3$ (n = 93)		
	Ges.keim	Endt_ Alv	Staub_ Alv	Ges.keim	Endt_ Alv	Staub_ Alv
Pilze	,719	,905	,967	,576	,818	,940
Ges.keim		,886	,812		,873	,753
Endt_ Alv			,981			,962

**Tabelle 4-11: Rang-Korrelationsmatrix für Beobachtungen mit nennenswerter Exposition**

	Geskeimkonz $\geq 10 \text{ E } 2,5 \text{ KBE/m}^3$ (n = 713 )			Geskeimkonz $\geq 10 \text{ E } 3 \text{ KBE/m}^3$ (n = 93)		
	Ges.keim	Endt_ Alv	Staub_ Alv	Ges.keim	Endt_ Alv	Staub_ Alv
Pilze	,681	,926	,981	,613	,893	,971
Ges.keim		,838	,751		,818	,701
Endt_ Alv			,978			,966

Alternativ zu den Ursprungsvariablen wurde die erste Hauptkomponente der vier Bioerosolbestandteile Gesamtkeimkonzentration, Pilzkonzentration, alveolengängiges Endotoxin und alveolengängiger Staubanteil als niederdimensionale Größe, die die Informationen verdichtet, herangezogen (vgl. Kapitel 2.3.4). Die Variablen zum inhalierbaren Endotoxin beziehungsweise Gesamtstaub sind dabei nicht berücksichtigt worden, da sie ohnehin mit ihrem alveolengängigen Pendant extrem hoch korrelieren und in einer Hauptkomponente, die auf allen sechs Bestandteilen basieren würde, Endotoxin und Staub gegenüber Pilz- und Gesamtkeimkonzentration ein zu hohes Gewicht gehabt hätten. Die minimale Korrelation der so bestimmten Hauptkomponente der Korrelationsmatrix mit einer der Originalvariablen beträgt 0,875 (mit Pilzkonzentration). Das Maximum beträgt 0,989, und zwar zum alveolengängigem Staubanteil, so dass die Hauptkomponente fast als monoton transformierte Staubvariable interpretierbar ist.

Neben dieser Hauptkomponente werden aber ebenso die Originalvariablen weiter verwendet; u.a. wird bei den bivariaten Analysen mit der leicht interpretierbaren Größe „Gesamtkeimkonzentration“ gearbeitet [vgl. Kap. 6], um auch einen Vergleich mit anderen Arbeiten zu ermöglichen. Zudem lässt sich die Gesamtkeimkonzentration recht elegant in fünf halbwegs gleich stark besetzte Gruppen kategorisieren:

$$5 \Leftrightarrow \text{Gesamtkeimkonzentration} > 1 \text{ E } 2,5 \text{ KBE/m}^3 \approx 316 \text{ KBE/m}^3$$

$$4 \Leftrightarrow \text{Gesamtkeimkonzentration} \leq 1 \text{ E } 2,5 \text{ KBE/m}^3 \approx 316 \text{ KBE/m}^3$$

$$3 \Leftrightarrow \text{Gesamtkeimkonzentration} \leq 1 \text{ E } 2 \text{ KBE/m}^3 = 100 \text{ KBE/m}^3$$

$$2 \Leftrightarrow \text{Gesamtkeimkonzentration} \leq 1 \text{ E } 1,5 \text{ KBE/m}^3 \approx 32 \text{ KBE/m}^3$$

$$1 \Leftrightarrow \text{Gesamtkeimkonzentration} \leq 1 \text{ E } 1 \text{ KBE/m}^3 = 10 \text{ KBE/m}^3$$

Daneben lassen sich auch nennenswert Exponierte anhand einfacher Dummy-Codierungen („1“) basierend auf den Originalvariablen indizieren, wobei die Beobachtungen, bei denen die errechnete Exposition ohnehin gegenüber der Hintergrundbelastung nicht relevant erscheint, als nicht exponiert indiziert werden.

Derartige „einfache“ Expositionsindikatoren sind im folgenden aufgeführt. Neben dem Schnittpunkt, ab dem eine deutliche Exposition indiziert wird, wird die Häufigkeit dieser auf

der Gesamtkeim-, Pilz- beziehungsweise Staubkonzentration basierenden dichotomen Expositionsindikatoren in der folgenden Auflistung angegeben:

Gesamtkeimkonzentration:

1  $\Leftrightarrow$  Gesamtkeimkonzentration  $> 1000 \text{ KBE/m}^3$  (= 1 E 3 KBE/m<sup>3</sup>):  
n = 93, davon 84 aus der Zielpopulation (davon wiederum 23 Bauernkinder)

Pilzkonzentration:

1  $\Leftrightarrow$  Pilzkonzentration  $> 25 \text{ KBE/m}^3$   
n = 230, davon 209 aus der Zielpopulation (davon wiederum 81 Bauernkinder)<sup>18</sup>

alternativ basierend auf 0,5 km-Radius [vgl. Kap. 4.1.4]:

1  $\Leftrightarrow$  Pilzkonzentration  $> 25 \text{ KBE/m}^3$   
n = 152, davon 140 aus der Zielpopulation (davon wiederum 65 Bauernkinder)

Staubkonz. (inhalierbarer Anteil):

1  $\Leftrightarrow$  Staubkonzentration  $> 0,006 \text{ mg/m}^3$   
n = 168, davon 158 aus der Zielpopulation (davon wiederum 61 Bauernkinder)

Diese drei Dummy-Codierungen für extreme Zusatzbelastungen sind naheliegend auch hochgradig assoziiert.

#### 4.1.4 Variation des Einzugsgebietes bei der Berechnung der Exposition

Die Modellrechnungen basieren auf allen Ställen, die innerhalb des Untersuchungsgebietes im Umkreis von 2km um den Wohnort des Kindes liegen. Die errechneten Expositionen verringern sich zwangsläufig, sobald dieser 2 km-Abstand reduziert wird. Es ist aber durchaus plausibel, dass die Bereiche hoher Exposition ohnehin allein durch Ställe in der näheren Umgebung bestimmt werden, so dass in diesem Falle eine Reduktion auf 500 Meter keinen großen Informationsverlust bewirken würde. Falls der Informationsverlust beim Übergang vom 2km- auf den 0,5km-Radius gering ist, könnte man daher auch die Beobachtungen, die in einem Abstand von 0,5 bis 2km zum Rand wohnen, zusätzlich bei den Endauswertungen berücksichtigen (vgl. Einzugsradius; Kapitel 1.4.2).

Somit steht die Frage im Raum, wie viel Prozent der errechneten Exposition aus dem inneren 500m-Radius um den Wohnort des Kindes stammt, der flächenmäßig ein Sechzehntel des 2km-Radius ausmacht.

Dazu wurde für die einzelnen Bioaerosole berechnet, wie viel Prozent der errechneten Exposition von Ställen stammt, die im inneren 500m-Umkreis um die Wohnstätte des Kindes stammen. Dazu wurden alle verfügbaren Beobachtungen herangezogen, um auch ablesen zu können, dass bei den Kindern, die zum Rand des Untersuchungsgebietes hin wohnen, der Anteil des 500m-Radius am (unvollständigen) 2km-Radius höher ausfällt als bei Kindern, die inmitten des Untersuchungsgebietes wohnen.

Um der Frage nachzugehen, wie viel Prozent der Exposition bei den nennenswert zusätzlich Exponierten durch den inneren 500m-Radius abgedeckt werden, wurde exemplarisch die Untergruppe der Kinder betrachtet, für die eine zusätzliche Pilzkonzentration von mehr als 25 KBE/m<sup>3</sup> (basierend auf dem 2km-Radius) errechnet wurde.

---

<sup>18</sup> Anstelle des Schnittwertes von 25 wurde tatsächlich in den Programmen ein Wert von 25,1 gewählt, weil für die Kinder, für den der nächste große Stall mehr als 300m entfernt ist, eine maximale zusätzliche Pilzkonzentration von 25,1 KBE/m<sup>3</sup> bestimmt wurde. Insofern ist dieser Pilzkontraktionsindikator „ $>25,1 \text{ KBE/m}^3$ “ auch hinreichend dafür, dass sich in der Nähe von maximal 300 m ein großer Stall befindet.

**Tabelle 4-12: Durchschnittlicher Anteil von Einträgen aus dem 500m-Einzugsradius am 2km-Einzugsradius ( $mw_{500m} / mw_{2km}$ ):**

	Pilze	Gesamtkeime	Endotoxin (atem.)	Staub (atem.)
insgesamt	52,2%	44,4%	45,2%	50,2%
..davon: zwischen 1 bis 2km zum Rand (n = 392)	57,7%	51,2%	51,6%	55,5%
.. davon: bis 1 km zum Rand (n=150)	65,2%	63,3%	63,5%	64,7%
..davon: bis 0,5km zum Rand (n= 88)	81,4%	65,9%	63,7%	74,6%
Pilzkonzentration >25 KBE/m <sup>3</sup>	86,2%	80,5%	80,8%	84,1%

Insgesamt wird die Vermutung bestätigt, dass gerade im Bereich der höchsten Expositionen (Pilzkonzentration > 25 KBE/m<sup>3</sup>) der Verlust an der errechneten Exposition mit 15 – 20 Prozentpunkten (je nach Bestandteil) vergleichsweise gering ausfällt. Damit kann man sich bei einer groben Dummy-Expositionsmodellierung mit einem hohen Schnittpunkt (wie bei der Pilzkonzentration von 25 KBE/m<sup>3</sup>) auf Berechnungen, die auf dem 500m-Radius basieren, stützen.

Für die Analysen zu möglichen Zusammenhängen mit den Zielsymptomen wären die auf 500m beziehungsweise 2km-Radien basierenden Expositionsberechnungen zumindest in ihren Signifikanzaussagen äquivalent, sofern die Reduktion der errechneten Exposition für alle Beobachtungen möglichst proportional erfolgt. Bei der Nennung der Effektstärke wäre hingegen schon als Basis der Einzugsradius mit zu berücksichtigen.

Um die Frage der Korrelation zwischen den auf dem 0,5km bzw. 2km-Radius basierenden Ausbreitungsrechnungen nachzugehen, wurden – pars pro toto - die Korrelationen zwischen den berechneten Pilz- und Gesamtkeimkonzentration sowie für den Anteil des inhalierbaren Staubanteils bestimmt. Dabei wurden der Pearson´sche sowie der Rangkorrelationskoeffizient bestimmt; letztere ergänzend noch eingeschränkt für die am stärksten Exponierten (1%-Fraktile von Pilze, Keime oder Staub; n = 100). Ein Pearsonscher Korrelationskoeffizient nahe eins beschreibt eine nahezu lineare Beziehung, so dass bei einem Regressionsmodell, bei dem die Exposition als einfacher Regressor linear eingebaut wird, es praktisch keinen Unterschied in der Signifikanzaussage machen würde, mit welchem Einzugsradius die Exposition geschätzt wurde. Ein Rangkorrelationskoeffizient nahe eins beschreibt dagegen die Einbehaltung der Reihenfolge, somit eine strikt monotone Beziehung. Da diese Monotonie gerade im Bereich geringer Expositionen, die gerade durch weiter entfernte große Ställe oder durch kleine Ställe im Nahbereich zustande gekommen sein dürften, kaum zu erwarten ist, wurde hier die Betrachtung ergänzend auf einen Bereich deutlicher Exposition (letzte Spalte in Tabelle 4-13) fokussiert.

**Tabelle 4-13: Korrelationen zwischen den auf Basis des 0,5 beziehungsweise 2km-Radius errechneten Bioaerosolkonzentrationen**

	(Pearson´sche) Korrelation	Spearman´sche Rangkorrelation	Rangkorrelation nennenswert Exponierte
Pilze	0,96	0,69	0,80
Gesamtkeime	0,93	0,60	0,87
Staub (inhalierbar)	0,95	0,60	0,78

Dabei ist die Korrelation zwischen denselben Bioaerosolen, die lediglich auf zwei unterschiedlichen Einzugsradien basieren, höher als die Korrelationen zwischen verschiedenen Bioaerosolen basierend auf dem selben Einzugsradius (vgl. Tabelle 4-13 mit Tabelle 4-6). Mithin ist der Unterschied zwischen den beiden Berechnungsgrundlagen vernachlässigbar, beziehungsweise in Relation zu anderen Fehlerquellen tolerierbar, allerdings nur bei Annahme eines linearen Effektes der Exposition auf die Zielsymptome und nur wenn es um die Aussage geht, ob ein Effekt vorhanden ist [Signifikanzaussage].

Insgesamt betrachtet ist die Differenz in der errechneten Exposition zwischen dem 0,5km- und 2km-Einzugsradius doch deutlich, so dass – selbst wenn man berücksichtigt, dass bei der Extrapolation in den verwendeten Modellrechnungen für weiter entfernte Ställe höhere Unsicherheitsmargen angesetzt werden müssten – die Beibehaltung des 2km-Radius für die Modellierung über den gesamten Expositionsbereich etwa mit Hilfe von Spline-Funktionen als ersten Ansatz für die Endmodelle notwendig erscheint. Dabei müssten neben den 15 Beobachtungen außerhalb der Untersuchungsregion diejenigen in Entfernung von weniger als 2 km vom Rand ausgeschlossen werden.

#### **4.1.5 Fazit der Analysen zu den Expositionsangaben**

Die Qualität der subjektiven Fragebogenangaben zu den nächst entfernten Ställen reicht nicht aus, um daraus eine hinreichend valide Expositionsabschätzung durchführen zu können.

Selbst die Angabe der Probanden, ob sich ein großer Stall in einem Umkreis von 500m um die Wohnung befinde, erscheint nach dem Vergleich mit den objektiven Tierstalldaten nicht allzu zuverlässig zu sein. Immerhin ist die Entfernungsangabe zum nächsten Stall valider, sofern überhaupt die Befragten hierbei eine Angabe getroffen haben. Je präziser die Fragen, desto ungenauer wurden hierbei die Antworten.

Insofern können die Entfernungsangaben der Probanden bestenfalls als orientierender subjektiver Expositionsindikator – ohne Anspruch auf genauere Quantifizierung – verstanden werden. In dieser Form werden die subjektiven Angaben auch weiter Verwendung finden – parallel zu den objektiven Expositionsmarker, aber keinesfalls als Ergänzung (Oldenburg) oder gar Alternative für den gleichen Sachverhalt.

Es zeigen sich relativ große Unterschiede zwischen der errechneten Expositionshöhe basierend auf einem 2km beziehungsweise einem 0,5km-Einzugsradius um den Wohnort, so dass in der Regel mit dem „genaueren“ 2km-Radius gearbeitet wird.

Zur Ergänzung kann parallel auch mit dem 0,5km-Radius gerechnet werden, da dabei die Proportionalität zur Expositionshöhe basierend auf dem 2km-Einzugsradius nahezu gewahrt ist. Dies gilt vor allem bei einer dichotomen Aufteilung in „(praktisch) nicht“ beziehungsweise „(nennenswert) exponierte“ Kinder (Kapitel 4.1.3 und 4.1.4). Der Vorteil zusätzlicher Beobachtungen beim 0,5km-Einzugsradius ist dabei grundsätzlich gegen den Nachteil von Klassifikationsfehlern abzuwägen.

## **4.2 Validität der Dermatitisbefundung**

### **4.2.1 Interne und externe Übereinstimmung unmittelbar nach der Schulung**

Nach Trainingsseminar und Selbststudium haben die späteren schulärztlichen Untersucher einen Test absolviert, in dem Fotos zu befunden waren. Einerseits wurde die Übereinstimmung der Befundungen unter den Schulärzten evaluiert. Andererseits wurden diese Befunde mit denen von Prof. T. Werfel von der Hautklinik der MHH Hannover als

externe Referenz verglichen, wobei maximal drei der dazu verwendeten 28 Fotos falsch, d.h. abweichend zu Prof. Werfel, befundet werden durften.

Neun von zehn Schulärzten bestanden diesen Test. Die neun Schulärzte wurden paarweise auf ihre Übereinstimmung bei der Befundung der maßgeblichen 28 Bilder bewertet. Als Maß der Übereinstimmung ist die übliche Kappa-Statistik herangezogen worden.

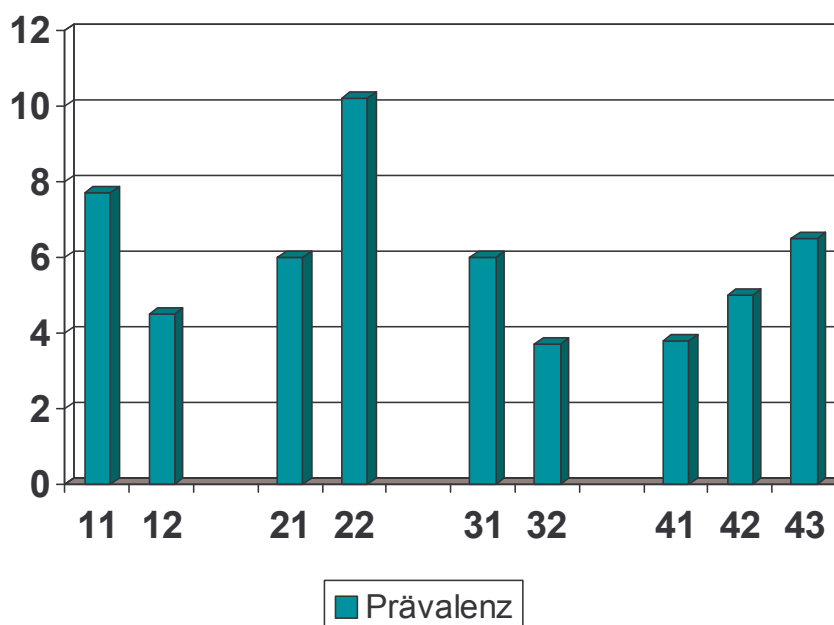
Von den 36 paarweisen Vergleichen liefern 27 Kappa-Maße Werte zwischen 0,8 und 1 und zeigen somit eine sehr starke Übereinstimmung der Bewerter. Die übrigen Kappa-Maße sind alle größer als 0,7 und zeigen somit auch ein gute Übereinstimmung.

Die Schulärzte sind somit alle auf den gleichen Standard zur Befundung geschult worden.

#### 4.2.2 Untersuchung eines Untersuchereffektes unter Feldbedingungen

Um zu prüfen, ob trotz vorheriger Standardisierung (s.o.) unter Feldbedingungen ein Untersuchereffekt existiert, wurden die arzt-spezifischen Befundraten unter anamnestischen Angaben zu aktuellen Hautsymptomen konditioniert und bivariat beziehungsweise multivariat auf Gleichheit überprüft.

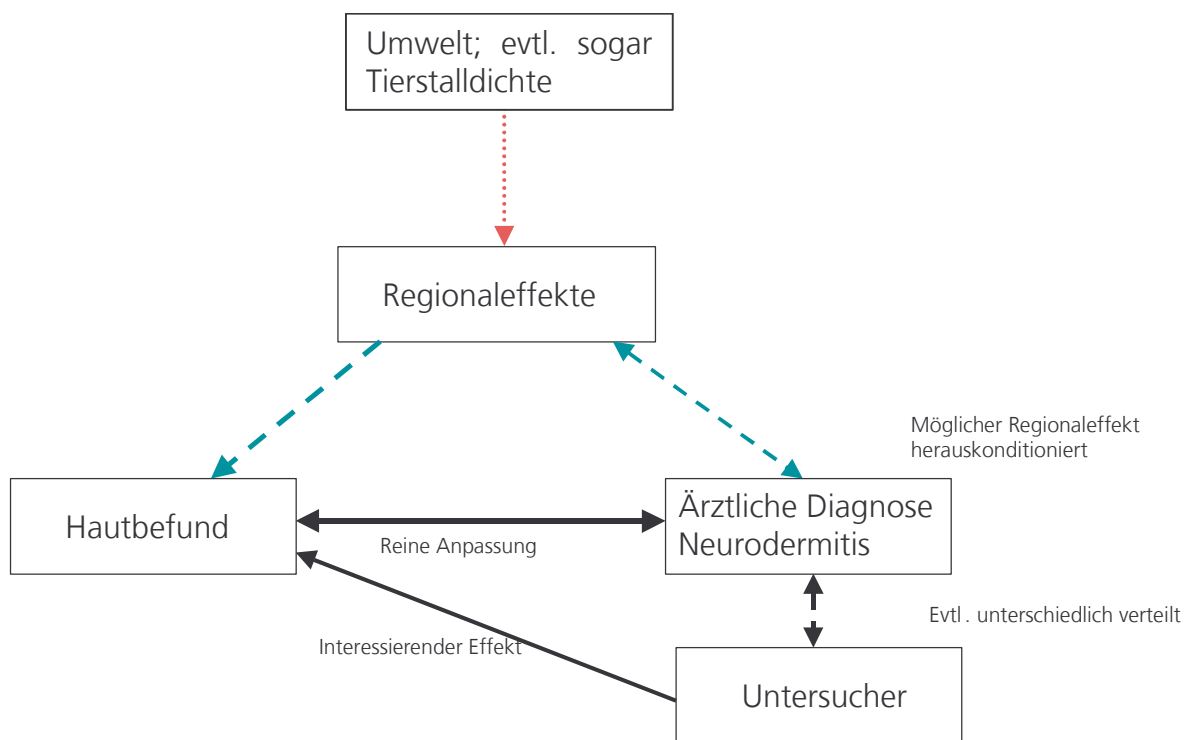
Insgesamt liegen 5095 verwertbare Befunde vor, davon 3811 aus der Zielpopulation. Es zeigt sich kein saisonaler Einfluss. Untersucher „22“ hat eine pos. Befundung bei 10,4% vs. 3,3 – 7,2 % ( $\bar{\varnothing}$  5,3%) bei den übrigen Untersuchern.



Grafik 4-1: Anteil positiver Hautbefunde nach den Untersuchern; Zielpopulation

Da die Schulärzte nicht über die Region zufällig verteilt untersucht haben, sondern bestimmten Teilregionen zugeordnet waren, könnte die hohe Rate bei „22“ durch den Arzt selbst oder durch einen Regionaleffekt erklärt sein. Ein möglicher Regionaleffekt könnte durch eine unterschiedliche Verteilung von individuellen Risikofaktoren oder Umweltfaktoren – eventuell sogar eine extrem hohe Tierdichte – bedingt sein, so dass eine naive Kontrolle dieses Effektes die eigentliche Projektfragestellung maskieren könnte und ein „Konflikt“ mit der Hauptfragestellung entsteht.

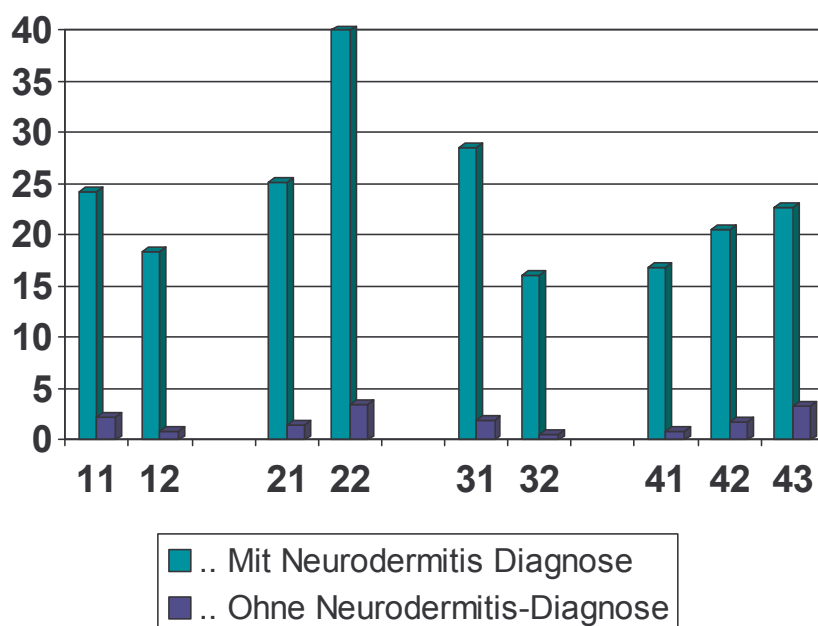
Prinzipiell können diese Faktoren aber dennoch kontrolliert werden. Falls es nämlich einen Regionaleffekt gibt, würde dieser ebenso stark mit den aktuellen Hautbefunden assoziierte Größen beeinflussen.



Grafik 4-2: Schema eines möglichen Regionaleffektes

Daher wurde analysiert, ob bei den Kindern, die der Schularzt „22“ untersucht hat, vermehrt neurodermitische oder andere mit dem Beugeekzem stark assoziierte Symptome auftraten; - dies würde auf einen Regionaleffekt hinweisen. Die folgende Grafik 4-3 zeigt, dass Untersucher „22“ sowohl bei Kindern mit einer Diagnose „Neurodermitis“ als auch bei den übrigen Kindern eine erhöhte positive Befundrate hat (positive Befundrate bei Kindern mit ärztlicher Diagnose Neurodermitis: „22“ 40% vs. Ø 21,3%; übrige Kinder: „22“ 3,5% vs. 1,5%). Ähnliches gilt für stratifizierte Analysen nach „juckenden Hautveränderungen“.





Grafik 4-3: positive Befundraten stratifiziert nach bekannter Neurodermitis-Diagnose; Zielpopulation

Der hohe Anteil positiver Befunde bei „22“ wird somit nicht durch einen höheren Anteil von Kindern mit Hautbeschwerden oder Neurodermitis erklärt. Ergänzend zu dieser einfach stratifizierten bivariaten Betrachtung wurden im Rahmen logistischer Regressionsmodelle verschiedene mögliche Einflussfaktoren parallel behandelt. Dieses multivariate logistische Regressionsmodell zur Anpassung des aktuellen Hautbefundes hat folgende Einflussgrößen:

- Untersucher (interessierender Effekt),
- „ärztlich festgestellte Neurodermitis“ und „juckende Hautveränderungen letzte 12 Monate“ als hochassozierte Größen (s.o.),
- Untersuchungsmonat,
- Sozialschichtindikator (evtl. Einfluss auf Wahrnehmung und ärztliche Inanspruchnahme),
- Wechselwirkung zwischen Untersuchungsmonat und „juckende Hautveränderungen letzte 12 Monate“.

Doch auch im logistischen Regressionsmodell bestätigt sich ein Untersuchereffekt ( $p < 0,0001$ ). Das kontrollierte Odds Ratio für Untersucher „22“ beträgt 2,42. Die Regressoren „ärztlich festgestellte Neurodermitis“ beziehungsweise „Hautveränderungen letzte 12 Monate“ liefern erwartungsgemäß hochsignifikante Odds-Ratios von 5,65 beziehungsweise 8,16. Die übrigen Regressoren (Untersuchungsmonat, Sozialstatus, Wechselwirkungen) sind hingegen nicht signifikant.

Es zeigen sich überdies in ergänzenden Analysen keine Wechselwirkungen zwischen dem Untersucher und der „ärztlich festgestellte Neurodermitis“ beziehungsweise den „Hautveränderungen letzte 12 Monate“. Ohne den Untersucher „22“ existiert kein Untersuchereffekt mehr, d.h. nach Ausschluss dieses „Extremwertes“ erscheinen die Befundraten der übrigen Ärzte kontrolliert nach den übrigen Einflussgrößen homogen zu sein.

Die Hautbefunde vom Arzt „22“ werden daher in den späteren Auswertungen zunächst nicht weiter berücksichtigt.

## 4.3 Validität der Fragebogenangaben

### 4.3.1 Vollständigkeit

Die Vollständigkeit der Fragebogenangaben ist insgesamt betrachtet als gut einzustufen. Die Tabelle 4-14 führt die Originalitems mit der geringsten Vollständigkeit auf, wobei allerdings nachgeordnete Fragen, die nach der Fragebogenführung abhängig von dem Ergebnis einer Eingangsfrage übersprungen werden konnten, bei dieser Darstellung unberücksichtigt bleiben:

**Tabelle 4-14 : Häufigkeit von Antwortausfällen - die häufigsten nicht beantworteten Fragen:**

	insgesamt <sup>19</sup> (n = 7943; 2,5% $\cong$ 199)	nur Zielpop. (n = 5965; 2,5% $\cong$ 149)	nur ausl. Herkunft (n = 1072; 2,5% $\cong$ 27)	
Hat die Mutter in der Schwangerschaft geraucht? ((Frage 7)	217	154	48	
Erkältungshäufigkeit? (Frage 11)	202	149	25	
Reizhusten? (Frage 19)	202	128	48	
Aufwachen wegen Giemen? (Frage 24)	201	145	34	
Heuschnupfen irgendwann? (Frage 36)	257	163	64	
Trockene Haut? (Frage 40)	299	212	52	
Neurodermitis? (Frage 41)	403	281	76	
Gas zum Kochen? (Frage 53)	255	154	63	
Heizung? (Frage 54)	237	150	49	
Warmwasserbereitung? (Frage 55)	1375	963	238	
Feuchte Stellen? (Frage 62)	220	124	63	
Rauchen in der Wohnung? (Frage 64)	223	144	44	
Kontakt mit Tieren? (Frage 70)	640	413	141	
Tierställe im Umkreis von 500m? (Frage 75)	205	135	45	
Schulabschluss? (Frage 85)	Mutter	367	244	91
	Vater	540	339	114
Berufstätigkeit? (Frage 87)	Mutter	481	298	144
	Vater	527	300	130

Grundsätzlich sind von Eltern ausländischer Herkunft die Fragebögen unvollständiger ausgefüllt worden.

Bekannte Phänomene wie die geringere Vollständigkeit bei den Fragen zur Schulbildung und Berufstätigkeit<sup>20</sup> oder die zurückgehende Vollständigkeit mit zunehmender Länge des Fragebogens treten auch bei den AABEL-Daten auf. Insofern weisen auch die Symptomangaben zum Beginn des Fragebogens eine deutlich höhere Vollständigkeit auf als die späteren Fragen zu Wohn- und Umwelteinflüssen.

Einige fehlende Angaben bei den Hautfragen könnten durch eine falsch verstandene Sprungmarke verursacht worden sein (von der Eingangsfrage Fr37 wird gleich auf Frage 42 und nicht auf Frage 40 gesprungen). Dies dürfte auch bei der Frage nach den Tierkontakten („kein eigenes Haustier“) zutreffen. Die mangelnde Kenntnis der Art der Warmwasserbereitung in rd. 15% der Fälle dürfte durchaus wahrheitsgemäß sein.

<sup>19</sup> jeweils ohne Zwillinge/ Geschwisterkinder.

<sup>20</sup> Vollständigkeit der Frage zur Berufsausbildung ist wegen fehlender Kategorie „keine“ nicht zu beurteilen.

Bei der Bildung einiger neuer Indikatorvariablen wurden zur Erhöhung der Fallzahl auf Kosten der Genauigkeit fehlende Werte der häufigsten Kategorie zugeschlagen.

Die Vollständigkeit aller in den Endmodellen (vgl. Kapitel 7) verwendeten Symptomangaben und Einflussfaktoren ist detailliert im Anhang D.1 aufgeführt.

### 4.3.2 Overreporting

Wesentlich für die Aussagekraft der Studie ist, dass die Symptomangaben der Eltern nicht aufgrund der anhaltenden Diskussion um die Gefährdung durch die Intensivtierhaltung verzerrt sind. Eine systematisch erhöhte Nennung von Symptomen wird auch als Overreporting bezeichnet.

Ein mögliches Overreporting von Symptomen kann indirekt durch die Zusatzuntersuchungen kontrolliert werden, indem die standardisierte Hautbefundung gegen eine hochkorrelierende Symptomangabe aus dem Fragebogen („Hatte ihr Kind in den letzten 12 Monaten juckende Hautveränderungen?“) kreuztabelliert wird, und zwar stratifiziert nach verschiedenen subjektiven wie objektiven Expositionsparametern. Die Homogenität der Odds-Ratios, ORs, zwischen Fragebogenangaben und Zusatzuntersuchungen für die verschiedenen Stufen der stratifizierenden Expositionsparametern kann als Indiz gewertet werden, dass kein Overreporting vorliegt. Diese Homogenitätshypothese wurde zum einen mit dem Breslow-Day-Test wie auch innerhalb eines logistischen Regressionsmodells überprüft. Als stratifizierende Expositionsparameter für diese Überprüfung wurden

- der im Fragebogen erfragte („subjektive“) Abstand zum nächsten Tierstall,
- der aus Tierstalldaten errechnete („objektive“) Abstand,
- die aus Ausbreitungsrechnungen geschätzte Gesamtkeimkonzentration (Emission aus benachbarten Tierställen),
- sowie die empfundene Belästigung durch Gerüche, alternativ eingeschränkt auf landwirtschaftliche Gerüche,

herangezogen. Zusätzlich wurde eine fünfstufige Variable aus der Kombination der geschätzten Zusatzbelastung und der empfundenen Geruchsbelästigung durch landwirtschaftliche Gerüche gebildet. Folgende Gruppen (vgl. Grafik 4-5) werden dabei unterschieden:

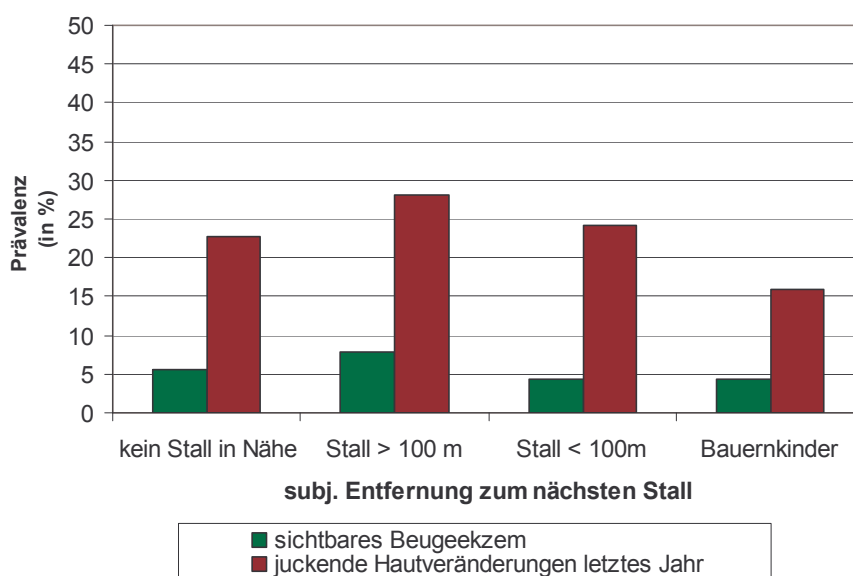
- „kein Geruch, trotz Expo.“: Die Eltern klagen über keinerlei Belästigung über landwirtschaftliche Gerüche, obwohl sie in der Nähe von Intensivtierstallungen wohnen.
- „weder Geruch, noch Expo.“: Die Eltern klagen über keinerlei Belästigung über landwirtschaftliche Gerüche, wohnen gleichzeitig auch nicht in der Nähe von Intensivtierstallungen.
- „Geruch und Expo. entsprechend“: Entweder sie leben in unmittelbarer Nähe zu Tierstallungen und geben eine deutliche Geruchsbelästigung an oder die Tierstallnähe ist bei gleichzeitig weniger stark empfundener Geruchsbelästigung geringer.
- „Geruch bei wenig Expo.“: Die Geruchsbelästigung ist stärker als die Nähe zu Tierstallungen ausgeprägt. Die „stärkere“ Geruchsbelästigung könnte gerade in diesen Fällen auf anderen landwirtschaftlichen Quellen basieren.
- „starker Geruch, keine Expo.“: Die Personen klagen über starke landwirtschaftliche Geruchsbelästigungen, wobei gleichzeitig kein Stall sich in näherer Umgebung befindet.

Für diese Analyse wurden nur Beobachtungen der Zielpopulation zugelassen; Befunde des Schularztes „22“ (vgl. Kap. 4.2) wurden dabei nicht berücksichtigt.

Bei dem Vergleich der verschiedenen Expositionsgruppen wurden zum einen die Bauernkinder als eigenständige Kategorie mitgeführt und zum anderen nur innerhalb der Nicht-Bauernkinder differenziert. Die Analysen wurden entsprechend mit und ohne den Daten der Bauernkinder durchgeführt.

Die Häufigkeit der Beugeekzeme am Untersuchungstag schwankt unwesentlich ( $\bar{x}$  insg. 5,8%), wohl aber die Symptomangaben zu juckenden Hautveränderungen ( $\bar{x}$  24%).

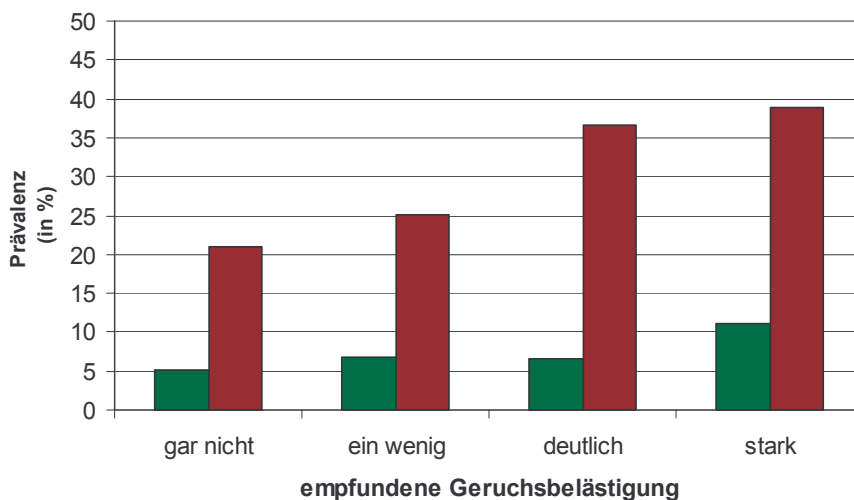
Für den zunächst untersuchten Einfluss der subjektiven Tierstallentfernung ist das Verhältnis subjektiver zu objektiver Symptome für alle Gruppen ähnlich (vgl. folgende Grafik) und die Hypothese homogener OR's kann weder beim Vergleich aller vier Gruppen, noch beim Vergleich der drei „nicht-bäuerlichen“ Gruppen zum 5%-Niveau verworfen werden (vgl. Tab. 4.15).



**Grafik 4-4: Prävalenz von Beugeekzem und Symptomangabe „juckende Hautveränderungen“ nach der subjektiven Entfernung zum Stall**

Sobald anstelle der im Fragebogen erfassten Entfernungangaben die aus den Tierstalldaten errechneten Entfernungen genommen werden, ist diese Homogenität – bei gleicher Kategorisierung der Entfernungen – zumindest grenzwertig verletzt (s. Tabelle 4-15).

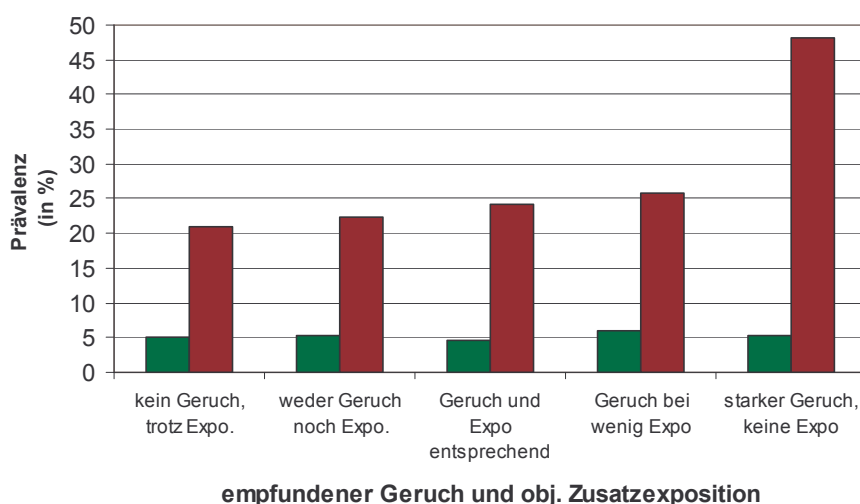
Eindeutig inhomogene OR's erhält man, sobald anstelle der Entfernungsangabe die subjektive Geruchsbelästigung als Stratifizierungsgröße herangezogen wird (p-Wert (Breslow-Day-Test) unter 0,01, sofern die Bauernkinder nicht in der Analyse berücksichtigt werden). Dies zeigt auch die folgende Grafik 4.5, wobei die Legende der Grafik 4-4 zu entnehmen ist:



**Grafik 4-5: Prävalenz von Beugeekzem und Symptomangabe „juckende Hautveränderungen“ nach der empfundenen Geruchsbelästigung**

Zwar steigt auch die Prävalenz der Beugeekzeme mit der empfundenen Geruchsbelästigung ein wenig an, jedoch bei weitem nicht so stark wie bei dem berichteten Symptom „juckende Hautveränderungen“, wobei die Eltern mit deutlicher oder starker Geruchsbelästigung eineinhalbmal bis zweimal so häufig positive Angaben gemacht haben.

Ein wahrscheinliches Overreporting zeigt sich optisch am klarsten bei der kombinierten Stratifizierung nach Geruchsbelästigung und Exposition (Grafik 4-6). Hierbei ist es für die Analyse eines möglichen Overreporting zunächst unerheblich, ob die Geruchbelästigung aus den Ställen oder anderen landwirtschaftlichen Quellen (Gülleausbringung o.ä.) stammt.



**Grafik 4-6: Prävalenz von Beugeekzem und Symptomangabe „juckende Hautveränderungen“ nach der Kombination von Tierstallnähe und Geruchsbelästigung**

Personen mit deutlicher Geruchsbelästigung und gleichzeitig fehlender Exposition haben im Vergleich zu den anderen vier Gruppen relativ doppelt so häufig Hautveränderungen angegeben bei gleichzeitig fehlender parallelen Erhöhung beim Beugeekzembefund.

Wenngleich ein Overreporting bei diesem letzten Vergleich grafisch am deutlichsten herauskommt, trifft dies nicht für die p-Werte für den Test auf Homogenität der OR's zu, da

der p-Wert von der Größe der betrachteten Gruppen sowie von allen Gruppenunterschieden abhängt. Diese p-Werte sind in der Tabelle 4-15 zusammengefasst.

**Tabelle 4-15 : p-Werte für Tests auf Homogenität**

	„alle“ (ohne Zwillinge)		ohne Bauernkinder; nur mit obj. Expositionsabschätzung	
	Breslow-Day	log. Modell	Breslow-Day	log. Modell
subj. Entfernung	0,081	0,0999	0,0537	0,0775
Geruch	> 0,1	> 0,1	0,0072	0,0258
landw. Geruch	0,0489	0,0548	0,0013	0,0065
obj. Entfernung	entfällt		0,0379	0,0588
Keimzahl			> 0,1	> 0,1
„Gruppe“ s.o.			0,0222	0,0499

Es ergeben sich somit unter Berücksichtigung der Belästigung durch landwirtschaftliche Gerüche Hinweise auf ein Overreporting in der Gruppe der Personen, die einerseits stark über landwirtschaftliche Gerüche klagen und bei denen andererseits nach den vorliegenden Tierstalldaten keine größeren Ställe in der Nähe ist. Das Overreporting für die identifizierte Gruppe kann – alternativ zu einem bewussten Overreporting – unterschiedlich erklärt werden:

- ◆ Es wurden genau die Personen identifiziert, die grundsätzlich eher eine erhöhte Umweltgefährdung<sup>21</sup> sehen und die an sich auch in nicht-themenspezifischen Vergleichsstudien miterfasst werden. In diesem Fall dürften die Angaben für einen entsprechenden externen Prävalenzvergleich mit anderen Studien nicht korrigiert werden.
- ◆ Bei der Gruppe handelt es sich um Personen, bei denen erst kürzlich ein Großstall in der Nähe gebaut wurde, so dass dieser noch keinen Eingang in die „objektiven Expositionsdaten“, die auf dem Tierstallbestand von Anfang 2001 basieren, fand. Die erhöhte Aufmerksamkeit ist in diesem Falle nahe liegend, aber dennoch bleibt die Diskrepanz zwischen der Häufigkeit berichteter und „objektiver“ Symptome bestehen, die einer Kontrolle bedarf.

Entsprechend dieser Überlegungen werden die Angaben dieser Personengruppe für die logistischen Modelle für einen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber den Bioaerosolen aus Stallungen und den Zielsymptomen von der Analyse ausgeschlossen (Kapitel 7 und 8), während sie bei den eher deskriptiven und zu Vergleichen mit anderen Studien gedachten bivariaten Basisauswertungen (Kapitel 5 und 6) beibehalten werden.

Der Ausschluss bei den logistischen Regressionsmodellen (Kapitel 7 und 8) führt dazu, dass ein „adverser Gesundheitseffekt“, d.h. ein gleichgerichteter Zusammenhang zwischen der Höhe der Exposition und der Häufigkeit der Zielsymptome, eher aufgedeckt werden kann als mit den Daten dieser Personengruppe, die sich ja durch eine hohe Symptomprävalenz bei gleichzeitig fehlender objektiver Exposition auszeichnet.

<sup>21</sup> Vgl. dazu auch die Auswertungen in Kapitel 6.3.



## 5 Prädiktorenanalyse

In diesem Kapitel werden einige Vorarbeiten zur Aufstellung des Endmodells hinsichtlich der verwendeten Einflussfaktoren beschrieben. Dies betrifft zum einen, in welcher Form die Einflussgrößen verwendet werden sollten, und zum anderen, wie stark die (möglichen) Einflussgrößen mit den Expositionsvariablen überhaupt korrelieren.

### 5.1 Kategorisierung zentraler Einflussgrößen

#### 5.1.1 Passivrauchexposition

Es wurde eine Art „Lernstichprobe“ aus denjenigen Kindern deutscher Herkunft gebildet, die weniger als zwei Jahre an ihrem derzeitigen Wohnsitz zum Zeitpunkt der Befragung lebten. Da bei den Auswertungen zur optimalen Kategorisierung der Passivrauchexposition nicht nur wenige vorab gebildete Instrumentalisierungen verglichen werden, sondern in einem explorativen Prozess auch verschiedene Kombinationen in ihrem Zusammenhang mit den Zielgrößen analysiert werden, ist für die folgenden Auswertungen auf diese Lernstichprobe zurückgegriffen worden.

Die Passivrauchexposition wurde verschieden instrumentalisiert gegen vier Symptomangaben (Asthmasymptomatik, Giemen letzten 12 Monate, Neurodermitiskriterium nach Williams und laufende Nase letzte 12 Monate ohne Erkältung) gestellt, um eine – in Richtung des Zusammenhanges mit den Zielerkrankungen – optimale Instrumentalisierung zu erhalten. Die Auswertungen wurden nur für Kinder ohne ärztliche Asthmadiagnose durchgeführt.

Es wurden folgende Passivrauchindikatoren parallel betrachtet:

- aktueller Rauchstatus in der Wohnung (ja / nein),
- Rauchstatus: nie, aktuell, ehemals Rauchen in der Wohnung,
- Rauchende Personen in der Wohnung: „keiner“, „nur Vater / sonst. Person“, „nur Mutter“, „Mutter und Vater/sonst. Person“,
- Mutter raucht aktuell (ja / nein),
- aktuelle Rauchintensität ,
  - Alternative I: 0 = „aktuell nicht geraucht“, 1 = „< 35“, 2 = „< 70“, 3 = „ab 70“,
  - Alternative II: 1 = „< 50“, 2 = „< 100“, 3 = „≥ 100“, 4 = „k.A.“,
  - Alternative III: 1 = „<10 oder k. A.“, 2 = „< 50“, 3 = „ab 50“,
- Mutter raucht im ersten Lebensjahr des Kindes (ja / nein),
- Mutter raucht während der Schwangerschaft (ja / nein),
- Rauchen in der Wohnung als das Kind jünger als 2 Jahre war (ja / nein).

Die Indikatoren lassen sich vor allem nach zwei Merkmalen unterscheiden: der Zeitbezug (erstes Lebensjahr bzw. aktuell) sowie der rauchende Personenkreis (alle Personen, nur Mutter). Die Intensität des Rauchens kann nur aktuell beschrieben werden; die Möglichkeit, die Intensität auch für die zurückliegenden fünf oder sechs Jahre dokumentieren zu lassen, wurde im Vorfeld bei der Fragebogenkonstruktion aus Gründen der Praktikabilität und Validität verworfen.

Die Indikatoren sind zwar grundsätzlich hochgradig assoziiert, aber eine sinnvolle Kombination der Indikatoren – etwa zur aktuellen Intensität verknüpft mit dem ehemaligen Rauchverhalten der Mutter – ist möglich und könnte den Einfluss des jahrelangen Passivrauchens weitaus besser abbilden als ein einzelner Indikator. Hierbei wäre auch zu untersuchen, ob die Indikatoren zu einem alle möglichen Kombinationsstufen abdeckenden neuen Indikator zusammengesetzt werden müssen oder aber, ob einzelne Indikatoren auch stabil nebeneinander in einem Modell ohne mitmodellerte Wechselwirkungen Bestand haben können (z.B.: Intensität aktuelles Rauchen und parallel Indikator zum Rauchen in der Schwangerschaft.).

Die Ergebnisse dieser explorativen Analyse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Für die beiden asthmabezogenen Symptome erweist sich Passivrauchen als signifikante Einflussgröße, nicht hingegen für die anderen beiden Items.
- Allein die einfache Frage nach dem aktuellen Rauchverhalten liefert für eine aktuelle Passivrauchexposition in der Wohnung ein hochsignifikantes relatives Risiko von 2,5 für Asthmasymptome und 2,8 für Giemen. (Asthma-Symptome: Prävalenz Nicht-Raucher: 5,0% (Untergruppe Exraucher: 4,9%); Giemen letzte 12 Monate: Prävalenz Nicht-Raucher 5,3% (Untergruppe Exraucher: 4,9%)).
- Es besteht eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung, wobei ab ca. 50 Zig. keine weiteren Unterschiede mehr auftreten. Vor allem die „selten in der Wohnung Rauchenden“ (weniger als 10 Zig.) weisen eine deutlich geringere Symptomprävalenz auf.
- Der aktuelle Status ist weitaus entscheidender als der (erfragte) ehemalige Status (1. Lebensjahr).
- Die Beschränkung auf das mütterliche Rauchen führt zu keiner Verbesserung; wohl zeigt es sich, dass das mütterliche Rauchen „wichtiger“ ist als das väterliche – dies wird aber durch die Fragestellung „Rauchen in der Wohnung“ größtenteils aufgefangen.
- Kinder ehemaliger Raucher (ca. 20% von den aktuell nicht-Rauchenden) unterscheiden sich in der Symptomatik nicht von denen von Nie-Rauchern.
- Die Kombination aus Rauchmenge und Anzahl der Raucher führt zu keinen Verbesserungen in den Zusammenhangsanalysen.
- Die Übertragung der Grenze „mehr als 10 Zigaretten täglich“ auf „mehr als 70 wöchentlich“ wird durch die empirische Verteilung der Zigarettenmenge (Sprung bei 50) nicht gestützt.
- Komplexere Passivrauchexpositionsmodellierungen mit einer Kombination aus mehreren Indikatoren führen gegenüber der einfachen Frage nach der aktuellen Rauchintensität zu keiner Verbesserung in dem Zusammenhang mit den Asthmasymptomen, sofern man die Anzahl der zu schätzenden Parameter (AIC-Kriterium; vgl. Kapitel 2.3.3) berücksichtigt.
- Neben dem aktuellen Rauchstatus ist die aktuelle Rauchintensität nach diesen Analysen als zusammenfassender Indikator am besten; bei der Intensität wird quasi die Angabe, ob in der Wohnung überhaupt geraucht wird, weiter unterteilt, etwa in „bis 70 / über 70 Zigaretten/Woche“ oder feiner in „bis 10“, „bis 50“, „über 50“.

Die bei der Lernstichprobe ermittelten Risiken für die Passivrauchexposition haben sich allerdings (s. Kap. 6 - 8) in der Größenordnung überhaupt nicht bei der Zielpopulation widerspiegelt, so dass die Details dieser Ergebnisse auch nicht weiter aufgeführt zu werden brauchen.

### 5.1.2 Elterliche Atopie:

Es besteht ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen elterlicher Atopie und atopischer Symptomatik des Kindes. Die Frage ist nur, auf welche Art *die* elterliche Atopie – etwa spezifiziert für die jeweiligen atopischen Elternteile oder auch die atopische Erkrankungsform – am günstigsten einzubeziehen ist (vgl. dazu auch Kapitel 1.3.1).

Dazu wurden für drei ausgewählte atopische Symptome der Kinder

- aktuelles Asthma nach ISAAC,
- aktuelle Asthma-Symptomatik,
- aktuelle Heuschnupfen-Symptomatik

verschiedene Indikatoren der elterlichen Atopie in ihrer Anpassungsgüte mittels des Akaike-Informationskriteriums, AIC, (vgl. Kapitel 2.3.3) verglichen, um im Sinne der Modellanpassung den besten Indikator (= minimales AIC) herauszufiltern. Dazu wurden die elterlichen Atopieindikatoren als alleinige Einflussgröße im Rahmen logistischer Regressionsmodelle für die atopischen Symptome ihrer Kinder modelliert<sup>22</sup>, und die Anpassungsgüte der jeweiligen Modelle wurde unter Berücksichtigung der im Modell für die Schätzung der Effektstufen verwendeten Freiheitsgrade (englisch „degrees of freedom“, kurz: „df“) verglichen.

Dabei wurde die elterliche Atopie sowohl unspezifisch – d.h. Neurodermitis, Heuschnupfen oder Asthma – als auch spezifisch betrachtet. Bei der spezifischen Betrachtung wird nur die spezifische atopische Erkrankungsform bei den Eltern berücksichtigt, d.h. bspw. für die Heuschnupfen-Symptomatik des Kindes wurde nur elterlicher Heuschnupfen, jedoch keine andere atopische Erkrankungsform, berücksichtigt.

Neben der Unterscheidung in die spezifische oder in irgendeine elterliche Atopie wurden jeweils drei Indikatoren verglichen:

- Die elterlichen Atopien wurden zum einen als dreistufige Variable nach der Anzahl atopischer Eltern (null, ein, zwei) aufgebaut (2 df).
- Zum zweiten wurden zwei Indikatoren jeweils für eine väterliche bzw. mütterliche Atopie parallel in den Anpassungsmodellen verwendet (2 df).
- Zum dritten wurde ergänzend zu den Indikatorvariablen für mütterliche und väterliche Atopie noch ein Wechselwirkungsterm zwischen diesen beiden Variablen mit geführt, so dass sich der Effekt, dass beide Eltern Atopiker sind, nicht einfach als Summe des väterlichen und des mütterlichen Effektes ergibt (3 df), sondern zusätzlich die Wechselwirkung einbezogen werden muss. Diese Instrumentalisierung ist identisch zu „keines der Eltern Atopiker“, „nur Mutter“, „nur Vater“, „beide“; somit kann sie auch als Verfeinerung der „Anzahl atopischer Eltern“ („null“, „ein - Mutter“, „ein -Vater“, „beide“) angesehen werden.

Die Ergebnisse des Modellvergleichs sind in Tabelle 5-1 aufgeführt. Ergänzend wurden auch Berechnungen durchgeführt, die allein mit einem Indikator für die mütterliche Atopie operierten; sie erwiesen sich aber als deutlich schlechter als die hier aufgeführten Indikatoren, die beide Elternteile berücksichtigen.

---

<sup>22</sup> betrachtete Population: Eltern deutscher Herkunft; keine Geschwisterkinder.

Tabelle 5.1: Modellvergleich mittels AIC

		aktuelles Asthma nach ISAAC	aktuelle Asthma- Symptomatik	aktuelle Heuschnupfen- Symptomatik
irgendeine elterliche Atopie	zwei Indikatoren für mütterliche / väterliche Atopie (2df)	<b>3333,61</b>	<b>5126,03</b>	2792,32
	Anzahl elterlicher Atopien (2df)	<b>3333,67</b>	<b>5126,26</b>	<b>2788,94</b>
	mütterliche -, väterliche Atopie + Wechselwirkung (3 df)	3335,52	5127,19	2790,90
für Zieler- krankung spezifische elterliche Atopie	zwei Indikatoren für mütterliche / väterliche Atopie (2df)	<b>3333,73</b>	5129,34	2801,65
	Anzahl elterlicher Atopien (2df)	3335,57	5133,90	2800,97
	mütterliche -, väterliche Atopie + Wechselwirkung (3 df)	3334,82	5130,34	2800,94

Anhand dieses exemplarischen Modellvergleiches zeigt sich:

- Eine Spezifikation der Form der elterlichen Atopie (hier: Asthma bzw. Heuschnupfen), führt zu keiner besseren Anpassung der kindlichen Asthma- bzw. Heuschnupfensymptomatik als die unspezifische Angabe „elterliche Atopie“.
- Die Anzahl der atopischen Eltern passt besser oder annähernd genauso gut an wie zwei getrennte Indikatoren zur mütterlichen und väterlichen Atopie: Für Heuschnupfen erweist sich dabei eindeutig die Anzahl atopischer Eltern besser als zwei Effekte für mütterliche und väterliche Atopie. Für Asthma sind beide Ansätze hingegen in etwa gleich gut.
- Der Wechselwirkungsterm zwischen mütterlicher und väterlicher Atopie führt zu keiner Verbesserung.

Die Anzahl der elterlichen Atopiker erweist sich somit im Sinne der Anpassung als generell beste Alternative, die elterliche Atopie zu indizieren, gerade auch, weil damit im Gegensatz zu spezifischeren Atopieindikatoren für alle Modelle eine identische Indikatorvariable verwendet werden kann.

## 5.2 Korrelation mit der Exposition

Der Zusammenhang zwischen möglichen Confoundern und der Exposition wurde wie folgt überprüft:

Basierend auf der Zielpopulation (ohne Geschwisterkinder) wurde die Assoziation zwischen der kategoriellen Variable Gesamtkeimkonzentration bzw. der subjektiven Exposition einerseits und den aufgeführten kategoriellen Variablen andererseits untersucht. Außerdem wurde für die (stetige) Gesamtkeimkonzentration Lageunterschiede anhand des Wilcoxon- bzw. des Kruskal-Wallis-Test untersucht.

Neben der Betrachtung der gesamten Datei wurden die analogen Auswertungen für den um die Bauernkinder reduzierten Datensatz durchgeführt. Dadurch verschwinden bereits einige der Assoziationen. Die Korrelationsanalysen mit den objektiven Expositionsindikatoren (ohne Bauernkinder) sind für die späteren logistischen Endmodelle entscheidend.

Die Assoziation mit Stalltierkontakt ist nicht nur theoretisch, sondern auch empirisch derart evident, dass auf die Darstellung dieser hochsignifikanten Ergebnisse verzichtet wurde. Eine Kontrolle von Stalltierkontakt in den Modellen würde sicherlich einen möglichen Effekt der Exposition maskieren, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass Stalltierkontakt und Exposition auf dem gleichen Wirkungspfad liegen. Insofern ist der Stalltierkontakt auch nicht als Confounder anzusehen.

**Tabelle 5-2: Assoziation zwischen Expositionsindikatoren und möglichen Einflussgrößen (p-Wert < 0,001: \*\*\* ; p-Wert < 0,01: \*\*; p-Wert < 0,05: \*)**

		gesamte Population			ohne Bauernkinder		
		objektiv	stetig	subjektiv	objektiv	stetig	subjektiv
Straßenverkehr	Hauptstraße in Nähe	*		***			***
	Lärmbelästigung <sup>23</sup>			***			***
Geschlecht							
elterliche Atopien	keine, ein Elternteil, beide	***	***	***	***	***	
Stillen	mind. 4 Monate	***			***		
ältere Geschwister							
Teppich	Teppich(-boden) / glatt	**	**		**	**	*
Gas	Gaskochen						
	Gasboiler (dreistufig) <sup>24</sup>	*			**		
	Gasbenutzung (dreist.) <sup>25</sup>			***	*		
Heizung	günstig / ungünstig <sup>26</sup>	*	***		*	***	
Feuchte Stellen	irgendwann: Entfernung						*
Schimmel	letzte 12 Monate						
Rauchen:	aktuell ja/nein	***	***	**	***	***	
	Intensität <sup>27</sup>	***	***	***	***	***	
	erstes Lebensjahr	***	***		***	***	
Haustierkontakt	Katze erste Lebensjahre		*				
	Streicheltier erste Lebensjahre			***			
Kontrollgröße	dokumentierender Vater					*	
soz. Schicht	Schulbildung Eltern	***	***	***	***	***	

<sup>23</sup> dichotom „gar nicht / ein wenig“ versus „deutlich / stark“

<sup>24</sup> Dreistufig: „ja, ohne Abzug nach draußen“; „ja, mit Abzug“; „nein“.

<sup>25</sup> Die kombinierte „Gasbenutzung“ hat drei Stufen:

deutlich exponiert: „Gaskochen ohne Abzug oder Gasboiler ohne Abzug“ (nur ca. 5%)

kaum exponiert: „sonstige Gasverwendung (Gaskochen oder Gasboiler mit Abzug)“

nicht exponiert: „Keine Gasverwendung im Haushalt“.

<sup>26</sup> Die Kategorisierung „günstig“ vs. „ungünstig“, erfolgt analog zur INTERREG-Studie (vgl. Mommers, 2000).

<sup>27</sup> Rauchintensität in der Wohnung (vgl. Kapitel 5.1.1): „null“, „bis 70“, „ab 70“ Zigaretten/Woche.

Die Nähe zu einer Hauptverkehrsstraße ist leicht assoziiert mit den Expositionsangaben, allerdings nicht linear. So leben in der zweiten Expositionsstufe basierend auf der Kategorisierung der Gesamtkeime 19,6% gegenüber 26,7% in der höchsten, fünften Stufe. Der Zusammenhang mit der subjektiven Exposition ist weitaus ausgeprägter (20,6% in der niedrigsten, 38,4% in der dritten Stufe „Stall < 100m“); hier könnte zusätzlich ein „Umweltbesorgnis-Effekt“ die Assoziation verstärken.

Bereits mit der Herausnahme der Bauernkinder verschwindet die Signifikanz der Assoziation mit der objektiven Assoziation.

Die Assoziation des Straßenverkehrs mit der subjektiven Exposition bleibt deutlich erhalten. Alle vier erfragten Umweltfaktoren – Existenz von großen Ställen und Hauptverkehrsstraßen in der Nähe sowie die Belästigung durch landwirtschaftliche Gerüche und Straßenlärm – sind hochgradig miteinander assoziiert. Sobald anstelle der erfragten Entfernung zum Stall eine objektive Expositionsschätzung basierend auf Ausbreitungsrechnungen tritt, reduziert sich die Signifikanz mit den beiden Items zum Straßenverkehr, während diejenige mit landwirtschaftlichen Gerüchen erhalten bleibt.

Elterliche Atopien sind ebenso mit den Expositionsangaben assoziiert. Ohne Atopie (beide Eltern) sind in der niedrigsten Expositionsstufe nur 66,3% versus 78,6% in der höchsten. Der Zusammenhang erscheint deutlich linear. Dies könnte daraus resultieren, dass für die Eltern, die vergleichbaren Umweltfaktoren wie die Kinder ausgesetzt sind, die Exposition „protektiv“ auf die Entstehung von Atopien wirkt. Eine alternative Erklärung wäre versorgungsbedingt: in Städten mit geringerer Exposition wird häufiger eine Atopie auch bei Erwachsenen diagnostiziert. Weniger wahrscheinlich ist als dritte Erklärungsmöglichkeit der Wegzug in eine nicht exponierte Region, sobald eine Atopie bekannt ist.

Der Zusammenhang (mit der objektiven Exposition) bleibt erhalten, sobald man die Bauernkinder aus der Betrachtung heraus nimmt. Bei der subjektiven, nunmehr nur noch dreistufigen, Expositions kategorisierung verschwindet hingegen der Zusammenhang.

Das Stillen (mindestens vier Monate) ist mit den Gesamtkeimkonzentrationsstufen assoziiert: in der niedrigsten Stufe stillen 39,6%, in der höchsten nur 24,4%. Auch dieser Effekt könnte rein regional erklärt sein oder könnte auch mit Stillempfehlungen für atopische Eltern zusammen hängen.

Der Bodenbelag im Kinderzimmer ist deutlich mit der objektiven Exposition assoziiert, die auch erhalten bleibt, sofern die Bauernkinder aus der Analyse ausgeschlossen werden.

Bei den Innenraumfaktoren zeigt sich ansatzweise – gerade bei der Gasbenutzung – eine Assoziation zur Exposition.

Rauchen ist überraschend stark mit der Exposition assoziiert. Auf der niedrigsten Stufe der Gesamtkeimkonzentration rauchen nur 24,4%, in der zweithöchsten 35,7%. Hier könnte sich ein Stadt-Land-Effekt widerspiegeln.

Beim Ausschluss der Bauernkinder bleibt die Assoziation mit der objektiven Exposition erhalten, verschwindet aber vollständig bei der subjektiven Exposition; dies könnte an der Unschärfe der nunmehr nur noch dreistufigen Klassifikation der subjektiven Exposition liegen.

Bei der Schulbildung ist der Anteil der höheren Abschlüsse in der niedrigsten Expositionsstufe deutlich höher. Auch hier könnte der Stadt-Land-Unterschied über die Expositions klassen indirekt wiedergegeben werden.

Obwohl in Bauernhöfen mit 10,2% (erwartungsgemäß) etwas häufiger Schimmel auftrat, zeigt sich insgesamt für Schimmel ebenso wie beim Katzenkontakt - etwas überraschend – kein Zusammenhang. Beim Geschlecht und dem Vorhandensein älterer Geschwister finden sich – diesmal erwartungsgemäß – ebenfalls keine Assoziationen.



Bei den Analysen zeigt es sich, dass vornehmlich durch die niedrigste Stufe der Gesamtkeimkonzentration eine Assoziation zu den Einflussgrößen bedingt ist. Dies könnte durch einen (Klein-)Stadt-Land-Effekt bedingt sein: einerseits weisen die Städte mit die geringste Exposition auf, andererseits unterscheiden sich Stadt und Land (höhere Schulbildung, kleine Stadtwohnungen, Verkehrsbelastung).

Allerdings könnte diese Assoziation auch durch einen anderen, ebenfalls nicht durch die Exposition allein aufgefangenen Unterschied zwischen Emsland einerseits und Vechta/Cloppenburg andererseits hervorgerufen sein.<sup>28</sup> Um dem näher nachzugehen, wurden die Analysen (ohne Bauernkinder) getrennt für das Emsland bzw. Cloppenburg/Vechta durchgeführt (vgl. Tabelle 5-3).

**Tabelle 5-3: Assoziation zwischen Expositionsindikatoren und möglichen Einflussgrößen (p-Wert < 0.001: \*\*\*; p-Wert < 0.01: \*\*; p-Wert < 0.05: \*) – ohne Bauernkinder; Erhebungsregion unterteilt**

		Cloppenburg / Vechta n = 2160			Emsland (+ Oldenburg <sup>29</sup> ) n = 1916 (+ 1280)		
		objektiv	stetig	subjektiv	objektiv	stetig	subjektiv
Straßenverkehr	Hauptstraße in Nähe		***		***	***	
	Lärmbelästigung		**			*	
Geschlecht							
elterliche Atopien	keine, ein Elternteil, beide	*		*	*	*	***
Stillen	mind. 4 Monate			*	*		**
ältere Geschwister			**				
Teppich	Teppich(-boden) / glatt			*			
Gas	Gaskochen						
	Gasboiler (dreistufig)			**	*		
	Gasbenutzung (dreist.)		*	**	*		
Heizung	günstig / ungünstig		*	*	*		
Feuchte Stellen	irgendwann: Entfernung						
Schimmel	letzte 12 Monate				*		
Rauchen:	aktuell ja/nein				**		***
	Intensität				***		***
	erstes Lebensjahr				*		**
Haustierkontakt	Katze erste Lebensjahre				*		**
	Streicheltier erste Lebensjahre						
Kontrollgröße	dokumentierender Vater	*		***			
soz. Schicht	Schulbildung Eltern	*	*	***	***		***

<sup>28</sup> Der Anteil an der untersten Expositionsstufe beträgt insgesamt 14,7%, in den emsländischen Städten weitaus mehr (Papenburg 75,9%, Meppen 44,0%, Lingen 49,4%), in Vechta und Cloppenburg liegt er bei 17,4% bzw. 5,5%, in den emsländischen Gemeinden Haselünne bei 44,8% und Harem bei 44,1%.

<sup>29</sup> bei der „subjektiven“ Exposition.

Der Zusammenhang mit der elterliche Atopie ist für beide betrachtete Teilregionen ähnlich; die reduzierte Signifikanz ist zum großen Teil auf den verringerten Stichprobenumfang zurückzuführen, die Anteilwerte der niedrigsten Expositionsstufe für keine elterliche Atopie sind mit 69,6% bzw. 65,9% ähnlich; in beiden Fällen tritt nahezu eine Dosis-Wirkungs-Beziehung auf.

Ähnliches wie für den elterlichen Atopiestatus gilt für die soziale Schicht: in beiden Regionen eine im Vergleich zur Gesamtbetrachtung zwar reduzierte, aber immer noch deutlich vorhandene Assoziation.

Die Assoziation mit dem Passivrauchen scheint vornehmlich in Emsland/Oldenburg zu bestehen, während die Assoziation mit dem Bodenbelag durch die regionale Stratifizierung bereits verschwindet.

## 6 Bivariate Analysen

### 6.1 Diagnosen- und Beschwerdenübersicht

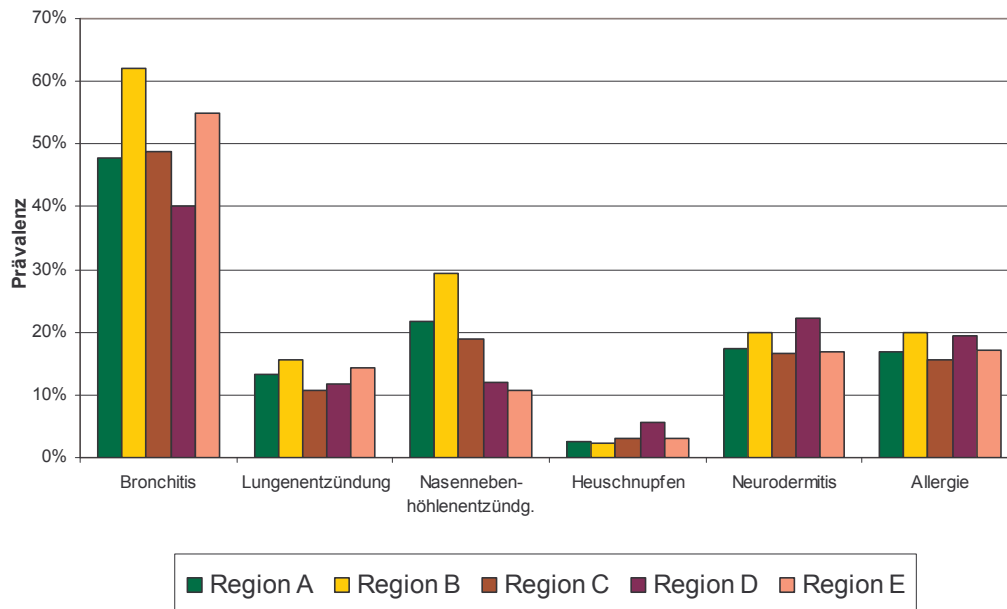
Auch um die Plausibilität der Prävalenzen im Vergleich zu anderen Studien bewerten zu können, wurden zunächst die direkt erfragten Beschwerden in ihrer Häufigkeit deskriptiv (inklusive aller Geschwisterkinder) berechnet. Die Fragen

- 25: „War die pfeifende oder keuchende (fiepende) Atmung in den letzten 12 Monaten jemals so stark, dass Ihr Kind beim Reden schon nach ein oder zwei Worten wieder Luft holen musste?“ und
- 33: „Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten gleichzeitig mit diesen Nasenbeschwerden juckende oder tränende Augen?“

wurden dabei vorerst nur konditioniert unter der vorangegangenen Frage betrachtet, d.h. als reiner Schweregradindikator, falls die Eingangsfrage bejaht wurde<sup>30</sup>.

Die Prävalenz sichtbarer Beugeekzeme beträgt 5,5%, die eines positiven SX1-Tests 16,7%. Die Prävalenzen erfragter Symptome liegen im Bereich vergleichbarer Studien (z.B.: „Giemen letzte 12 Monate“ AABEL: 14,7%; ISAAC-Münster 2000: 13,3%; INTERREG 1995: ca. 18%), wengleich etwas höher als bei älteren ISAAC-Studien oder Wirkungsuntersuchungen. Die übrigen rohen Prävalenzen können direkt dem Anhang B entnommen werden

Ärztliche Diagnosen nach Teilregionen



Grafik 6-1: Prävalenzen ausgewählter jemals gestellter ärztlicher Diagnosen nach Teilregionen

Die erfragten „jemals gestellten ärztlichen Diagnosen“ variieren zum Teil stärker als die Symptomanangaben der Eltern. So schwankt die Prävalenz der Diagnose „Nasennebenhöhlenentzündung“ nicht nur in der Untersuchungsregion stark (siehe Grafik 6-

<sup>30</sup> Um zu Prävalenzen bezogen auf alle Kinder zu kommen, sind die entsprechenden Anteilswerte von Frage 25 bzw. Frage 33 mit den der vorangestellten Frage (22 bzw. 32) zu multiplizieren.

1; vgl. auch Kapitel 8.4.2), sondern sie liegt insgesamt in etwa um den Faktor vier höher als bei Wirkungsuntersuchungen in Halle-Merseburg Mitte der 90er Jahre (Ministerium für Arbeit, Soziales und Gesundheit des Landes Sachsen-Anhalt, 1996).

Aufgrund zu vermutender regionaler Unterschiede, die sich allein aus unterschiedlichen Diagnosekriterien der niedergelassenen Ärzte ableiten lassen, werden im AABEL-Projekt vornehmlich die von den Eltern erfragten Symptomen für die Modellbildung herangezogen.

Dabei wurde auch der Einfluss nahe liegender Stratifizierungsgrößen (vgl. Anhang C.1) untersucht; die Spalte zur Signifikanz<sup>31</sup> ist dabei in diesem Auswertungsstadium vor allem deskriptiv zu interpretieren (vgl. Einleitung zum Kapitel 2.3).

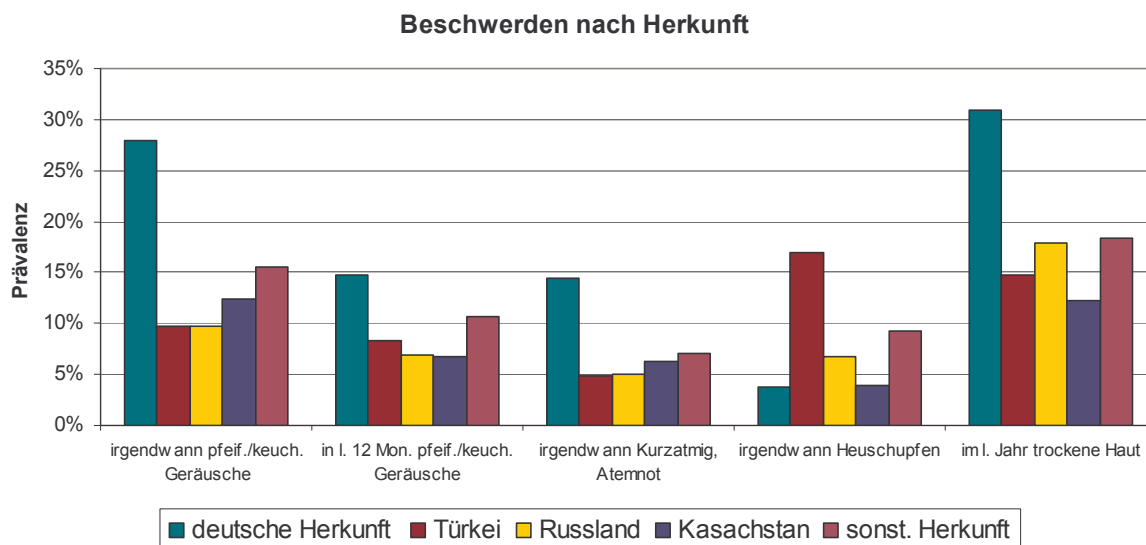
### 6.1.1 Einflussfaktor: Herkunft der Eltern

Bei rund 88% der Kinder stammt mindestens eines der Elternteile aus Deutschland. Daneben ist – vor allem in Cloppenburg – ein relativ hoher Anteil von Spätaussiedlerkinder, deren Eltern aus Gebieten der ehemaligen Sowjetunion, insbesondere aus Russland (5,3%) oder aus dem asiatischen Kasachstan (3,0%), stammen. Von den übrigen (elterlichen) Herkunftsnationen ist allein die Türkei, allerdings nur mit einem Anteil um die 1%, noch einzeln zu benennen.

Prävalenzunterschiede nach der Herkunft der Eltern sind aus mehreren Gründen plausibel: zum einen aufgrund einer unterschiedlichen Prädisposition (Unterschiede zwischen türkischer oder kasachischer und westeuropäischer Abstammung) - dies beträfe allerdings vornehmlich die atopischen Erkrankungen. Zum zweiten dürften vor allem jedoch „Verständnisschwierigkeiten“ ausschlaggebend sein, die sich je nach erfragten Symptom höchst unterschiedlich niederschlagen: So lassen sich die auch in der folgenden Grafik dargestellten Unterschiede gerade beim „Giemen“ kaum anders erklären. (Prävalenz „Irgendwann Giemen“ bei Kindern deutscher Eltern: 27,9%, demgegenüber: türkische Eltern 9,8%, russische Eltern 9,7% oder kasachische Eltern 12,4%) Auch die recht hohe „Heuschnupfenprävalenz“, die von Eltern türkischer Herkunft (16,9% versus 3,7% bei Eltern deutscher Herkunft) dokumentiert ist, dürfte eher auf einem „Missverständnis“ basieren. Eine dritte mögliche Ursache für die Unterschiede in den Symptomprävalenzen nach der elterlichen Herkunft könnten noch Einschränkungen bei der Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen sein; – dies beträfe aber allein die jemals gestellten ärztlichen Diagnosen.

---

<sup>31</sup> nur orientierend: \* < 0,05; \*\* < 0,01; \*\*\* < 0,001.



**Grafik 6-2: Dokumentierte Symptome nach der Herkunft der Eltern**

Zusammengenommen sind die Unterschiede überdeutlich; eine einfache Korrektur dieser herkunftsbedingten Unterschiede in Form eines Korrekturfaktors erscheint wenig sinnvoll, da die Unterschiede multikausal bedingt sein können und je nach Herkunft und Symptom unterschiedlich ausgeprägt sind. Gegen eine über diese deskriptive Darstellung hinausgehende getrennte Analyse im Umweltzusammenhang, beispielsweise nur für Kasachen oder Russen, spricht die dann zu geringe Fallzahl.

### 6.1.2 Geschlecht

Bei praktisch allen erfragten Symptomen lassen sich geschlechtsspezifische Unterschiede ausmachen, egal ob nur die Zielpopulation oder die Gesamtdatensatz betrachtet wird (vgl. Anhang C.1; Tabellen C.1.3, C.1.4). Jungen haben dabei häufiger respiratorische bzw. asthmabezogene Symptome, rhinitische Beschwerden sowie Allergien. Demgegenüber weisen Mädchen nur bei den neurodermitischen Fragestellungen höhere Raten als die Jungen auf. Die Unterschiede sind dabei proportional über die reine Symptomebenen, die jemals gestellten ärztlichen Diagnosen oder auch die objektivierenden Zusatzuntersuchungen hinweg vorhanden.

### 6.1.3 Schulbildung

Für diese Auswertung wurde nur die Zielpopulation heran gezogen.

Die Unterschiede nach der Schulbildung der Eltern (höherer der beiden Abschlüsse) als einfacher Sozialschichtindikator fallen im Vergleich zu anderen Studien relativ gering aus. Immerhin finden sich bei den Neurodermitisindikatoren, wo vor allem in der höchsten Schicht ein häufigeres Auftreten zu erwarten gewesen wäre, Unterschiede auch im Signifikanzbereich in der vermuteten Ausrichtung: Eltern mit Hauptschulabschluss dokumentieren im Vergleich zu Eltern mit Realschulabschluss bzw. Abitur seltener „im letzten Jahr trockene Haut“ (25,6% versus 31,8 bzw. 34,5%) wie auch „irgendwann Neurodermitis“ (18,2% versus 22,9 bzw. 23,5%). Da demgegenüber das sichtbare Beugeekzem mit 5,3%, 6,3% bzw. 5,1% praktisch über die drei Gruppen gleich verteilt ist, bietet sich als Erklärung dieser rohen Prävalenzunterschiede neben häuslichen Einflussfaktoren, die näher zu kontrollieren wären,

prinzipiell auch unterschiedliche Wahrnehmungsschwellen oder ein unterschiedliches Dokumentationsverhalten an.

Auffällig ist hingegen die durchgängig geringere Häufigkeit jemals gestellter ärztlicher Diagnosen bei Kindern von Eltern mit Hauptschulabschluss. Hier könnten die Unterschiede – analog zu den geringeren Symptomangaben - in einer geringeren Wahrnehmungsschwelle, verbunden mit einem selteneren Arztbesuch verbunden sein. Da diese Frage außerhalb der Hauptfragestellung steht, musste auf eine nähere vertiefende Untersuchung – in diesem Fall auch unter Einbeziehung häuslicher Risiken, die tatsächliche Prävalenzunterschiede hervorgerufen haben könnten – verzichtet werden.

#### 6.1.4 Subjektive Exposition

Bevor objektive Expositionsindikatoren vorlagen, wurde zunächst mit einem groben subjektiven Expositionsindikator operiert, auch um Hinweise auf ein eventuelles Over- oder Underreporting zu erhalten (vgl. Kapitel 4.3.2).

Auffällig sind vor allem die deutlich geringeren Symptomangaben bei Bauernkindern. Allerdings treten geringere Prävalenzen auch - weniger stark ausgeprägt - bei den objektiven Zusatzuntersuchungen auf, sowohl ansatzweise

- beim sichtbaren Beugeekzem (niedrigere Prävalenzen bei Bauernkindern (4,2%) und „deutlich Exponierten“ (4,3%) gegenüber fraglich (7,7%) oder nicht (5,4%) Exponierten) und den, allerdings aufgrund der Fallzahlen bei den Bauernkindern wenig belastbaren,
- IgE-Befunden (IgE Erhöhung bei Bauernkinder nur in einem Fall (entspricht 1,5%) versus zwischen 15,1% (deutlich exponiert) und 17,9% (nicht exponiert)).

## 6.2 Bivariate Risikofaktorenanalyse

Während in dem in 6.1 gewählten Betrachtungswinkel stärker zentrale Einflussgrößen im Vordergrund stehen, sind es in diesem Unterkapitel die Symptome, für die verschiedene potentielle Einflussfaktoren bivariat ausgewertet wurden. Dabei wurden für die im folgenden aufgeführten Beschwerdenkomplexe einzelne Leitindikatoren ausgewählt.

Die zugrunde liegende Datei ist stets diejenige der Zielpopulation.

Grundlage der folgenden Ausführungen sind die umfangreichen Tabellen im Anhang C.2. Dabei ist mit Sternchen indiziert, ob sich die Stufen des betrachteten Faktor in ihren Ausprägungen für das betrachtete Symptom „signifikant“ unterscheiden (\* : p-Wert < 0,05; \*\*: p-Wert < 0,01; \*\*\*: p-Wert < 0,001). Aufgrund der Menge der durchgeführten Vergleiche und da bei diesen bivariaten Vergleichen verschiedene Dateneinflüsse nicht kontrolliert werden, sind diese „Signifikanzaussagen“ zunächst nur deskriptiv zu verstehen, um die Items zu markieren, bei denen die größten relativen Unterschiede auftreten. Zusätzlich wurden in den Tabellen die stärksten Unterschiede („\*\*“ bzw. „\*\*\*“) grau hinterlegt.

Es sind stets folgende potentiellen Einflussfaktoren betrachtet worden:

- Dokumentierende Elternteil,
- Geschlecht des Kindes,
- Landkreis<sup>32</sup>,

---

<sup>32</sup> Dabei werden für jedes einzelne Zielsymptom die Landkreise in ihrer Prävalenz geordnet – ohne Nennung der Landkrise selbst – dargestellt. Es wird somit nur die Variabilität dargestellt, ohne dass jedem Landkreis für jedes Zielsymptom ein Wert zugeordnet werden kann.



- atopische Eltern,
- Stillen (mindestens vier Monate gestillt),
- Geschwister: ältere Geschwister sowie „alleine schlafend“,
- Haustiere, erste Lebensjahre: Katze, irgendein Streicheltier,
- Stalltierkontakt,
- subjektive Exposition in vier Kategorien,
- Soziale Schicht: elterlicher Schulabschluss,
- objektive Exposition: fünf Kategorien der Gesamtkeimkonzentration.

Sowie in einer zweiten Tabelle die Innenraumfaktoren:

- Feuchte und Schimmel in der Wohnung (letzte 12 Monate bzw. Schimmelentfernung),
- Gasbenutzung,
- Heizungsart,
- Bodenbelag Kinderzimmer,
- Passivrauchen: aktuell, Intensität, im ersten Lebensjahr.

### 6.2.1 Atemwegsbeschwerden

Von den vier hier aufgeführten (nicht-atopischen) Atemwegsbeschwerden der letzten zwölf Monate:

- *mehr als fünf Erkältungen* im letzten Jahr, gebildet aus den Angaben zu: „Wie oft war Ihr Kind im Laufe der letzten 12 Monate erkältet?“,
- *Reizhusten*: „Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten Reizhusten?“,
- *nächtliches Husten*: „Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten nachts einen trockenen Husten, ohne dass es eine Erkältung mit Fieber oder Schnupfen hatte?“,
- *nicht-atopisches Asthma*: vgl. Festlegung 1 in Kap 1.2.3.,

treten bei dem nicht-atopischen Asthma deutlich am wenigsten Unterschiede nach den betrachteten möglichen Einflussfaktoren auf.

Ein Effekt geht zunächst eindeutig von dem Atopiestatus der Eltern aus, d.h. Kinder atopischer Eltern husten häufiger und sind auch häufiger erkältet. Dies könnte unter anderem damit zusammen hängen, dass atopische Eltern andere Wahrnehmungsschwellen haben oder dass bereits diese respiratorischen Symptome als Art Vorstufe zu asthmatischen Beschwerden zu werten sind.

Auch die subjektiven Expositionsclassen – nicht hingegen die Stufen der Gesamtkeimkonzentration – unterscheiden sich hinsichtlich der betrachteten Prävalenzen: die „Signifikanz“ kommt hierbei aber einzig durch die weitaus geringeren Prävalenzen bei den Bauernkindern zustande. Zwischen den anderen drei Stufen zeigen sich nur geringe Unterschiede, die auch keiner Dosis-Wirkungs-Beziehung folgen.

Bei den Innenraumfaktoren zeigen sich sehr starke Assoziationen zwischen den Feuchteindikatoren und allen (mit Ausnahme des nicht-atopischen Asthmas) Atemwegsbeschwerden: bei Schimmel haben die Kinder rund eineinhalbmals so häufig Reizhusten, nächtliches Husten oder häufige Erkältungskrankheiten. Ob es sich hier um ein reales Phänomen handelt oder aber die Eltern sich bei Vorliegen dieser Symptome eher an

Feuchte in der Wohnung erinnern, kann nicht geklärt werden. Bei den anderen Innenraumfaktoren ist lediglich eine Assoziation von der aktuellen Passivrauchexposition auf die Erkältungshäufigkeit empirisch nachweisbar, die aber – gerade was den U-förmigen Verlauf bei der Intensität anbelangt – nicht unmittelbar inhaltlich interpretiert werden kann.

Auffällig ist hingegen, dass Kinder mit älteren Geschwistern weniger häufig Husten oder auch nicht-atopische Asthmasymptome haben (kein Unterschied hingegen bei den Erkältungen (Infekten)).

Hinsichtlich des dokumentierenden Elternteils gilt grundsätzlich – nicht nur bei den Atemwegsbeschwerden –, dass der Vater allein deutlich weniger Symptome angibt. Hier ist vor allem der Reizhusten auffällig, wo der Unterschied einen Faktor drei ausmacht.

## 6.2.2 Asthmatische Beschwerden

Hierunter wurden fünf Indikatoren betrachtet:

- *Giemen* (letzte 12 Monate): „Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten beim Atmen pfeifende oder keuchende (fiepende) Geräusche im Brustkorb?“,
- *Asthmadiagnose (ISAAC)* - eine jemals ärztlicherseits gestellte Asthmadiagnose, vgl. dazu Kapitel 1.2.3.,
- *aktuelles Asthma* – i.e. Asthmadiagnose und aktuelles Giemen, vgl. Kap. 1.2.3.,
- *asthmatische Symptome* – aktuelle Symptome gemäß Festlegung in Kapitel 1.2.3.,
- *atopische Asthmasymptomatik* gemäß Festlegung 1 in Kap 1.2.3.

Hinsichtlich der Assoziation zu den Einflussgrößen sind sowohl die beiden erstgenannten reinen Symptomindikatoren wie auch die beiden Asthma-Indikatoren (jemals und aktuell), die eine jemals gestellt ärztliche Asthma-Diagnose einschließen, praktisch deckungsgleich.

Während der (vielleicht auch aufgrund einer Risikovermeidung inverse) Zusammenhang mit dem Teppichboden sich bei allen fünf Indikatoren zeigt, ist eine Assoziation mit älteren Geschwistern, den subjektiven Expositionsklassen und dem Passivrauch im ersten Lebensjahr nur auf der Symptomebene, Assoziationen mit der sozialen Schicht und dem aktuellen Passivrauchen hingegen nur auf Ebene jemals gestellter Asthmadiagnosen erkennbar.

Das Konstrukt „atopische Asthmasymptomatik“ leidet noch stärker als sein Gegenstück „nicht-atopische Asthmasymptomatik“ (vgl. 6.2.1) an der geringen Prävalenz. Dennoch zeigt sich, dass der Atopiestatus der Eltern wie auch der Teppichbodenbelag sehr stark mit der „atopischen“, nicht jedoch mit der „nicht-atopischen“ Symptomatik assoziiert ist.

Die Ergebnisse zum Passivrauchen sind durchweg inhaltlich plausibel interpretierbar: Kinder, die im ersten Lebensjahr Passivrauch ausgesetzt waren, haben aktuell eher asthmatische Symptome. Die negative Assoziation in der Querschnittsbetrachtung zwischen Asthma und aktuellem Passivrauch ließe sich u.a. durch eine Risikovermeidung erklären: bei gestellter Asthmadiagnose würde demnach das Rauchen in der Wohnung eingestellt.

Die Geschlechtsunterschiede sind bei den asthmatischen Beschwerden im Vergleich zu den Atemwegsbeschwerden eindeutiger ausgeprägt.

## 6.2.3 Rhinitis und Heuschnupfen

Rhinitische Beschwerden wurden anhand von drei Items betrachtet:

- *Rhinitis*: „Hatte Ihr Kind irgendwann einmal Niesanfälle oder eine laufende, verstopfte oder juckende Nase, obwohl es nicht erkältet war?“,

- *aktuelle Rhinitis*: „Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten Niesanfalle oder eine laufende, verstopfte oder juckende Nase, obwohl es nicht erkältet war?“,
- *Rhinokonjunktivitis* bzw. Heuschnupfen-Symptomatik: „Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten gleichzeitig mit diesen Nasenbeschwerden juckende oder tränende Augen?“

Für diese drei Items zeigen sich durchweg die gleichen Einflussgrößen, wobei die Effekte in etwa proportional sind. Mit einer Prävalenz für Rhinitis oder Heuschnupfen sind demnach assoziiert: das Geschlecht des Kindes (Jungen gegenüber Mädchen in etwa um einen Faktor 1,25 erhöht), atopische Eltern (Faktor 2,5, falls beide Eltern atopisch sind gegenüber nicht-atopischen Eltern), ältere Geschwister (bei Heuschnupfen ein um ein Drittel verringerte Prävalenz, falls alters Geschwister vorhanden sind), die subjektive Expositionsklasse (Bauernkinder und im verringertem Maße auch Kinder, die im Umkreis von 100m an einem Grostall leben, haben weniger Rhinitis und Heuschnupfen) und ebenso wie bei den asthmatischen Beschwerden die Feuchte und der Teppichboden.

Auffällig bei den rhinitischen Beschwerden ist, dass es eindeutige Unterschiede in den Prävalenz der vier beteiligten Landkreise gibt, die so hoch sind, dass sie nicht unter Kontrolle der übrigen Faktoren erklärt werden dürften (vgl. Kap 8.4.1).

#### 6.2.4 Neurodermitis-Indikatoren

Neben der „Neurodermitis nach Williams“ (Kap 1.2.2) wurde noch das objektive Item „aktuelles Beugeekzem“, das auch zur Fallabgrenzung nach Williams herangezogen wird sowie die jemals gestellte ärztliche Diagnose Neurodermitis betrachtet.

Der Einfluss der elterlichen Atopie ist auch hier sehr hoch. Der zweite dominante Einflussfaktor ist der Teppichbelag, wo auch hier entweder von einem glatten (selten gewischten) Boden eine Risikoerhöhung ausgehen könnte oder aber über eine Risikovermeidung, die zu vermehrt glatten Böden bei bereits anfälligen Kindern geführt hat, die starken empirischen Assoziationen zu den Zielsymptomen zustande gekommen sein könnten. Anders als bei den respiratorischen Symptome tritt das aktuelle Beugeekzem allerdings gehäufter bei Mädchen - bei ansonsten keinen Geschlechtsunterschieden - auf.

Der Effekt beim Stillen – neurodermitische Kinder werden häufiger gestillt – könnte mit Stillempfehlungen für atopische Eltern zusammenhängen. Der Einfluss der subjektiven Exposition kommt vornehmlich durch die geringere Prävalenzrate bei den Bauernkinder zustande.

#### 6.2.5 Allergien

Neben dem objektiven SX1-Test, bei dem das IgE bestimmt wurde, kann lediglich die Frage, ob ein Arzt jemals eine Allergie diagnostiziert hat, als Allergieindikator herangezogen werden. Dabei kann bei der ärztlichen Allergie noch weiter nach der Art der Allergie differenziert werden.

Das Bild bei den drei Allergieindikatoren ist dem von Neurodermitis ähnlich: es zeigt sich vor allem ein Zusammenhang mit dem elterlichen Atopiestatus und dem Bodenbelag im Schlafzimmer des Kindes, sowie geringere Raten bei den Bauernkinder. Der Einfluss des Geschlechtes bei Allergien gegenüber Inhalationsallergenen und dem IgE ist plausibel.

Es fällt auf, das in der niedrigsten objektiven Expositionsklasse am meisten ärztlich festgestellte Allergien und in den beiden höchsten am wenigsten auftreten. Dieser Effekt könnte mit einer höheren Arztkontaktrate in den Städten zusammenhängen oder aber auf einen umweltbedingten Stadt-Land-Unterschied hindeuten. Beim IgE kann immerhin die

geringere Häufigkeit positiver Befunde in den beiden höchsten Expositionsklassen als Tendenz abgelesen werden.

### **6.2.6 (Asthmatische) Atemwegsbeschwerden – ohne Kinder mit diagnostiziertem Asthma**

Um die Effekte der Risikovermeidung bei an einer Atopie erkrankten Kindern zu reduzieren, wurden nur Kinder ohne diagnostiziertem Asthma, bzw. in 6.2.7 ohne diagnostizierte atopische Erkrankungsformen, betrachtet. Bei dieser Betrachtung können an sich nur aktuell wirkende Faktoren aufgedeckt werden; in der Vergangenheit wirkende – gerade für die Entwicklung des Immunsystems entscheidende – Faktoren, die bereits bei eindeutiger Symptomatik zu einer entsprechenden Diagnose geführt haben dürften, werden mit dieser Betrachtung ausgeblendet. Insofern ist diese Unteranalyse nur ergänzend, nicht aber als bereinigte Risikofaktorenbetrachtung zu verstehen.

Da der geringere Teil der Kinder eine bekannte asthmatische Diagnose hat, ähneln sich die Proportionen zwischen den Prävalenzen – auf grundsätzlich geringeren Prävalenzniveau – der nicht-eingeschränkten Betrachtung in 6.2.1 und 6.2.2.

Bei den Erkältungskrankheiten fällt durch die Einschränkung der Effekt heraus, dass atopische Eltern auch mehr Erkältungen ihrer Kinder dokumentieren. Entsprechendes gilt aber nicht für die Hustensymptomatik, die nicht nur als reine außerhalb asthmatischer Beschwerden stehende, respiratorische Symptomatik, sondern auch als Vorstufe zur Asthmasymptomatik aufgefasst werden könnte.

Der Zusammenhang zwischen Feuchte/Schimmel und Hustensymptomatik, nicht aber zu (näheren) asthmatischen Symptomatik bleibt erhalten. Aber der Zusammenhang zum Teppichbelag geht durch diese eingeschränkte Betrachtung vollständig verloren, was ein wenig die These stützt, dass durch eine Risikovermeidung die Assoziation zwischen glatten Boden und asthmatischen Symptomen zustande kommt.

Beim Giemen erkennt man hingegen jetzt eine Assoziation mit Streicheltieren, die vorher – eventuell auch hier aufgrund einer Risikovermeidung - überdeckt war: Kinder mit Haustierkontakt in den ersten Lebensjahren haben demnach häufigeres Giemen. Die übrigen bivariaten Assoziationen bleiben aber weitestgehend unverändert.

### **6.2.7 Atopie-/Allergie-Indikatoren – ohne Kinder mit entsprechender Atopie**

Analog zu 6.2.6 wurden ähnliche Auswertungen für die übrigen Zielsymptome in Auswahl durchgeführt. Dabei wurden fallbezogen entweder Kinder mit einer Heuschnupfen- oder Neurodermitisdiagnose oder einer ärztlich festgestellten Allergie ausgeschlossen.

Wie bei den asthmatischen Indikatoren geht auch mit dieser Einschränkung der empirische Zusammenhang zwischen Bodenbelag und Neurodermitis/Heuschnupfen verloren bzw. relativiert sich.

### **6.2.8 Überblick nach Risikofaktoren**

Die Familienanamnese ist durchgängig – gerade für atopische Erkrankungen – eine dominante Einflussgröße.

Auch der Einfluss des Geschlechtes bei den atopischen Erkrankungen zeigt sich deutlich. Ein protektiver Einfluss älterer Geschwister deutet sich durchaus bei allgemeinen Hustensymptomen, bei Rhinitis, Heuschnupfen wie auch IgE vermittelten Allergien an, allerdings nicht – und sogar gegenläufig – gerade bei den Asthmasymptomen. Diese

Ergebnisse stehen damit, auch was die asthmatischen Symptome anbelangt, in Übereinstimmung mit der Literatur (vgl. 1.3.4).

Die Innenraumfaktoren zeigen durchgängig eine positive Assoziation zwischen der Feuchte und den Prävalenzen der rhinitischen und respiratorischen Symptomen, nicht jedoch zu denen von Neurodermitis und den Allergien. Der glatte Bodenbelag ist hingegen durchgehend mit allen Symptomen und ärztlichen Diagnosen positiv assoziiert. Passivrauchen ist vereinzelt auffällig, aber das Bild ist insgesamt inkonsistent, vielleicht auch, weil Raucher zu geringeren Symptomangaben neigen. Ein auch nur im Deskriptiven existierender Zusammenhang der Symptome zur Gasbenutzung oder Heizung konnte nicht aufgedeckt werden.

Die Auswertungen zeigen aber auch die Schwierigkeiten der Zielerkrankungen: bei den asthmatischen Beschwerden sind die respiratorischen und die atopischen Komponenten im Risikoprofil nicht eindeutig auftrennbar. Heuschnupfen demgegenüber ist zwar wohl die hinsichtlich der Symptomerfassung klarste atopische Erkrankungsform, hat aber den Nachteil einer für eine Identifikation von Risiken an sich recht geringen Prävalenz.

### 6.3 Umweltbelastung - Umweltbesorgnis

Umweltängste bzw. das Empfinden, dass man durch Umweltfaktoren geruchlich oder lärmseitig deutlich belästigt wird, sind stark mit den dokumentierten Symptomen der Kinder assoziiert.

Im Fragebogen wurden dazu vier Fragen gestellt:

- „Liegt die Wohnung des Kindes näher als 50m an einer Hauptverkehrsstraße?“,
- „Wie stark fühlen Sie sich in Ihrer Wohnumgebung vom Straßenlärm belästigt?“,
- „Wie stark fühlen Sie sich in Ihrer Wohnumgebung von Gerüchen belästigt?“,
- „Welches ist nach Ihrer Einschätzung der Hauptverursacher dieser Geruchsbelästigung?“.

In den Tabellen (s. Anhang C.3) wurden fünf Umweltbelästigungsindikatoren gebildet und deren Zusammenhang mit ausgewählten Zielsymptomen deskriptiv dargestellt: Neben den beiden ersten Fragen, die direkt als Einflussgrößen übernommen wurden, wurde aus den letzten beiden Fragen ein Indikator zur Geruchsbelästigung aufgrund landwirtschaftlicher Quelle gebildet. Außerdem wurde ein zusammenfassender Indikator gebildet, sobald eine starke Belästigung durch Lärm oder Gerüche angegeben worden ist. Zum Schluss wurde noch die Belästigung durch landwirtschaftliche Gerüche und die objektive Exposition wie im Kapitel 4.3.2 beschrieben in einer Variablen kombiniert.

Bei den objektiven Indikatoren – IgE und Beugeekzem – gibt es keine Unterschiede zwischen den Gruppen, wohl aber bei allen dokumentierten Symptomen in der Richtung, dass sich deutlich oder stark belästigt fühlende Eltern mehr Symptome ihrer Kinder dokumentieren. Die Unterschiede sind stärker ausgeprägt bei „weicheren Indikatoren“, wie den Fragen zum Husten oder auch zu den Erkältungskrankheiten.

Der Indikator mit der benachbarten Hauptverkehrsstraße fällt ein wenig heraus, da hier an sich nicht die Belästigung, sondern eine tatsächliche Belastung erfragt wird (wobei auch die Wahrnehmung bzw. der geschätzte Abstand durchaus bereits durch eine Belästigung beeinflusst sein könnte). Bei der Frage nach der Hauptverkehrsstraße fallen die Prävalenzunterschiede weitaus moderater aus.

## 6.4 Nennenswerte Exposition – dichotome Betrachtung

In 6.2 wurde die objektive Exposition als fünfkategoriale Gesamtkeimkonzentration in den Tabellen dargestellt, ohne dass es zu erwähnenswerten Prävalenzunterschieden der fünf Stufen bei irgendeinem der betrachteten Symptome gekommen wäre.

Allerdings gibt selbst die höchste Gesamtkeimkonzentrationsstufe im Grunde genommen nur eine geringe Exposition wider. Daher wurden Expositionsindikatoren bei einem entsprechenden „Schnittpunkt“ gebildet (vgl. Kap 4.1.4), oberhalb dem an von einer nennenswerten Exposition gesprochen werden kann, so dass weitaus weniger Kinder „exponiert“ sind. Eine Differenzierung im „niedrig-Expositionsbereich“ wurde hingegen nicht weiter vorgenommen.

Die untereinander hoch assoziierten Indikatoren (vgl. Kap 4.1.4) sind (jeweils ja/nein):

- Gesamtkeimkonzentration  $> 1 \text{ E } 3 \text{ KBE/m}^3 = 1000 \text{ KBE/m}^3$
- Pilzkonzentration:  $> 25 \text{ KBE/m}^3$
- Staubkonzentration (inhalierbarer Anteil)  $> 0,006 \text{ mg/m}^3$

Aufgrund der geringen Zellbesetzungen streuen die Symptomprävalenzen recht stark, so dass der Unterschied in irgendeiner Prävalenz zwischen den „Exponierten“ und den wenig oder nicht Exponierten sehr deutlich ausfallen muss, um inferenzstatistisch auffällig („signifikant“) zu werden (vgl. Tabellen C.4.1 – C.4.4 im Anhang).

Auffällig in Teilbetrachtungen sind alleine die geringere Prävalenz beim nächtlichen Husten bei Kindern ohne Asthmadignose (insgesamt (ohne Bauernkinder): 14,0%; Kinder mit Gesamtkeimkonzentration  $> 1000 \text{ KBE/m}^3$  an der Wohnstätte: 7,7%) sowie eine erhöhte Prävalenz von verstopfter Nase bei deutlicher Gesamtkeimexposition (letzte 12 Monate: insgesamt (ohne Bauernkinder): 13,2%; Kinder mit Gesamtkeimkonzentration  $> 1000 \text{ KBE/m}^3$  an der Wohnstätte: 23,7%).



## 7 Multivariate Modelle

Nachdem in 7.1 die vor den Berechnungen festgelegten Modelle beschrieben werden, folgt zunächst die Berechnung der entsprechenden Modelle ohne Berücksichtigung der Exposition<sup>33</sup>. In 7.3 schließen sich reine rohe Expositionsmodelle an, bevor Confounder beziehungsweise alternative Risikofaktoren und Exposition in Kapitel 7.4 in gemeinsamen Modellen zusammengeführt werden.

### 7.1 Festlegung der Analysestrategie

Die Festlegung erfolgt hinsichtlich der Zielsymptome, der verwendeten Regressoren, der Instrumentalisierung der Exposition sowie anhand der Auswahl der betrachteten Population. Um eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Modellen zu gewährleisten, sind die Modelle hinsichtlich der Beobachtungen und Regressoren weitestgehend vereinheitlicht worden.

#### 7.1.1 Auswahl der Confounder

Um zu erkennen, ob ein Einfluss maskiert wird oder ein ermittelter Einfluss sich durch die Korrelation zu anderen Einflussfaktoren erklärt, werden mögliche Confounder berücksichtigt; die Beobachtungszahl reduziert sich dabei aufgrund von fehlenden Werten der im Modell berücksichtigten potentiellen Confounder.

Für die Basismodelle wurden stets die gleichen Regressoren als mögliche Confounder mitgeführt, um die Vergleichbarkeit der Modelle zu gewährleisten.

Die Auswahl eines potentiellen Confounder erfolgte anhand der vermuteten Eigenschaften

- ◆ als Risikofaktor selbst; die Annahme erfolgt
- ◆ aufgrund der Literatur
- ◆ beziehungsweise aufgrund der vorgeschalteten eigenen bivariaten Analysen (vgl. Kapitel 6),
- ◆ als mit der Exposition assoziierte Größe; die Annahme erfolgt
- ◆ aufgrund der Plausibilität
- ◆ beziehungsweise aufgrund der vorgeschalteten Korrelationsanalysen mit der Exposition (vgl. Kapitel 5.2)

Diese beiden prinzipiellen Kriterien zu Confounderauswahl – Assoziation mit den Zielgrößen beziehungsweise mit der Exposition – wurden nicht gleichwertig gewichtet. Statistisch betrachtet führt die Aufnahme eines Risikofaktors, der nicht mit den übrigen Erklärungsvariablen assoziiert ist, zu weniger Problemen hinsichtlich der Stabilität der interessierenden Effekte als ein mit der Exposition deutlich assoziierter Faktor, von dem aber selbst an sich kein Risiko für die Zielerkrankung ausgeht. Auch allein aus Gründen der Vergleichbarkeit mit anderen Studien ist es angebracht, stabile Risikofaktoren, auch wenn sie nicht oder nur unwesentlich mit der Exposition assoziiert sind, in das Modell<sup>34</sup> mit aufzunehmen. Dieses hinsichtlich der p-Werte eher konservative Vorgehen, eher zuviel als zu

---

<sup>33</sup> Als Exposition ist wiederum die „Aussetzung gegenüber Emissionen von Bioaerosolen aus Ställen“ gemeint (vgl. Kapitel 1.4.1).

<sup>34</sup> Die Modelle dienen dabei an sich nicht der optimalen Prognose des Logits der Zielgröße, sondern primär der Testung der Hypothese, ob Zielgröße und Exposition assoziiert sind.

wenig zusätzliche Regressoren in das Basismodell aufzunehmen, ist neben der besseren Interpretierbarkeit auch dadurch gerechtfertigt, dass sich weitere explorative Analyseschritte ohnehin anschließen. So kann eine spezifischere Confounderselektion für die Zielsymptome durchgeführt werden, bei denen sich in der bivariaten und/oder multivariaten Betrachtung Hinweise auf einen Zusammenhang mit den Bioaerosolen finden.

Insofern kann die Auswahl der Confounder, beziehungsweise besser der Prädiktoren oder Regressoren, in den folgenden logistischen Regressionsmodellen auch als Kompromiss zwischen einem eher klassischen epidemiologischen Vorgehen zur Modellbildung und einer an dem Zweck des Modells orientierten stringenteren Variablenselektion angesehen werden.

Ein weiterer Aspekt betrifft bei der Vergleichbarkeit mit anderen Studien insbesondere auch die Festlegung auf einen von mehreren möglichen Indikatoren oder Instrumentalisierungen eines Einflussfaktors (vgl. Kapitel 5.1).

Folgende Regressoren wurden in die Basismodelle aufgenommen:

- **Geschlecht des Kindes:**  
Diese Variable ist nicht als Confounder anzusehen, da die Geschlechtsverteilung gleichmäßig über alle möglichen Expositionsklassen verläuft. Allerdings ist das männliche Geschlecht (vorpubertär) ein deutlicher Risikofaktor etwa für Asthma. Das Geschlecht wurde aufgrund der Vergleichbarkeit mit anderen Studien als Einflussfaktor mitaufgenommen.
- **Ältere Geschwister (ja / nein)**  
als Indikator für Kontakt mit anderen Kindern und höherem allgemeinen Infektionsrisiko (vgl. Kapitel 1.3.4 (Hygienehypothese)). Auch hier liegt keine Assoziation mit der Exposition vor (Kapitel 5.2), obgleich man annehmen könnte, dass auf dem Lande die durchschnittliche Familiengröße höher ist. Somit steht auch hier die Vergleichbarkeit mit anderen Studien im Vordergrund, aber der Regressor dient auch, die Plausibilität der verschiedenen Modelle für die Asthmasymptomatik, „atopisch“ und „nicht-atopisch“ besser einschätzen zu können.
- **Empfundene Lärmbelastigung**  
als ein von der eigentlichen Exposition unabhängiger Indikator der subjektiven Umweltbelastigung.
- **Aktuelles Rauchen in der Wohnung (dichotom)**  
als Indikator für die Passivrauchexposition, die sowohl mit der interessierenden Exposition assoziiert ist als auch für aktuelle respiratorische und asthmatische Symptome als Risikofaktor (vgl. Kap 1.3.5) gilt. Auf einen zusätzlichen oder feiner differenzierenden Passivrauchindikator wurde aufgrund der in Kapitel 5.1.1 beschriebenen Analysen verzichtet (vgl. dazu auch Kap 6.2).
- **Höchster Schulabschluss der Eltern**  
als Sozialschichtindikator, der alleine aufgrund des Stadt-Land-Unterschiedes mit der Exposition assoziiert ist und über Faktoren des Lebensstils mit atopischen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden kann.
- **Stillverhalten**  
wird aufgrund der – jeweils schwachen – Effekte bei den bivariaten Analysen sowie der empirischen Korrelation mit der Bioaerosolkonzentration in die Modelle mitaufgenommen.
- **Schimmel**  
als Feuchteindikator, der von den betrachteten Einflussgrößen mit die höchsten Effekte in den bivariaten Analysen aufweist und der – trotz mangelnder genereller Korrelation mit

der Bioaerosol-Exposition – für einige Unteranalysen eine durchaus denkbare Assoziation mit einer Tierstallnähe hat (vgl. Kapitel 5.2).

- Katzenkontakt  
die einzige für die ersten Lebensjahre erfragte Einflussgröße, die in den Modellen trotz der höheren Unschärfe als bei aktuell einwirkenden Faktoren verwendet wird. Zwar zeigt sich empirisch keine Korrelation dieser Variablen zu der Exposition, doch dürften sich an sich „Stadt und Land“ hinsichtlich der Art und der Häufigkeit von Katzenkontakt unterscheiden.
- Teppichboden im Schlafzimmer des Kindes:  
Dies ist aufgrund der deutlichen Assoziationen zu den atopischen Erkrankungsformen wie auch zu der in Frage stehenden Exposition der wohl eindeutigste Confounder.

Eine Sonderstellung als Einflussgröße nimmt die elterliche Atopie ein, die zunächst als möglicher Effektmodifizierer behandelt wurde, so dass ein Großteil der Analysen stratifiziert wurde nach „Eltern nicht-atopisch“ sowie „mindestens ein Elternteil atopisch“. Zudem wurde bei der zweiten Gruppe noch nach der Anzahl der atopischen Elternteile als Regressor kontrolliert:

- Anzahl atopischer Elternteile

Von der reinen Modellanpassung her wäre es günstigster, jemals diagnostiziertes kindliches Asthma als Effektmodifizierer zu modellieren und elterliche Atopien nur noch als ergänzender Confounder (vgl. Hoopmann, 2002); dies wurde für die Asthmasymptome auch ergänzend durchgeführt (vgl. Kapitel 7.1.3). Inhaltliche Gründe sprechen aber dagegen, für alle Zielsymptome nach einer entsprechenden kindlichen Diagnose zu stratifizieren: Zum einen würden Risikofaktoren, die bereits vorher zum Entstehen des Symptoms geführt haben, quasi maskiert; zusammengefasst ergäbe sich kein inhaltlich befriedigendes Bild für Prävalenzen. Zum Zweiten ist mit der Modellierung der elterlichen Atopie als Effektmodifizierer die Nähe zu einem pfadanalytischen Regressionsmodell eher gegeben.

Diese Behandlung der elterlichen Atopie als Effektmodifizierer ermöglicht einerseits die Identifikation von Wechselwirkungen zwischen den von den Eltern wahrgenommenen Symptomen und der Wahrnehmung oder auch Vermeidung von Risikofaktoren. Andererseits findet damit sicherlich eine Überparametrisierung statt, da nur bei einigen Faktoren (z.B. Stillen oder Schimmel/Feuchte) tatsächlich unterschiedliche Effekte zwischen atopischen und nicht-atopischen Eltern anzunehmen sind (und auch anhand der Daten identifiziert werden können). Da die Gruppe der nicht-atopischen Eltern mehr als 70% der Eltern ausmacht und zudem p-Werte unter 0,1 in den Tabellen der Basismodelle widergegeben werden, ist die Nichtaufdeckung von bedeutenden Effekten in diesen Modellen allerdings praktisch dennoch ausgeschlossen. Bei den möglicherweise anschließenden Schritten der Modellverfeinerung sollen daher auch nur die entscheidenden Wechselwirkungen aufgenommen werden.

Die möglichen Confounder sind untereinander nicht dermaßen assoziiert, als dass Schätzprobleme in Form instabiler Effektschätzungen zu erwarten sind.

### 7.1.2 Festlegung der Population

Zunächst wurden logistische Modelle mit den aufgeführten Regressoren und ohne irgendeinen Expositionsindikator bestimmt; eine weitere explorative Variablenselektion fand dabei sinngemäß nicht statt. Als Beobachtungen wurden von der Analyse vorab ausgeschlossen:

- Zwilling- und Geschwisterkinder, um die Unabhängigkeit der Beobachtungen zu gewährleisten,

- Kinder nicht deutscher Herkunft,
- Kinder, die weniger als zwei Jahre an dem aktuellen Wohnort wohnen,
- Bauernkinder, da es primär um nachbarschaftliche Auswirkungen geht und weder die Effekte durch den bäuerlichen Lebensstil aufgefangen werden noch Verzerrungen bei den Symptomangaben gänzlich auszuschließen sind.

Zusätzlich wurden, um die Vergleichbarkeit mit den Modellen mit Exposition zu gewährleisten, in einem zweiten Analysedurchlauf ausgeschlossen:

- Kinder ohne Expositionsschätzer (i.e. aus Oldenburg beziehungsweise nicht geocodierbare Adressen) oder Kinder, die außerhalb der Erhebungsregion wohnen.
- Kinder von der Gruppe der Eltern, bei der ein Overreporting zu vermuten ist (starke Geruchswahrnehmung von landwirtschaftlicher Quellen bei gleichzeitig fehlender objektiven Tierstall-Exposition; n = 104)<sup>35</sup> (vgl. Kapitel 4.3.2 und 6.3)
- und – je nach gewähltem Radius beim Ausbreitungsmodell - Kinder, die näher als 2km beziehungsweise 500m zur Regionsgrenze wohnen (vgl. Kapitel 2.2.2).

### 7.1.3 Auswahl der Zielsymptome

Es wurden logistische Regressionsmodelle für verschiedene allergische Beschwerden und Atemwegssymptome sowie unter unterschiedlicher funktionaler Berücksichtigung der Exposition bestimmt.

Als Zielsymptome wurden vor der multivariaten Berechnung festgelegt:

1. Mehr als fünf Erkältungen die letzten 12 Monate  
gesamter verfügbarer Datensatz; atopische Eltern als Effektmodifizierer wie beschrieben; ergänzend für reine Expositionsmodelle: ohne Effektmodifikation.
2. spezifische IgE-Erhöhung  
s.o.
3. Neurodermitis (nach Williams)  
s.o.
4. Heuschnupfensymptomatik, letzte 12 Monate  
s.o.
5. asthmatische Symptome:
  - 5.1: s.o.
  - 5.2: „Atopisches Asthma“<sup>36</sup>

Beobachtungseingeschränkter Vergleich von atopischen Asthmafällen versus reinen Kontrollen:

atopische Asthmafälle: aktuelle Asthmatiker (entsprechende ärztliche Diagnose und aktuelles Giemen) oder Fälle mit Asthmasymptomatik und gleichzeitig ärztlich festgestellter sonstiger atopischen Erkrankung,

<sup>35</sup> Die Herausnahme dieser Beobachtungen führt dazu, dass in den Modellen ein adverser gesundheitlicher Effekt eher aufgedeckt werden kann als bei der Mitberücksichtigung dieser Daten (vgl. Kapitel 4.3.2).

<sup>36</sup> zur Definition vergleiche Kapitel 1.2.3.

Kontrollen: Kinder ohne Asthmasymptomatik, und ohne bekannte atopische Erkrankung (incl. Asthma).

Atopische Eltern als Effektmodifizierer; ergänzend für reine Expositionsmodelle: ohne Effektmodifikation.

### 5.3 „Nicht-Atopisches Asthma“<sup>3</sup>

Beobachtungseingeschränkter Vergleich von Asthmafällen ohne erkennbaren atopischen Hintergrund versus Kontrollen:

nicht atopische Asthmafälle: Fälle mit Asthmasymptomatik, aber ohne gleichzeitig jemals ärztlich festgestellter Atopie beziehungsweise Asthma,

Kontrollen: Kinder ohne Asthmasymptomatik, und ohne bekannte atopische Erkrankung (incl. Asthma).

Atopiestatus der Eltern in diesem Falle kein Effektmodifizierer.

### 5.4 asthmatische Symptome

Im Gegensatz zu 5.1 nicht mit dem Atopiestatus der Eltern, sondern mit dem des Kindes selbst (i.e. mit/ohne bekannte Asthmadignose) als Effektmodifizierer (vgl. Kap. 7.1.2).

## 6. „Husten“

Kinder mit „Giemen“ werden zur schärferen Abgrenzung der Fälle ausgeschlossen; Atopiestatus der Eltern wird in diesem Falle nicht als Effektmodifizierer.

Ein „atopisches Asthma“ basiert auf einer jemals gestellten ärztlichen Diagnose einer atopischen Erkrankung, von der allerdings unbekannt ist, wie sie gesichert worden ist. Es ist nicht auszuschließen, dass dabei maßgeblich auch die Familienanamnese herangezogen worden ist, so dass die Falldefinition eines atopischem Asthma einerseits und der Effekt der elterlichen Atopie auf die Asthmasymptomatik andererseits ineinander übergehen.

### 7.1.4 Festlegung der Expositionsmodellierung

Die Exposition wurde zunächst durch jeweils vier Instrumentalisierungen der modellgestützten Expositionsschätzungen berücksichtigt:

- Zunächst wurden auf Basis der Ausbreitungsrechnungen mit 2km-Einzugsradius die erste Hauptkomponente der vier Bioaerosole<sup>37</sup> herangezogen und diese in Form eines natürlichen Spline in das logistische Regressionsmodell einbezogen. Dadurch können beliebige funktionale Zusammenhänge angepasst werden. Entscheidend ist dabei aber weniger die Prognosefähigkeit des Modells, das in seinen geschätzten einzelnen Regressionskoeffizienten des Expositions-Spline nur schwer zu interpretieren ist, sondern allein die Aussage, ob damit irgendein statistisch signifikanter Zusammenhang zum Zielereignis sich herausbildet. Insofern ist der p-Wert dieses Modells, der sich aus dem Vergleich zum entsprechenden Modell ohne Expositionsberücksichtigung über einen LR-Testansatz herleitet, für die Hauptfragestellung „gibt es einen gesundheitlichen Effekt der Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Ställen“ der entscheidende p-Wert.

---

<sup>37</sup> Bei Endotoxin und Staub jeweils der alveolengängige Anteil; vgl. Kapitel 4.1.3.

- Als zweites wurde die fünfstufige Gesamtkeimkonzentration (vgl. Kapitel 4.1.3) in das Modell eingebaut, wobei die einzelnen Expositionsstufen direkt über die geschätzten Odds-Ratios vergleichbar sind.
- Es wurde ein strikt linearer Erklärungsansatz mit der logarithmierten Endotoxinkonzentration (alveolengängig) gewählt. Damit wird nur ein Freiheitsgrad gegenüber vier Freiheitsgrade bei den ersten beiden Varianten für die Schätzung gebraucht, was zu einer deutlich höheren Power führt, einen Zusammenhang aufzudecken, sobald eine annähernd logarithmische Dosis-Wirkungsbeziehung besteht. Aufgrund der impliziten Annahme einer linearen logarithmischen Beziehung können andere Beziehungen mit diesem Ansatz, gar nicht (z.B. U-förmige Verläufe) oder nur ansatzweise mit weitaus verringerter Power (etwa Verläufe mit Schwellenwerten) erkannt werden.
- Das einfachste Modell basiert auf Ausbreitungsrechnungen basierend auf dem reduzierten 0,5km-Einzugsradius und damit auch auf mehr Beobachtungen. Es indiziert lediglich „nennenswert zusätzlich Exponierte“ in einem Dummy-Ansatz. Als eine von mehreren möglichen Dummy-Codierungen wurde die Pilzkonzentration (Schnittpunkt: größer 25 KBE/m<sup>3</sup>) herangezogen (vgl. Kap. 4.1.3). Bei diesem Konzentrationsschnitt von 25 KBE/m<sup>3</sup> gilt, dass kein Kind, bei dem der nächste Stall mehr als 300 Meter vom Wohnort liegt, eine derartig hohe zusätzliche Pilzkonzentration aufweist.

Als Endmodell, auf die sich die Signifikanzaussagen des Einflusses der Bioaerosole auf die gesundheitlichen Beschwerden beziehen, wird primär das multivariate logistische Modell mit dem kubischen Spline herangezogen. Die anderen drei Modelle dienen zunächst zur Ergänzung bei der Interpretation, wobei weitere alternative Expositionsmodellierungen in einem anschließenden explorativen Prozess der Modellverfeinerung für Zielerkrankungen, bei denen ansatzweise Effekte zu erkennen sind, zusätzliche Ergebnisse liefern (vgl. Kapitel 8).

## 7.2 Ergebnisse Basismodelle ohne Exposition

Im Anhang D1 sind die Ergebnisse der durch die Festlegungen in 7.1.1 – 7.1.3 bestimmten logistischen Regressionsmodelle ohne Expositionsmodellierung tabellarisch festgehalten (Tabellen D. 1.3 – D.1.11). Für die jeweiligen Einflussgrößen wird der p-Wert, dass der Gesamteffekt ungleich null ist, angegeben, sofern er kleiner als 0,1 ist; daneben werden für jede Einflussgröße die entsprechenden einzelnen Effekte in Form des OR und des dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalls angegeben. Jeweils zwei Modelle für jede Zielgröße wurden bestimmt (vgl. Kapitel 7.1.2):

- ◆ Zum einen auf der Grundlage des beobachtungsmaximalen Datensatzes, um die größte Power für die Signifikanzaussagen der Regressoren zu erhalten.
- ◆ Zum zweiten basierend auf der Teilmenge an Beobachtungen, für die die Expositionsangaben vorliegen und die nicht innerhalb des 2km-Randes des Untersuchungsgebietes wohnen. Die auf diesen eingeschränkten Datensätzen durchgeführten Berechnungen dienen vor allem dazu, über die Differenzen der Likelihood-Ratio-Statistiken die Signifikanz der neu einzuführenden Expositionsindikatoren zu überprüfen.

Die Größe der Effekte (nicht die dazugehörigen p-Werte) sollten für beide Datensätze in etwa gleich sein, da nicht von selektierten Daten bei der Expositionsbestimmung auszugehen ist. Lediglich grobe Unterschiede in den Effektschätzungen bei den immer stärker eingeschränkten Populationen bedürfen einer Erwähnung.



Grundsätzlich sind alle Modelle stabil schätzbar gewesen<sup>38</sup>. Allerdings war es im Modell für den SX1-Befund als Zielgröße aufgrund des deutlich geringeren Stichprobenumfangs nötig, auf den nicht schätzbaren Einfluss des Verkehrslärms zu verzichten. (Es trat eine sogenannte quasi-vollständige Separation auf, vgl. Stokes, 1995, S. 200.)

Da bei diesen Modellen ausschließlich „etablierte Risikofaktoren“ verwendet worden sind, ist ein Vergleich mit anderen Studien in diesen Fragen möglich. Daher wurden die Ergebnisse dieser Basismodelle ausführlich mit den jeweiligen Effektschätzern im Anhang ausgeführt. Zudem sind tabellarisch die Vollständigkeit der einzelnen Regressoren und Zielsymptome aufgeführt sowie die rohen Prävalenzen der Regressoren und Zielsymptome nach dem elterlichen Atopiestatus verglichen worden (Anhang: Tabellen D.1.1 und D.1.2).

Die Ergebnisse dieser Basismodelle selbst, die hier im Folgenden nicht näher detailliert ausgeführt werden, könnten nach verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet werden:

- ◆ Gibt es Unterschiede in den Effekten der multivariaten Modelle (insbesondere bei denen der nicht-atopischen Eltern, die den Großteil der Beobachtungen heranziehen) und den bivariaten Ergebnissen (Kapitel 6)?
- ◆ Unterscheiden sich die Modelle für die atopischen und die nicht-atopischen Eltern, beziehungsweise bei welchen Symptomen und Einflussgrößen unterscheiden sie sich und sind diese Unterschiede plausibel?
- ◆ Gibt es Unterschiede zwischen den geschätzten Effektstärken basierend auf den beobachtungsmaximalen Modellen und denen basierend auf den Daten, die für die späteren Expositionsmodelle herangezogen werden?
- ◆ Und schließlich für die Asthmafragestellungen: liefern die verschiedenen Betrachtungen nach dem Atopiestatus der Eltern, des Kindes und der Aufteilung in atopischen und nicht-atopischen Bestandteile plausible Ergebnisse?

Generell bestätigen sich weitestgehend die bereits im bivariaten gefundenen Assoziationen zwischen den Einflussgrößen und den Zielsymptomen, wobei allerdings einige in ihrer scheinbaren Bedeutung relativiert werden konnten.

In einigen Auswertungen fällt auf, dass der Effekt des empfundenen Straßenlärms beim Übergang vom beobachtungsvollständigen Modell auf die Modelle basierend auf den Datensätzen mit Expositionsbestimmung deutlich zurück geht. Dies dürfte sich zum Teil damit erklären, dass wegen eines möglichen Overreporting die Personen mit hoher Geruchsbelästigung bei gleichzeitig fehlender objektiver Tierstallnähe ausgeschlossen worden sind. Diese Personen empfinden häufig aber auch den Straßenlärm als störend.

Außerdem fällt beim Straßenlärm auf, dass der Effekt bei atopischen Eltern i.d.R. stärker ausgeprägt ist (vgl. Ergebnisse zu: Erkältungen, Heuschnupfen und Asthmasymptomatik); dies könnte als Indiz gewertet werden, dass dieser Zusammenhang eher subjektiv aufgrund der Wahrnehmung vermeidlicher Risiken beziehungsweise Umwelteinflüssen denn objektiv aufgrund eines direkten Einflusses durch den Straßenverkehr zustande kommt.

Für Heuschnupfen (vgl. im Anhang Tabelle D.1.4) konnte bis auf den mehrfach beschriebenen Effekt des Bodenbelages bei atopischen Eltern kein wesentlicher Einflussfaktor identifiziert werden. Für Neurodermitis (Tabelle D.1.5) zeigt sich ein

---

<sup>38</sup> Bei dem Test auf Güte der Anpassung von Hosmer und Lemeshow wurde nur bei einem der insgesamt 32 berechneten Modelle (ohne Exposition) mit einem p-Wert von 0,04 („mehr als fünf Erkältungen“; nicht-atopische Eltern; alle Beobachtungen) ein Wert unter 0,05 ermittelt, was angesichts der Vielzahl der Anpassungstest nicht weiter auffällig ist und auch nicht auf systematische Verletzungen der Modellannahmen hinweist.

scheinbar adverser Effekt beim Stillen, der aber mit Stillempfehlungen für „atopiegefährdete“ Kinder erklärbar sein könnte.

Die Effekte beim Modell für die Sensibilisierung (Tabelle D.1.6) leiden natürlich an dem weitaus geringeren Stichprobenumfang. Interessant erscheint die Verdopplung des OR's bei Jungen (im Vergleich zum Mädchen) für eine Sensibilisierung, sofern die Eltern atopisch sind.

Bei der Asthmasymptomatik (Tabelle D.1.7) zeigen sich die gleichen adversen Effekte beim männlichen Geschlecht, aber auch beim Vorhandensein von älteren Geschwistern.

Die Unterschiede in den Modellen für atopische beziehungsweise nicht-atopische Asthmasymptomatik (Tabellen D.1.8 bzw. D.1.9) sind plausibel und unterstützen damit den Versuch, atopische und respiratorische Komponenten des Asthma aufzutrennen:

- Der Schimmel- beziehungsweise Feuchtigkeitseffekt ist am stärksten ausgeprägt beim atopischen Asthma in der Gruppe der Kinder von nicht-atopischen Eltern.
- Der Straßenlärmeffekt tritt am stärksten bei atopischen Eltern für kindliches atopisches Asthma auf.
- Ein Effekt des Geschlechtes des Kindes ist lediglich beim atopischen nicht jedoch beim nicht-atopischen Asthma auffällig.
- Ein Effekt des Teppichbodens ist beim nicht-atopischen Asthma nicht nachweisbar; beim atopischen Asthma ist er deutlich negativ assoziiert, was auf die mehrfach beschriebene Risikovermeidung hindeutet. Diese Risikovermeidung wird noch deutlicher, wenn man sich die Ergebnisse der Modelle ansieht, wo nach dem kindlichen Asthmastatus selbst stratifiziert wurde (Tabelle D.1.11).
- Beim Passivrauchen deutet sich im Ansatz sogar ein unterschiedlicher Effekt für atopische beziehungsweise nicht-atopische Asthmasymptomatik an: beim atopischen eine negative Assoziation, beim nicht-atopischen „respiratorischen“ Asthma hingegen eher eine (erwartete) gleichgerichtete Assoziation. Die negative Assoziation zwischen Rauchen und dem atopischen Asthma deutet sich auch bei anderen Modellen an, wobei für diesen beobachteten Effekt neben einer wirkungsseitigen Erklärung generell auch die Möglichkeit eines aufgrund der Risikovermeidung lediglich invers erscheinenden Effektes oder auch ein mögliches Underreporting von Symptomen bei rauchenden Eltern in Betracht gezogen werden müssen.

Bei dem Modell für die Hustensymptomatik (ohne Giemen) (Tabelle D.1.10) konnten mit drei beziehungsweise vier Regressoren mit einem p-Wert kleiner als 0,01 die deutlichsten Einflussfaktoren aufgezeigt werden. Neben einem hochsignifikanten „protektiven“ Effekt durch ältere Geschwister und einer rund eineinhalbfachen Risikoerhöhung beim Schimmelindikator, fand sich ein Effekt beim Atopiestatus der Eltern sowie in der reduzierten Betrachtung beim Katzenkontakt in den ersten Lebensjahren.

### 7.3 Ergebnisse der reinen Expositionsmodelle

Die Lageparameter der vier verwendeten Bioaerosole auf Basis der für die beschriebenen Auswertungen verwendeten Daten sind in der Tabelle 7-1 zusammengefasst. Unter Endotoxin und Staub ist dabei *iff.* stets der alveolengängige Anteil gemeint; der inhalierbare Anteil ist aufgrund der hohen Korrelation mit dem alveolengängigen Anteil in dieser Auswertungsphase nicht berücksichtigt.

**Tabelle 7-1: Lage- und Streuungsparameter der berechneten Bioaerosole (2km-Radius); n = 3888**

	Mittelwert	Median	25%-Quantil	75%-Quantil	90%-Quantil	95%-Quantil	Maximum	Standard abw.
Pilzkonzentration in KBE/m <sup>3</sup>	7,56	3,62	1,49	7,98	16,9	26,2	232	13,9
Gesamtkeimk. in KBE/m <sup>3</sup>	177	66,8	22,3	190	441	694	7650	364
Endotoxin x 10 <sup>-5</sup> µg/ m <sup>3</sup>	1,41	0,64	0,25	1,54	3,40	5,26	44,3	2,47
Staub x 10 <sup>-4</sup> mg/ m <sup>3</sup>	1,96	0,93	0,37	2,14	4,60	7,18	53,1	3,36
erste Hauptkomponente	0,01	-0,30	-0,46	0,07	0,80	1,55	16,9	1,01

Zunächst wurden die logistischen Modelle für die Zielsymptome ausschließlich mit den vier Expositionsindikatoren (vgl. Kapitel 7.1.4) bestimmt; dabei wurde die elterliche Atopie zum einen – wie in den Basismodellen – als Effektmodifizierer (i.e. Stratifikation nach Atopiestatus) verwendet. Zum anderen wurden für diese bivariaten Analysen auch ergänzend die Analysen ohne Stratifikation nach dem elterlichen Atopiestatus durchgeführt [ggf. Powererhöhung].

Sofern der p-Wert des Bioaerosoleinflusses bei einem der Modelle kleiner als 0,1 war, wurde dies in der Tabelle 7-2 dokumentiert. Bei den „interpretierbaren“ Expositionsmodellierungen anhand der Gesamtkeimkonzentration, des logarithmierten alveolengängigem Endotoxin beziehungsweise der dichotomen Pilzkonzentration sind ergänzend zu den p-Werten der Tabelle im nachfolgenden Text die dazugehörigen Odds-Ratios (<sup>a</sup> – <sup>h</sup>) aufgeführt.

**Tabelle 7-2: p-Werte Exposition (1. Zeile: ohne Effektmodifikation, 2. Zeile: elterl. Atopie als Effektmodifizierer (ja/nein)); Wald-Test**

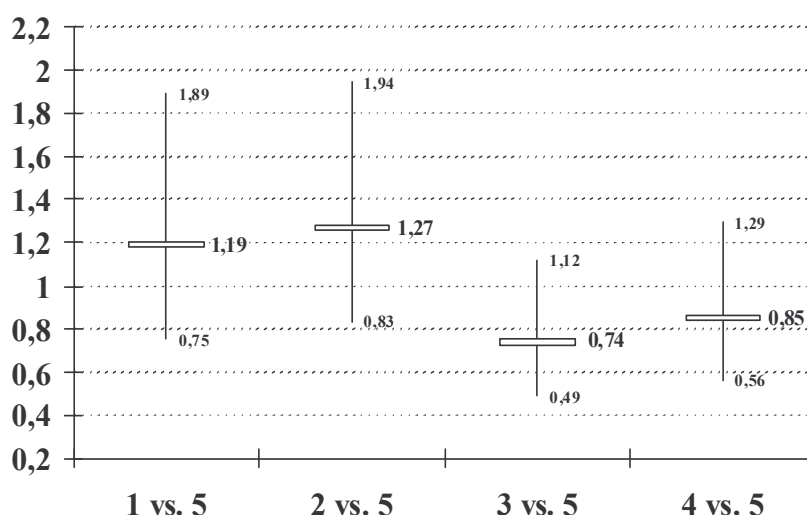
	Expositionsmodellierung anhand .. (df)			
	natürlicher Spline(4)	Gesamtkeimk stufenweise kategoriell (4)	log. Endotoxin (stetig) (1)	Pilzkonz. > 25 KBE/m <sup>3</sup> (dichotom) (1)
Mehr als fünf Erkältungen	- ( - / 0,0527)	- (0,0479 <sup>a</sup> / -)		- ( - / 0,0794 <sup>b</sup> )
SX1-Befund	0,0989 ( - / -)		0,0177 <sup>c</sup> ( - / -)	0,0525 <sup>d</sup> ( - / -)
Neurodermitis				
Heuschnupfen				
Asthmasymptomatik	- ( - / 0,0438)		- ( - / 0,0097 <sup>e</sup> )	
„atopisches Asthma“	- ( - / 0,0472)		- (0,0736 <sup>f</sup> / 0,0248 <sup>g</sup> )	
„nicht-atopisches Asthma“				
Asthma; Kind ohne Diagnose				
Asthma; bekannte Diagnose				
Husten – ohne giemende Kinder				0,0459 <sup>h</sup>

Mit Ausnahme der Ergebnisse zum IgE zeigen sich (zum Teil inverse) Effekte nur bei der getrennten Betrachtung von atopischen beziehungsweise nicht-atopischen Eltern. Grundsätzlich finden sich bei Kindern atopischer Eltern eher gesundheitsadverse Effekte, was prinzipiell zum einen inhaltlich über ein Zusammenwirken von Exposition und genetischer Prädisposition erklärt werden könnte oder aber zum anderen durch unterschiedliche Wahrnehmungsschwellen der Eltern.

### *chronische Erkältung:*

Zwar gibt es – sowohl bei den atopischen wie bei den nicht-atopischen Eltern – grenzwertige Ergebnisse bei den Modellen mit der Gesamtkeimkonzentration und mit dem Pilzkonzentrationsindikator, doch sind diese weder monoton (s. folgende OR's bei der Gesamtkeimkonzentration), noch hinsichtlich ihres Zusammenhanges mit dem Atopiestatus der Eltern unmittelbar interpretierbar – die geschätzten OR's sind für atopische beziehungsweise nicht-atopische Eltern gegenläufig.

<sup>a</sup> Einfluss der Gesamtkeimkonzentration auf „mehr als fünf Erkältungen“; nicht-atopische Eltern:



**Grafik 7-1: Odds-Ratios und 95%-Konfidenzintervalle für Kontraste der ersten vier Konzentrationsstufen versus der höchsten Konzentrationsstufe**

Die höchsten OR's treten in den niedrigsten Expositionsstufen auf. Tendenziell ist auch eher von einer negativen Assoziation auszugehen, wonach eine höhere Exposition eher mit weniger Erkältungskrankheiten assoziiert ist.

Die entsprechenden OR's bei atopischen Eltern sind eher gegenläufig, was ansatzweise an der Pilzkonzentration ablesbar ist.

Odds-Ratios hinsichtlich „mehr als fünf Erkältungen“ für atopische Eltern:

<sup>b</sup> für „Pilze >25 KBE/m<sup>3</sup>“ gegenüber „bis 25“: 2,51 [0,90; 7,03].

Zusammengefasst ergibt sich bei den chronischen Erkältungen kein konsistenter Hinweis auf einen (Dosis-Wirkungs-)Zusammenhang mit der Exposition.

***IgE / Sensibilisierung:***

Bei der Sensibilisierung gibt es Hinweise auf eine (schwache) monotone Dosis-Wirkungsbeziehung unabhängig vom Atopiestatus der Eltern: Kinder mit höherer Endotoxinzusatzbelastung haben eher einen negativen IgE-Befund.

Odds-Ratios (IgE; insgesamt):

<sup>c</sup> pro Einheit log. Endotoxin: 0,82 [0,70; 0,97]

beziehungsweise

<sup>d</sup> für „Pilze >25 KBE/m<sup>3</sup>“ gegenüber „bis 25“: 0,40 [0,16; 1,01].

Für das logarithmierte Endotoxin gelten praktisch die gleichen Effektschätzer in den Untergruppen der atopischen beziehungsweise nicht-atopischen Eltern, wobei sich die Konfidenzintervalle aufgrund der gegenüber der Gesamtbetrachtung reduzierten Beobachtungsumfang entsprechend verbreitern und damit auch kein p-Wert unter 0,1 ermittelt werden konnte:

Odds-Ratios (IgE; nicht-atopische Eltern):

zur Ergänzung pro Einheit log. Endotoxin: 0,85 [0,69; 1,04]

beziehungsweise

Odds-Ratios (IgE; atopische Eltern):

zur Ergänzung pro Einheit log. Endotoxin: 0,83 [0,62; 1,10].

Beim SX1-Befund gibt es somit eindeutige Hinweise auf eine negative Assoziation mit den Bioaerosolen (diskutiert wird in der Literatur insbesondere Endotoxin), obgleich mit Abstand die wenigsten Beobachtungen für diese Unteranalyse zur Verfügung stehen. Da vor allem auch die Modellierung mit dem logarithmierten Endotoxin den relativ stärksten Effekt identifizierte, könnte ein Dosis-Wirkungs-Effekt vorliegen. Bei der Unterteilung nach der elterlichen Atopie als Effektmodifizierer sind die geringen Beobachtungsumfänge zu berücksichtigen, die ein Aufspüren eines Effektes erschweren.

Diese zunächst bivariat aufgedeckten und lediglich grenzwertigen Effekte sind vorerst dahingehend multivariat zu überprüfen, ob sie sich nicht durch die Assoziation mit anderen Einflussfaktoren erklären lassen (Confounding).

***atopische Erkrankungsformen Neurodermitis und Heuschnupfen:***

Nach diesen bivariaten Analysen scheint kein Zusammenhang mit der Exposition vorzuliegen.

Rein theoretisch könnte zwar ein Einfluss durch andere Faktoren maskiert sein, aber da keine übermäßig starken Assoziation zu den andere Faktoren im Vorfeld gefunden wurden, ist dies unwahrscheinlich.

***asthmatische Symptome und Husten***

Es gibt einige Hinweise zu einer möglichen schwachen Assoziation mit den geschilderten Asthmasymptomen, denen aber noch in differenzierteren Analysen nachzugehen ist. Es scheint allerdings sicher zu sein, dass als möglicher Effekt keine reine Dosis-Wirkungsbeziehung besteht, obwohl zunächst mit der Exposition ein deutlicher Anstieg der geschilderten Asthmasymptome zu beobachten ist, der sich aber zu den maximalen

Konzentrationen wieder relativiert. Zusammenhänge mit asthmatischen Symptomen können deutlich stärker für die Gruppe der atopischen Eltern empirisch aufgezeigt werden.

Odds-Ratios (Asthmasymptomatik; atopische Eltern):

<sup>e</sup> pro Einheit log. Endotoxin: 1,15 [1,04; 1,28],

Odds-Ratios für atopische Asthmasymptomatik (nicht-atopische Eltern):

<sup>f</sup> pro Einheit log. Endotoxin: 0,92 [0,84; 1,01],

Odds-Ratios für atopische Asthmasymptomatik (atopische Eltern):

<sup>g</sup> pro Einheit log. Endotoxin: 1,15 [1,02; 1,30],

Odds-Ratios für Hustensymptomatik (Betrachtung ohne giemende Kinder):

<sup>h</sup> für „Pilze >25 KBE/m<sup>3</sup>“ gegenüber „bis 25“: 0,63 [0,40; 0,99].

Ohne den Versuch, die geschilderten Asthmasymptome weiter zu differenzieren (mit/ohne gleichzeitigem Husten, mit/ohne (sonstige) atopische Erkrankung) ist die Modellierung der asthmatischen Symptome schwierig, allein aufgrund der sowohl respiratorischen wie atopischen Komponente. Es könnte sein, dass für diese beiden Komponenten sogar gegenläufige Effekte vorliegen könnten, die sich bei einer globalen Betrachtung der Asthmasymptomatik gegenseitig maskieren.

Eventuell klären sich diese bislang eher inkonsistenten Ergebnisse bereits durch die folgende multivariate Kontrolle.

## 7.4 Ergebnisse multivariate Basismodelle

Die vier Expositionsindikatorensätze wurden in die Modelle, die im Kapitel 7.1 und 7.2 vorgestellt wurden, eingebaut. Die entsprechenden – nunmehr multivariat kontrollierten – p-Werte des Einflusses der Exposition sind analog zur Tabelle 7.2 in der Tabelle 7.3 aufgeführt, sofern sie kleiner als 0,1 sind.

Beim Spline-Ansatz müssen – anders als bei der Gesamtkeimkonzentration, wo die vier zu schätzenden Parameter vier Stufen eines Effektes darstellen - vier getrennte Regressoren bestimmt werden; daher wurde, um die Signifikanz des gemeinsamen Einflusses dieser vierelementigen Regressorensubmenge zu testen, auf einen LR-Testansatz<sup>39</sup> zurück gegriffen, wobei die Modelle mit und ohne Spline-Regressoren in ihrer Anpassungsgüte verglichen werden.

Es zeigen sich keine großen Unterschiede zu den bivariaten Ergebnissen.

<sup>39</sup> LR abkürzend für „Likelihood-Ratio“.



**Tabelle 7-3: Einfluss der Exposition; p-Werte (elterliche Atopie als EM (ja/nein)); Wald-/ LR-Test:**

p-Werte	Expositionsmodellierung anhand .. (df)			
	natürlicher Spline(4) <sup>40</sup>	Gesamtkeimk stufenweise kategoriell (4)	log. Endotoxin (stetig) (1)	Pilzkonz. > 25 (dichotom) (1)
Mehr als fünf Erkältungen	- / 0,0359	0,0401 <sup>a</sup> / -	- / 0,0766 <sup>b</sup>	
SX1-Befund			0,0604 <sup>c</sup> / -	
Neurodermitis				
Heuschnupfen				
Asthmasymptomatik	- / 0,0743		- / 0,0156 <sup>d</sup>	
„atopisches Asthma“	0,0688 / 0,0812		0,0593 <sup>e</sup> / 0,0336 <sup>f</sup>	
„nicht-atopisches Asthma“			0,0872 <sup>g</sup>	
Asthma; Kind ohne Diagnose				
Asthma; bekannte Diagnose				
Husten – ohne giemende Kinder	0,0265			0,0189 <sup>h</sup>

Der Grad des Confounding ist grundsätzlich eher gering: weder weichen die rohen Schätzungen der Expositionsindikatoren stark von den multivariat kontrollierten Schätzungen ab, noch beeinflusst die Hinzunahme der Exposition in die Basismodelle die Effektschätzer der übrigen Regressoren (Change-in-estimate < 10%). Auf eine detaillierte tabellarische Darstellung all dieser Modelle kann daher verzichtet werden. Die Unterschiede in den Basismodellen aufgrund der Einschränkung auf die Beobachtungen, für die überhaupt Expositionsschätzungen vorliegen, sind demgegenüber weitaus stärker ausgeprägt.

Durch die Confounder werden die bisherigen Effekte keinesfalls erklärt. Teilweise scheint es sogar so zu sein, dass die Confounder einen marginalen Zusammenhang maskiert haben, der jetzt unter Kontrolle der Confounder sichtbar wird. Dies betrifft die eher respiratorischen Symptome: „Husten“, „mehr als fünf Erkältungen“ und auch nicht-atopische Asthmasymptomatik. Auf der anderen Seite sind beim (atopischen) Asthma die rohen Effekte geringfügig deutlicher ausgeprägt als unter der multivariaten Kontrolle.

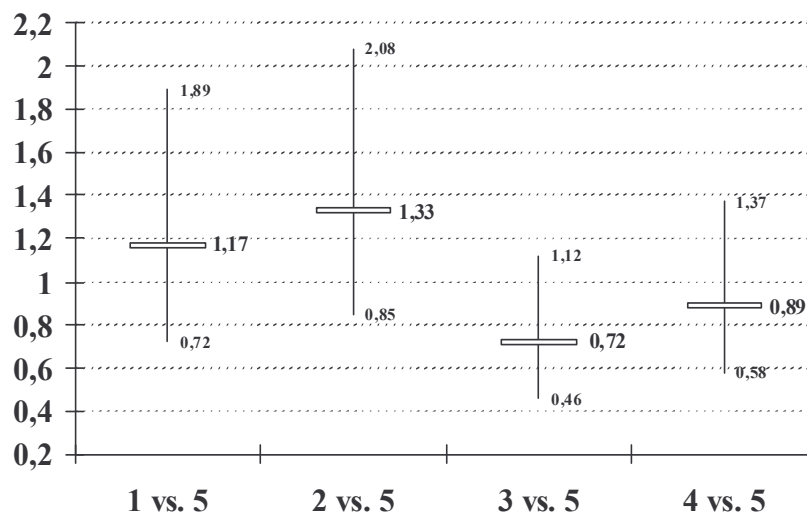
Insgesamt aber zeigen sich auch jetzt keine starken und eindeutig konsistenten Zusammenhänge zwischen den Symptomen und den Expositionsindikatoren. Vor allem scheinen unterschiedliche Effekte zwischen atopischen und nicht-atopischen Eltern vorzuliegen, was auf eine unterschiedliche Wahrnehmung hinweisen könnte oder auf einen verstärkenden Effekt bei genetischer Prädisposition.

Die aus den „interpretierbaren Modellen“ gewonnenen Effektschätzer – dargestellt als Odds-Ratios – sind wie in Kapitel 7.3 im Folgenden aufgeführt:

<sup>40</sup> Hierbei wurde zur Berechnung der p-Werte des gemeinsamen Effekt der vier Parameter des Splines auf einen LR-Testansatz zurückgegriffen.

**chronische Erkältung:**

<sup>a</sup> Einfluss der Gesamtkeimkonzentration auf „mehr als fünf Erkältungen“; nicht-atopische Eltern:



**Grafik 7-2: Odds-Ratios und 95%-Konfidenzintervalle für Kontraste der ersten vier Konzentrationsstufen versus der höchsten Konzentrationsstufe**

Diese Effektschätzungen sind somit fast identisch zu denen der Modelle nur mit der Exposition als Regressor (vgl. Grafik 7-1 und 7-2).

Odds-Ratios hinsichtlich „mehr als fünf Erkältungen“ für atopische Eltern:

<sup>b</sup> pro Einheit log. Endotoxin: 1,13 [0,99; 1,29].

Zusammengefasst ergibt sich bei den chronischen Erkältungen auch unter multivariater Kontrolle kein konsistenter Hinweis auf einen Dosis-Wirkungs-Zusammenhang mit der Exposition.

**IgE / positiver SX1-Test:**

Odds-Ratios für positiven SX1-Befund (nicht-atopische Eltern):

<sup>c</sup> pro Einheit log. Endotoxin: 0,82 [0,66; 1,01].

Der (negative) Effekt bestätigt sich somit auch unter multivariater Kontrolle. Da der (nicht-signifikante) Effekt bei den atopischen Eltern mit 0,88 (KI [0,65; 1,20]) in der gleichen Größenordnung liegt wie der Effekt bei den nicht-atopischen Eltern, wird in den anschließenden Analysen des Kapitels 8 die elterliche Atopie nicht mehr als Effektmodifizierer beibehalten. Ohne die Effektmodifikation ergibt sich analog zu den Ergebnissen der vorangegangenen reinen Expositionsmodellierung in dem entsprechenden multivariaten Modell ein Odds-Ratios für einen positiven SX1-Befund pro Einheit log. Endotoxin von 0,82 (KI: [0,69; 0,98], p-Wert 0,0290).

**atopische Erkrankungsformen Neurodermitis und Heuschnupfen:**

Auch hier sind in völliger Analogie zu den vorangegangenen bivariaten Analysen keine Effekte zu erkennen.

### *asthmatische Symptome und Husten*

Hinweise für eine Assoziation bei den atopischen Eltern bestätigen sich auch unter multivariater Kontrolle.

Odds-Ratios für Asthmasymptomatik (atopische Eltern):

<sup>d</sup> pro Einheit log. Endotoxin: 1,15 [1,03; 1,29],

Odds-Ratios für atopische Asthmasymptomatik (nicht-atopische Eltern):

<sup>e</sup> pro Einheit log. Endotoxin: 0,91 [0,83; 1,00]

sowie auf der anderen Seite invers:

Odds-Ratios für atopische Asthmasymptomatik (atopische Eltern):

<sup>f</sup> pro Einheit log. Endotoxin: 1,16 [1,02; 1,31].

Betont werden sollte aber auch, dass sich unter Kontrolle des Asthmastatus des Kindes selbst keine Assoziationen aufzeigen ließen; d.h. bei bekannter Asthmadiagnose werden nicht durch die Exposition verstärkt Asthmasymptome hervorgerufen.

Für das nicht-atopische Asthma zeigt sich unter allen Vergleichen lediglich ein singulärer grenzwertiger Effekt:

Odds-Ratios für nicht-atopische Asthmasymptomatik:

<sup>g</sup> pro Einheit log. Endotoxin: 1,10 [0,99; 1,21].

Unter dem Splinemodell zeigen sich signifikante Effekte beim Husten: hier scheint es im Nahbereich von Ställen mit einer vergleichsweise hohen Exposition zu einem Abfall der Prävalenz zu kommen. Während die beiden Modelle mit der stufenweisen Gesamtkeimkonzentration und dem logarithmierten Endotoxin keinen Effekt detektieren können, zeigt sich ein Effekt bei der dichotomen Extremkategorisierung mit der Pilzkonzentration größer 25 KBE/m<sup>3</sup> – analog zum Splineansatz, bei dem die Extremwerte zum Schluss der Expositionsskala anpassungstechnisch aufgefangen werden können. Damit ist dieser Effekt weder strikt logarithmisch, noch wirkt er auf der gesamten fünften Stufe bei der Gesamtkeimkonzentration, sondern erst bei einer viel höheren Konzentration, die nur im Nahbereich auftreten dürfte.

Odds-Ratios für Hustensymptomatik (Betrachtung ohne giemende Kinder):

<sup>h</sup> für „Pilze >25 KBE/m<sup>3</sup>“ gegenüber „bis 25“: 0,55 [0,33; 0,91].

Bei atopischen Eltern zeigt sich somit ein positiver Effekt zwischen dokumentierten Asthmasymptomen und der Expositionshöhe (d, f), der sich jedoch nicht bei den nicht-atopischen Eltern zeigt, beziehungsweise dort sogar auffällig (e) gegenläufig ist. Insofern ist für die Betrachtung der Asthmasymptomatik die gewählte Stratifikation nach dem Atopiestatus der Eltern hilfreich und sinnvoll. Mit alternativen Asthmaindikatoren wird in den anschließenden explorativen Schritten (Kapitel 8) weitergerechnet werden.

## **7.5 Zusammenfassung induktive Modelle**

Die a priori gewählten Spline-Modelle haben sich mit ihrer Möglichkeit, beliebige funktionale Verläufe approximieren zu können, dadurch bewährt, dass der Test auf einen Einfluss der Expositionsparameter als Globaltest verstanden werden kann, während die anderen Modelle spezifische funktionale Zusammenhänge abtesten. Beim Spline-Modell hätte dabei durchaus auf die vorgeschaltete Stufe der Hauptkomponentenbestimmung der vier verwendeten Bioaerosole verzichtet werden können; auch mit einem Spline-Ansatz basierend

beispielsweise auf dem Gesamtstaub anstelle der eher theoretisch abgeleiteten Hauptkomponente sind die gleichen Aussagen zu erwarten. Bei den drei mitgeführten alternativen Modellen zeigt es sich generell, dass die fünfstufige Gesamtkeimkonzentration zu viele Parameter benötigt, was zu einer geringen Power bei der Aufdeckung von Zusammenhängen führt, und eine Dichotomisierung „nennenswert zusätzlich exponiert“ versus „nicht nennenswert zusätzlich exponiert“, wie sie bei dem dichotomen Pilzkonzentrationsindikator angewendet wurde, wiederum zu viel Informationen verschenkt. Die stetige Modellierung des logarithmierten Endotoxin führt entsprechend zu den deutlichsten Ergebnissen, wenn auch beim Fehlen von strikten Dosis-Wirkungs-Beziehungen dieser Ansatz in Einzelfällen zu keinen Ergebnissen geführt hat. Insofern stellt auch ein Hauptergebnis der Analysen des Kapitels 7 dar, dass fortan in vergleichbaren Studien auf einen derartigen stetigen Expositionsindikator zurückgegriffen werden kann.

Da insgesamt – wenn man sich zunächst wie vorgesehen nur auf die Interpretation der p-Werte der Spline-Modelle beschränkt - 16 Modelle gerechnet wurden, sind zwei p-Werte unter dem nominalen 5%-Niveau, sowie drei weitere unter dem 10%-Niveau zwar Hinweise, aber kein Indiz für besonders ausgeprägte oder gar kausale Zusammenhänge, so dass man grundsätzlich nur von Ergebnistendenzen sprechen sollte, die noch weiter zu validieren sind. Somit kann insgesamt geschlossen werden, dass nach dieser Studie keine gravierenden bevölkerungsrelevanten gesundheitlichen Auswirkungen zu beobachten sind.

Es bleibt offen, ob weitere Zusammenhänge nicht erkannt werden konnten oder auch die beobachteten Zusammenhänge eher gering ausfallen, weil die Sensitivität und Spezifität der Expositionsabschätzung oder auch auf Seiten der Zielsymptome zu niedrig sind. Die errechnete Exposition könnte im Vergleich zu der generellen ländlichen Umgebungsexposition an Keimen, Pilzen und Staub zu gering sein, um mit genügender Power kleinere Effekte aufzudecken.

Allerdings konnte dies auch vorher aufgrund fehlender repräsentativer Zahlen für ein zusammenhängendes Gebiet nicht abgeschätzt werden. Und selbst wenn die Exposition durch die Bioaerosole aus den Ställen an den Wohnorten der Kinder eine vergleichsweise geringe Rolle spielt, sind mit genügendem Stichprobenumfang auch bevölkerungsrelevante Effekte bei einer unscharf zu erfassenden sowie geringfügigen Exposition statistisch auffindbar.

Immerhin konnten jedoch zwei zentrale Tendenzen in der Studie zur Wirkung der aus den Stallungen austretenden „Bioaerosole“ gefunden werden, wobei keine Aussagen getroffen werden können, welches der einzelnen Bioaerosole die Wirkung hervorruft:

- Zum einen ein „*protektiver*“ Effekt bei der Sensibilisierung (Teilkollektiv Cloppenburg): Dieser Effekt zeigt sich unabhängig vom Atopiestatus der Eltern bei der Annahme von linearen Effekten der logarithmierten Konzentration auf das Odds-Ratio. Obwohl dieser Effekt nur grenzwertig ist, stimmt er mit den Beobachtungen anderer Studien (vgl. z. B. v. Mutius, 2000) überein, wonach mit erhöhter Konzentration von Endotoxin in der Umgebung das Risiko einer Sensibilisierung (IgE) sinkt.

Es ist im folgenden Kapitel 8 näher zu analysieren, ob

- dieser Effekt sich auch zeigt, wenn anstelle der errechneten Exposition der erfragte Stalltierkontakt herangezogen wird,
- und er auch erhalten bleibt, wenn der Datensatz um Beobachtungen mit minimalen Expositionen reduziert wird, die zunehmend in den Städten auftreten und bei denen zudem die Abgrenzung zu der nicht berücksichtigten Hintergrundexposition relativ bedeutend sein könnte.

- Zum zweiten ein „*adverser*“ Effekt bei asthmatischen Symptomen bei „genetisch prädisponierten“ Kindern atopischer Eltern:  
Zum einen könnte die Exposition gemeinsam mit der genetischen Prädisposition zu vermehrter Asthmasymptomatik führen, zum anderen könnte dieser beobachtete Effekt auch über die spezifische Wahrnehmung und die Risikovermeidung der atopischen Eltern erklärbar sein. Die folgenden explorativen Analysen werden daher analysieren, ob diese *adversen* Effekte bei Kindern atopischer Eltern auch
  - bei anderen asthmabezogenen Symptomen, insbesondere auch der jemals gestellten ärztlichen Diagnose, auftreten und
  - ob die Zusammenhänge sich verstärken oder auch reduzieren, wenn subjektive Expositionsindikatoren wie landwirtschaftliche Geruchsbelästigung oder die subjektiv empfundene Nähe zu einem Großstall treten.

## 8 Ergänzende explorative Analysen

Mit den vorgestellten Ergebnissen enden nicht zwangsläufig die Auswertungen der Projektdaten, zumal die Auswertungsphase mit dem kompletten Datensatz ohnehin weitaus kürzer bemessen war, als im Projektantrag ursprünglich vorgesehen. Einige Auswertungsschritte wurden, da sie nicht prioritär waren, zunächst zwangsläufig zurück gestellt. Mögliche weitere Auswertungsschritte werden skizziert und bereits ansatzweise in den Kapiteln 8.1 – 8.4 exemplarisch behandelt.

### *Modellverfeinerung:*

Sofern sich ein Einfluss der Bioaerosole in einem Modell bei einer Zielerkrankung zeigt, kann versucht werden, die Anpassung zu verbessern und den funktionalen Zusammenhang eindeutiger herauszuarbeiten. Dazu können sowohl alternative Expositionsmodellierungen (funktionale Form, Indikator) als auch alternative Zielsymptome betrachtet werden.

### *Landkreiseinfluss:*

In einer weiteren nachgeschalteten Phase kann überprüft werden, ob eventuell bestehende Unterschiede zwischen den Landkreisen in der Symptomprävalenz durch die multivariaten Modelle erklärt werden können.

### *Gemeinde- oder Schuleinfluss:*

Zur Homogenisierung der Beobachtungen oder auch zur Kontrolle eines Clustereffektes könnten die Auswertungen auch nach der Gemeinde (oder gar Schule) stratifiziert oder zumindest kontrolliert werden.

### *Originalparameter der Ausbreitungsrechnungen:*

In den bisherigen Modellen wurden die aufgrund der modellhaften Ausbreitungsrechnungen mit mehreren Eingangsparametern gewonnenen Werte als fix betrachtet und Schätzungenauigkeiten nicht berücksichtigt.

Alternativ dazu können die Originalparameter Tierzahl und Entfernung direkt in ein aufgrund der Vorergebnisse reduziertes Modell eingebaut werden, sofern es sich nur um eine Tierart handelt und das Problem von mehreren sich überlappenden Stallbereichen umgangen wird.

## 8.1 IgE-Spiegel und Allergie gg. Inhalationsallergenen

Um die Ergebnisse bei dem IgE-Befund (vgl. Kapitel 7.5) näher zu beleuchten, wurden zum einen auch die stetigen IgE-Werte als Regressand in einem multivariaten Regressionsmodell verwendet sowie zum anderen die jemals gestellte ärztliche Diagnose „Allergie gegen Inhalationsallergene“ als Zielsymptom im Rahmen eines logistischen Regressionsmodells. Außerdem wurde zur Fallzahlerhöhung auf die Beobachtungen mit der Expositionsrechnung auf Grundlage des 0,5 km Einzugradius [vgl. Kapitel 4.1.4, insbesondere Tabelle 4-13] sowie auf subjektive Expositionsindikatoren zurück gegriffen.

### 8.1.1 Reanalysen basierend auf den Ausbreitungsrechnungen mit 2 km-Einzugradius

Bei dieser explorativen Ergänzung wurde eine modifizierte Vorwärtsselektionsprozedur [vgl. Kapitel 2.3.3] angewendet, wobei bereits selektierte Regressoren auch wieder im späteren Verlauf der Selektionsprozedur aus dem Satz der erklärenden Regressoren ausgeschlossen



werden können [vgl. SAS-Stat, Prozedur Logist]. Die Aufnahme eines neuen Regressors in das bisherige Modell entscheidet sich nach dem p-Wert des schrittweise neu berechneten Wald-Test (für den in Frage kommenden Regressor), wobei als Schranke der Aufnahme hier ein p-Wert von 0,1 (voreingestellt 0,05) gewählt worden ist.<sup>41</sup> Die resultierenden p-Werte der Regressoren im Endmodell haben ohne Korrektur des Selektionsprozesses aber einen eher deskriptiven Charakter.

Die elterliche Atopie wurde nicht mehr als genereller Effektmodifizierer beibehalten. Als Regressoren wurden neben dem logarithmierten Endotoxin und den in den Vormodellen bereits aufgeführten Regressoren dafür drei Wechselwirkungen (zwischen elterlicher Atopie und Endotoxin, Schimmel sowie Katzenkontakt) hinzugenommen. Keiner der Wechselwirkungsterme kommt auch nur in die Nähe der Signifikanz, so dass kein Hinweis auf irgendeine auch nur partielle Effektmodifikation der elterlichen Atopie für dieses Symptom vorliegt.

Die Ergebnisse dieser Selektion sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst; für den SX1-Befund ergeben sich gerade die im kompletten Modell (grenzwertig) signifikanten Regressoren. Das Regressionsmodell identifiziert die gleichen Einflussfaktoren in relativ vergleichbarer Effektstärke, wobei aufgrund der höheren Information zusätzlich als grenzwertiger Effekt das Passivrauchen auftaucht. Die Auswertung nach der Allergie gegenüber Inhalationsallergenen basiert auf einer weitaus größeren Population, liefert dabei vergleichbare Effekte bei der elterlichen Atopie und dem Geschlecht, sowie einen reduzierten Effekt beim Endotoxin.

**Tabelle 8.1: Selektierte Regressoren für die betrachteten Zielgrößen**

		IgE-Erhöpfung: Befund (ja/nein) (n = 866)	Allergie gg. Inha- lationsallergene (n = 3609)	log. IgE [Re- gressionsmodell]
log. Endotoxin	„p – Wert“	0,0380	0,0159	0,0126
	OR / Regr.koeffizient	0,83 [ 0,70; 0,98 ]	0,92 [ 0,85; 0,98 ]	-0,11
Elterliche Atopie		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
	0 vs. 2	0,25 [ 0,11; 0,57 ]	0,24 [ 0,15; 0,38 ]	-1,04
	0 vs. 1	0,51 [ 0,21; 1,21 ]	0,59 [ 0,37; 0,95 ]	-0,59
Geschlecht		0,0254	0,0003	0,0040
	Junge vs. Mädchen	1,52 [ 1,04; 2,21 ]	1,55 [ 1,22; 1,97 ]	0,28
Schimmel			0,0265	
	ja		1,53 [ 1,05; 2,22 ]	
ältere Geschwister			0,0133	
	ja		0,74 [ 0,59; 0,94 ]	
aktuelles Passivrauchen		0,0887		0,0489
	ja	0,71 [ 0,48; 1,05 ]		-0,19

<sup>41</sup> Angesichts des geringen Confounding erscheint diese Herangehensweise mit dieser automatisierten Variablenselektion im Vergleich zu eigentlichen Selektionsalgorithmen, die auf Selektionskriterien wie etwa der Schätzung des mittleren quadratischen Fehlers der Prognose [etwa die Informationskriterien von Akaike (AIC) oder Amemiya (PC)] basieren, angemessen.

Der hauptsächlich in der Epidemiologie verwendete, für die Projekt-Hauptfragestellung nahe liegende Change-in-Estimate-Ansatz hingegen, bei dem nur diejenigen alternativen Regressoren in das Modell aufgenommen werden, die maßgeblich (etwa 10%) die Effektstärke des interessierenden Expositionseffektes verändern, führt aufgrund des geringen Confounding und des geringen Effektes der in Frage stehenden Exposition faktisch zu denselben Ergebnissen wie die einfachen logistischen Modelle, die nur die Exposition beinhalten (vgl. Kapitel 7.3).

Die Ergebnisse bei der Sensibilisierung, nämlich ein scheinbar protektiver Einfluss der Exposition, bestätigen sich damit für diese beiden alternativen Zielgrößen

Im Vergleich zu den Ergebnissen der Modelle in Kapitel 7 reduziert sich zwar die Signifikanz des Endotoxin im Vergleich zur nichtkontrollierten bivariaten Analyse (Tabelle 7-2), aber durch den Verzicht auf die Stratifikation nach der elterlichen Atopie ist jetzt auch der Effekt unter der multivariaten Kontrolle signifikant. Der Effekt beim Geschlecht ergibt sich als gewichteter Durchschnitt der Effekte der stratifizierten Betrachtung nach dem Atopiestatus der Eltern und erreicht aufgrund der Fallzahlerhöhung ebenfalls die Signifikanzschwelle 5%.

### ***Variablenselektion über Bioaerosole***

Ergänzend wurde mit den aus dieser Variablenselektion hervorgegangenen Regressoren und den sechs errechneten (logarithmierten) Bioaerosolen eine zweite Variablenselektion durchgeführt, um den Bestandteil zu identifizieren, der zur besten Modellanpassung führt:

Bei dem Befund ist dies der inhalierbare Staubanteil (p-Wert: 0,0255; OR: 0,82 [0,68; 0,98]) ebenso wie bei den Inhalationsallergenen (p-Wert: 0,0221; OR: 0,92 [0,85; 0,99]).<sup>42</sup> Die Effekte entsprechen somit praktisch genau denen des logarithmierten Endotoxin (Tabelle 8-1). Es zeigt sich bei diesen Berechnungen auch, dass der Ausschluss von Beobachtungen bei der Modellbildung aufgrund fehlender Werte bei mitgeführten Regressoren das Modell stärker beeinflussen kann als die Wahl eines der Bioaerosole.

### ***Höhe des IgE – Spiegel bei sensibilisierten Kindern***

Das Regressionsmodell ist auf die Beobachtungen der positiven Befunde (für diese Analysen  $n = 164$ ) eingeschränkt worden, um so Dosis-Wirkungsbeziehungen auf den IgE-Spiegel ablesen zu können. Die elterliche Atopie sinkt in dieser Teilbetrachtung in ihrer Bedeutung deutlich ab (p-Wert:  $> 0,1$ ). Die übrigen Effekte verstärken sich aber durch den Wegfall der linksseitigen Trunkierung:

- log Endotoxin: -0,29 (p-Wert: 0,0151),
- Geschlecht: 0,46 (p-Wert: 0,0644),
- Passivrauchen: -0,52 (p-Wert: 0,0431).

### ***Regionale Stratifizierung der Analysen***

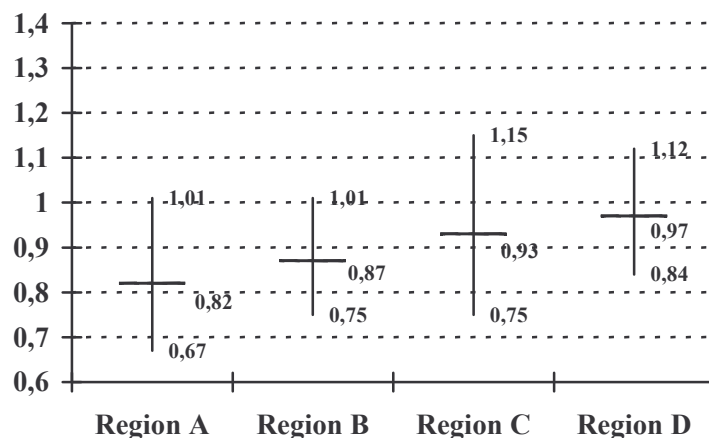
Da bei der Allergie gegenüber Inhalationsallergenen – wie auch bei den übrigen erfragten ärztlichen Diagnosen – ein versorgungsepidemiologisch begründeter regionaler Effekt nicht auszuschließen ist, wurden die Analysen für vier Teilregionen (Cloppenburg, Vechta sowie zwei emsländische Teilregionen) getrennt durchgeführt, um dadurch mögliche versorgungsepidemiologische Effekte heraus zu konditionieren und die Daten dahingehend stärker zu homogenisieren. (Der SX1-Test wurde demgegenüber ohnehin nur in Cloppenburg durchgeführt.)

---

<sup>42</sup> Allerdings fällt dort das Ergebnis der Variablenselektion denkbar knapp aus. Fast wäre ein Modell mit zwei Bioaerosolen, sowohl das inhalierbare wie das alveolengängige Endotoxin, selektiert worden, mit unsinnigen, da gegenläufigen Parameterschätzungen.

Dies zeigt zum einen, dass die einzelnen Bioaerosole nur ersatzweise für alle Bioaerosole einen Zusammenhang anpassen und eine Auftrennung etwa in Effekte des Endotoxin oder des Staubes praktisch nicht möglich ist, und zum anderen die Problematik von automatisierten Variablenselektionsalgorithmen gerade im Falle hochkorrelierender Regressoren.

Die vier Teilregionen weisen für diese Analysen Stichprobenumfänge jeweils zwischen 813 und 1096 Beobachtungen auf; in keiner dieser auf die Teilregionen beschränkten Analysen übertrifft der Effekt der logarithmierten Endotoxinkonzentration das 5% -Niveau, aber die geschätzten Effekte liegen alle unterhalb der eins [somit „protektiv“]. In der folgenden Grafik sind die Odds-Ratios nach der Größe aufgetragen, wobei keine Zuordnung der Odds-Ratios auf die Teilregionen möglich ist.



**Grafik 8-1: Konfidenzintervalle der regionalspezifischen Odds-Ratios zwischen einer Einheit logarithmiertem alveolengängigem Endotoxin und der ärztlichen Diagnose „Allergie gg. Inhalationsallergenen“**

### **Betrachtung ohne die niedrigsten Gesamtkeimkonzentrationsstufen**

Alternativ wurden, um mögliche reine Stadt-Effekte auszuschließen, die Kinder mit den geringsten Gesamtkeimkonzentrationsstufen, die gerade in den Städten deutlich häufiger vorkommen, herausgenommen, um die Ergebnisse unter dieser Einschränkung zu beurteilen. Die folgenden Analysen wurden ansonsten analog zu den in der Tabelle 8-1 zusammengefassten Analysen durchgeführt.

Während die Modelle für die IgE-Befunde stabil bleiben, ändern sich die Effektschätzer bei den Inhalationsallergenen deutlich:

Die Effekte, dargestellt in Tabelle 8-2, verstärken sich für das IgE sogar. Dies könnte ein Hinweis auf eine Schwellenwirkung sein oder aber darauf, dass in den Bereichen geringer Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Ställen aufgrund der relativ höheren Hintergrundexposition ohnehin keine Effekte aufgedeckt werden können.

Für „Allergie gegenüber Inhalationsallergenen“ verschwindet der Effekt; dies kann als Indiz gewertet werden, dass in den Städten Allergien häufiger als auf dem Lande – unabhängig von der Exposition – diagnostiziert werden. Für diese Betrachtung sind nur noch die elterliche Atopie und das Geschlecht des Kindes „signifikant“.

**Tabelle 8-2: Selektierte Regressoren; Gesamtkeimkonzentration > 1 KBE/m<sup>3</sup> E 1.5**

		IgE-Erhöpfung: Befund (ja/nein) (n = 808)	Allergie gg. Inha- lationsallergene (n = 2614)	log. IgE [Re- gressionsmodell]
log. Endotoxin	„p – Wert“	0,0147		0,0118
	OR / Regr.koeffizient	0,78 [0,63; 0,95 ]		-0,13
Elterliche Atopie		0,0005	< 0,0001	< 0,0001
	0 vs. 2	0,29 [ 0,12; 0,69 ]	0,25 [ 0,14; 0,45 ]	- 0,88
	0 vs. 1	0,56 [ 0,23; 1,36 ]	0,72 [ 0,39; 1,32 ]	- 0,51
Geschlecht		0,0241	0,0099	0,0042
	Junge vs. Mädchen	1,56 [ 1,06; 2,30 ]	1,47 [ 1,04; 1,96 ]	1,28
aktuelles Passivrauchen				0,0746
	ja			-0,18

Beide eingeschränkten Untersuchungen können die alternative These, dass der Effekt ärztlich diagnostizierten Allergien gegenüber Inhalationsallergenen auf einen reinen Stadt-Land-Unterschied – unabhängig von den Endotoxinen – basiert, nicht widerlegen.

### 8.1.2 Alternative gröbere Expositionsannahmen: Ausbreitungsrechnungen mit 0,5km – Einzugsradius, Stalltierkontakt und Entfernungen

Nach den bisherigen Projekt-Ergebnissen reicht zum einen beim IgE ein einfacher linearer Effekt der Exposition aus und zum anderen korrelieren die errechneten Zusatzbelastungen basierend auf dem 0,5 beziehungsweise 2km-Einzugsradius sehr stark (Tabelle 4-13). Daraus folgt, dass bei den gleichen Beobachtungen ein einfacher linearer Effekt der Exposition basierend auf der „0,5km-Ausbreitungsrechnung“ zu nahezu äquivalenten Signifikanzaussagen wie in den bisherigen Auswertungen [mit 2-km-Einzugsradius] führt. Zusätzlich kommen allerdings beim 0,5km-Radius noch weitere Beobachtungen hinzu, was prinzipiell mit einer höheren Power, einen tatsächlichen Effekt aufzudecken, verbunden ist.

Neben den beiden auf unterschiedlichen Radien basierenden objektiven Expositionsabschätzungen wurden auch der Effekt des Stalltierkontaktes, der (subjektiven) Geruchsbelästigung sowie der subjektiven wie objektiven Entfernungsindikatoren auf die Sensibilisierungswahrscheinlichkeit untersucht.

Bei den folgenden Berechnungen sind neben den üblichen Beobachtungen (Zwillinge, Overreporting, Bauernkinder) grundsätzlich diejenigen heraus genommen, die außerhalb der Region oder bis 500 Meter zum Rand wohnen. Ansonsten ergeben sich die den Berechnungen zugrunde liegenden Fallzahlen unmittelbar aus den fehlenden Angaben der unterschiedlichen subjektiven wie objektiven Expositions- beziehungsweise Stalltiernähe-Indikatoren. Neben den verschiedenen „Expositionsindikatoren“ wurde das Geschlecht und der elterliche Atopiestatus in den Auswertungen kontrolliert. Lediglich der Effekt der „Expositionsindikatoren“ (bei einer Signifikanz zum 10%-Niveau) ist in der Tabelle 8-3 in Form des OR samt des dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalls angegeben.

**Tabelle 8.3: p-Werte der Expositionsindikatoren; Kontrolle durch Geschlecht und elterlicher Atopie; bei  $p < 0,1$ : Angabe des Effektes (OR; KI)**

	„n“	IgE-Erhö- hung: Befund (ja/nein)	Allergie gg. Inha- lationsallergene	log. IgE [Re- gressionsmodell]
log. Endotoxin <sup>43</sup> (2 km-Radius)	901 / 3744	0,84 [ 0,71; 0,99 ] <sup>0,0400</sup>	0,93 [ 0,86; 1,00 ] <sup>0,0356</sup>	- 0,10 <sup>0,0239</sup>
log. Endotoxin (0,5 km-Radius)	958 / 4129			
aktueller Stalltierkontakt	950 / 5145	0,58 [ 0,37; 0,88 ] <sup>0,0114</sup>	0,79 [ 0,63; 0,99 ] <sup>0,0382</sup>	- 0,28 <sup>0,0044</sup>
Stalltiere erste Lebensjahre	950 / 5145	0,60 [ 0,38; 0,94 ] <sup>0,0243</sup>	0,81 [ 0,64; 1,03 ] <sup>0,0801</sup>	- 0,21 <sup>0,0497</sup>
Geruchsbelästigung (Lw.)	1003 / 5437	-	-	-
logarithmierte obj. Distanz [Effekt invertiert]	958 / 4129	0,72 [ 0,57; 0,93 ] <sup>0,0086</sup>	0,85 [ 0,74; 0,99 ] <sup>0,0333</sup>	- 0,13 <sup>0,0090</sup>
obj. Distanz < 300m	958 / 4129	-	0,82 [ 0,65; 1,01 ] <sup>0,0893</sup>	-
subj. Distanz < 300m	1010 / 5488	-	0,82 [ 0,66; 1,03 ] <sup>0,0873</sup>	-

Die Assoziationen zum IgE finden sich demnach auch, wenn man anstelle der Exposition, die über die logarithmierte Endotoxinkonzentration indiziert wird, den aktuellen Stalltierkontakt als Einflussgröße heranzieht (vgl. Tabelle 8-2). Außerdem erweist sich bereits die Distanz<sup>44</sup> zum nächstentfernten Großstall, die in die Ausbreitungsrechnungen für die Zusatzkonzentrationen maßgeblich einfließt, schon als brauchbarer Proxy für die komplex berechnete Exposition. Allerdings wird durch weitere Informationsverdichtung (Stall weniger als 300 Meter entfernt) zu viel Information verschenkt und der Zusammenhang kann nicht mehr detektiert werden.

Die gleichen Berechnungen wurden basierend auf dem um die beiden geringsten Gesamtkeimkonzentrationskategorien (und fehlende Daten bei der objektiven Exposition) reduzierten Datensatz durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8.4 dargestellt (übrige Vergleiche:  $p$  – Wert > 0,1).

**Tabelle 8.4: p-Werte der Expositionsindikatoren; Kontrolle durch Geschlecht und elterlicher Atopie; bei  $p < 0,1$ : Angabe des Effektes; Gesamtkeimkonzentration > 1 KBE/m<sup>3</sup> E 1.5**

	„n“	IgE-Erhö- hung: Befund (ja/nein)	Allergie gg. Inha- lationsallergene	log. IgE [Re- gressionsmodell]
log. Endotoxin (2 km-Radius)	841 / 2614	0,80 [ 0,65; 0,97 ] <sup>0,0260</sup>	-	- 0,11 <sup>0,0331</sup>
aktueller Stalltierkontakt	834 / 2628	0,60 [ 0,38; 0,95 ] <sup>0,0291</sup>	-	- 0,23 <sup>0,0293</sup>
logarithmierte obj. Distanz [Effekt invertiert]	885 / 2809	0,60 [ 0,38; 0,95 ] <sup>0,0291</sup>	-	- 0,12 <sup>0,0162</sup>

<sup>43</sup> Im Vergleich zur Tabelle 8.1 basiert diese Auswertung auf mehr Beobachtungen (weniger Ausschluss aufgrund von fehlenden Werten bei potentiellen Regressoren)

<sup>44</sup> bei mehr als 500 m auf 500 m gesetzt.

Auch hier weichen die Modelle für die Inhalationsallergene von ihren Analoga mit dem IgE ab: während auch bei der beobachtungseingeschränkten Betrachtung beim IgE praktisch die gleichen Effekte resultieren (vergleiche Tabelle 8-4 mit Tabelle 8-3), verschwinden sämtliche Effekte bei der Allergie gegenüber Inhalationsallergenen. Der Einfluss der Entfernungsangaben ist gegenüber den Indikatoren für den möglichen Wirkstoff Endotoxin deutlicher, so dass der Effekt hier - wie auch die vorangegangenen Analysen gezeigt haben – auch durch einen reinen (versorgungsepidemiologisch begründeten) Stadt-Land-Effekt erklärt werden könnte.

Sobald sowohl das logarithmierte Endotoxin als auch der aktuelle Stalltierkontakt in das Modell aufgenommen werden, reduzieren sich beide Effekte ein wenig, ohne dass sich jedoch aufgrund zu starker Korrelation für diese beiden Faktoren Nonsenseeffekte ergeben:

Stalltierkontakt:	p-Wert: 0,0518	OR ja vs. nein:	0,62 [ 0,39; 1,00 ],
log. Endotoxin:	0,0506	OR pro Einheit:	0,83 [ 0,65; 1,00 ].

### 8.1.3 Fazit IgE

Zusammenfassend erscheinen zwar auf den ersten Blick die Untersuchungen der Allergien gegenüber Inhalationsallergenen die IgE-Ergebnisse zunächst weiter zu untermauern, jedoch erwiesen sich diese Modelle letztlich über die betrachtete Population als recht inhomogen. Ein reiner Versorgungseffekt kann bei der ärztlichen Diagnose „Allergie gegenüber Inhalationsallergenen“ nach ergänzenden Analysen nicht ausgeschlossen werden.

Demgegenüber bestätigen sich die Ergebnisse bei der Sensibilisierung selbst; auch bei einem Modell für die Höhe des IgE-Spiegels können entsprechende Effekte aufgedeckt werden. Die Ergebnisse erweisen sich als zwar grenzwertig, aber stabil.

Somit bleibt als Einzelergebnis, dass die Exposition am Wohnort gegenüber Bioaerosole aus den Ställen – bei einem p-Wert der Basismodelle (mit Spline) über 0,05<sup>45</sup> lediglich grenzwertig signifikant - negativ mit einer IgE-Erhöhung assoziiert ist, wobei ergänzende Analysen mit identischem Datensatz sogar einen in den Logarithmen linearen Dosis-Wirkungszusammenhang nahe legen. Diese These müsste an anderer Stelle (mit anderen Daten) überprüft werden.

## 8.2 Asthmatische Symptome bei Kindern atopischer Eltern

Obwohl die Aufteilung in atopische und nicht-atopische Asthmasymptomatik ansatzweise gelang, was sich in den entsprechenden Modellen an der Ausrichtung und Relevanz der übrigen Einflussgrößen ablesen lässt, wurde bei den folgenden Analysen wieder auf die nicht weiter differenzierende Asthmasymptomatik zurückgegriffen, da hier – fallzahlbedingt – der Nachweis zwischen von atopischen Eltern dokumentierten Asthmasymptomen ihrer Kinder und der Exposition ansatzweise gelang (vgl. Kapitel 7.3 und 7.4).

### 8.2.1 Ergänzende bivariate Analysen

Für die folgenden, ohnehin nur auf Kinder atopischer Eltern eingeschränkten Analysen, wurden zunächst nur die rohen Effekte berechnet. Da sich die rohen und multivariat kontrollierten Effektschätzungen der Exposition kaum unterscheiden bzw. aufgrund des geringen Grades eines „Change-in-Estimate“ beim Expositionseffekt durch die multivariate

---

<sup>45</sup> Ergebnis: induktives Kapitel 7.



Kontrolle, erscheint dieses Vorgehen angemessen, da damit keine weiteren Beobachtungen aufgrund fehlender Werte bei zusätzlichen Einflussgrößen verloren gehen.

Neben dem logarithmierten Endotoxin wurden die in 8.1.3 verwendeten Expositionsindikatoren herangezogen sowie neben der Asthmasymptomatik weitere asthmabezogene Symptome als Zielsymptome einer logistischen Regression betrachtet. Das Ergebnis zu dem im Kapitel 7 stärker multivariat kontrollierten Zusammenhang zwischen der Asthmasymptomatik und dem logarithmierten Endotoxin ist in der Tabelle 8-5<sup>46</sup> als Referenzzusammenhang fett hervorgehoben.

**Tabelle 8-5: unkontrollierte p-Werte der Expositionsindikatoren; Modelle für Asthmasymptomatik und ärztlich diagnostiziertes oder medikamentös behandeltes Asthma**

	Asthma-Symptomatik	Asthma-Diagnose	aktuelles Asthma	Asthma-Medikation
log. Endotoxin (2 km-Radius)	<b>1,17 [ 1,05; 1,30 ]</b> <sup>0,0041</sup>	1,11 [ 1,00; 1,23 ] <sup>0,0601</sup>	1,14 [ 1,00; 1,30 ] <sup>0,0514</sup>	1,22 [ 1,10; 1,35 ] <sup>0,0002</sup>
log. Endotoxin (0,5 km-Radius)	1,05 [ 1,01; 1,09 ] <sup>0,0068</sup>	1,03 [ 1,00; 1,07 ] <sup>0,0805</sup>	1,05 [ 1,00; 1,10 ] <sup>0,0620</sup>	1,06 [ 1,03; 1,10 ] <sup>0,0008</sup>
aktueller Stalltierkontakt	1,30 [ 0,96; 1,76 ] <sup>0,0886</sup>			
Stalltiere erste Lebensjahre				
Geruchsbelästigung (Lw.) „ein wenig“ vs. „gar nicht“ „deutlich“ vs. „gar nicht“	1,08 [ 0,52; 2,25 ] <sup>0,0415</sup> 1,43 [ 1,08; 1,88 ]			
logarithmierte obj. Distanz [invertierter Effekt]				1,28 [ 1,06; 1,54 ] <sup>0,0082</sup>
obj. Distanz < 300m				1,44 [ 1,06; 1,94 ] <sup>0,0181</sup>
subj. Distanz < 300m				

Es zeigt sich kein Zusammenhang zwischen der ärztlichen Diagnose „Asthma“ und den alternativen Erklärungsgrößen Stalltierkontakt, Entfernung oder auch Geruchsbelästigung. Demgegenüber ist der adverse Einfluss des Endotoxin (stellvertretend für irgendein Bioaerosol) für die Asthmasymptomatik, die Medikation und auch – abgeschwächt - die Asthma-Diagnose durchgängig.

Die differenzierte Betrachtung der Asthmasymptome bringt grundsätzlich keine Erhöhung des Zusammenhanges mit der Exposition mit sich; insofern ist die Wahl des zusammenfassenden Zielsymptoms „Asthmasymptomatik“, wie es in den induktiven Modellen des Kapitel 7 verwendet wurde, bestätigt (vergleiche p-Werte der Tabellen 8-5 und 8-6).

<sup>46</sup> Die zugrundeliegenden Modelle kontrollieren im Vergleich zu den rohen Modellen (Tabelle 7.2) zusätzlich das Geschlecht des Kindes und die Anzahl der atopischen Elternteile, so dass die Ergebnisse nicht völlig vergleichbar sind. Im Vergleich zur Tabelle 7.3 basiert diese Auswertung hingegen auf mehr Beobachtungen (weniger Ausschluss aufgrund von fehlenden Werten bei potentiellen Regressoren).

**Tabelle 8-6: unkontrollierte p-Werte der Expositionsindikatoren; Modelle für Giemen und Atemnot**

	Giemen (12 Monate)	sprachbehindernde s Giemen	Giemen nach Anstrengung	Atemnot
log. Endotoxin (2 km-Radius)	1,15 [ 1,04; 1,27 ] <sup>0,0069</sup>	1,31 [ 1,06; 1,63 ] <sup>0,0119</sup>	1,14 [ 0,99; 1,31 ] <sup>0,0715</sup>	1,18 [ 1,02; 1,37 ] <sup>0,0264</sup>
log. Endotoxin (0,5 km-Radius)	1,04 [ 1,01; 1,08 ] <sup>0,0220</sup>	1,07 [ 1,00; 1,15 ] <sup>0,0496</sup>		1,07 [ 1,02; 1,13 ] <sup>0,0070</sup>
aktueller Stalltierkontakt			1,40 [ 0,94; 2,07 ] <sup>0,0949</sup>	
Stalltiere erste Lebensjahre			1,74 [ 1,18; 2,57 ] <sup>0,0051</sup>	1,59 [ 1,08; 2,34 ] <sup>0,0199</sup>
Geruchsbelästigung (Lw.) „ein wenig“ vs. „gar nicht“ „deutlich“ vs. „gar nicht“				
logarithmierte obj. Distanz [invertierter Effekt]				1,27 [ 1,00; 1,61 ] <sup>0,0466</sup>
obj. Distanz > 300m				1,66 [ 1,11; 2,49 ] <sup>0,0147</sup>
subj. Distanz > 300m		1,99 [ 1,16; 3,41 ] <sup>0,0120</sup>		

### 8.2.2 Fazit: asthmatische Symptome bei Kindern atopischer Eltern

Es ist eine positive Assoziation zwischen der Nähe zu Ställen beziehungsweise der Höhe der Exposition sowie der Häufigkeit von asthmatischen Symptomen und jemals gestellter ärztlicher Asthmediagnosen bei Kindern von atopischen<sup>47</sup> (beziehungsweise asthmatischen) Eltern zu beobachten. Neben einer inhaltlichen Erklärung, wonach bestimmte luftgetragene Partikel aus den Stallungen bei genetisch vorbelasteten Kindern verstärkt asthmatische beziehungsweise auch respiratorische Symptome verursachen, sollte auch die Möglichkeit diskutiert werden, dass diese Zusammenhänge durch ein Overreporting wie auch durch eine verstärkte Wahrnehmung der Eltern zum Teil erklärt werden. Allerdings wäre – bei einem starken Anteil von subjektiven Faktoren – gerade auch ein stärkerer Einfluss der „subjektiven Expositionsindikatoren“ allgemeine landwirtschaftliche Geruchsbelästigung oder subjektiv wahrgenommene Entfernung zum nächsten Großstall zu erwarten; - dies ist jedoch nicht der Fall. Zudem betrifft der Zusammenhang eben auch die ärztliche Diagnose und – gerade im Zusammenhang mit der stetigen Modellierung der Exposition – überraschend stark auch eine asthmabezogene Medikation.

Somit zeigt sich hier ein ernst zu nehmender Hinweis auf einen möglichen adversen Effekt bei einer Teilpopulation, dem in weiteren Untersuchungen nachgegangen werden sollte.

### 8.3 Originalparameter der Ausbreitungsrechnungen

Um sich von der Situation zu lösen, dass die auf den verschiedenen Eingangsgrößen zu Tierzahl, Tierart und Entfernung basierenden Ausbreitungsrechnungen als fix in den Modellen zu behandeln sind, wurde versucht, für „Einstallsituationen“ die Originalparameter selbst als Einflussgrößen zu benutzen:

<sup>47</sup> Bei der Bildung des elterlichen Atopiestatus ist wie beschrieben eine Asthmediagnose grundsätzlich als atopische Erkrankung gewertet worden; strenggenommen müsste man von „atopischen oder asthmatischen Eltern“ sprechen, was allerdings auch eher verwirrend wäre.

Es wurden Kinder ausgewählt, die in der Umgebung genau eines großen Stalles wohnen: d.h. es sollte genau ein Stall im 500m Umkreis geben, der mindestens 75% des errechneten Endotoxingehaltes (2 km-Radius) bedingt und die errechnete zusätzliche Endotoxinexposition sollte mindestens  $1,5 \times 10^{-5} \text{ mg/ m}^3$  (oberes Quantil; vgl. Tabelle 7.1) betragen.

Dazu wurden zunächst alle Kinder, die – gemäß den Tierstalldaten - weiter als 500m von einem Stall entfernt wohnen und zudem eine zusätzliche Endotoxinexposition (alveolengängig) von unter  $0,2 \times 10^{-5} \text{ mg/ m}^3$  (unteres Quantil; vgl. Tabelle 7.1) aufweisen, als Kontrollen gewählt.

Zwar können 777 Kontrollen, vornehmlich aus den Städten, nach der Falldefinition bestimmt werden, aber es lassen sich auf der anderen Seite nur 19 Kinder finden, die derart beschrieben in unmittelbarer Nähe genau eines großen Stalles wohnen; in diesen 19 Ställen werden folgende Tierarten gehalten:

nur Puten:	1 mal,
nur Hühner:	3 mal,
nur Kühe:	4 mal,
nur Schweine	7 mal,
Schweine und Kühe:	3 mal,
Hühner, Kühe und Schweine:	1 mal.

Angesichts dieser Zahlen erscheint die angedachte Modellierung mit den Originalparametern zunächst nicht mehr sinnvoll, da die Parameterschätzungen auf zu wenigen Fällen basieren würde und damit die statistische Power zu gering ist.

Hieran zeigt sich aber auch, dass im näheren Umkreis gerade der besonders in der Diskussion stehenden (Mono-) Geflügelintensivtierstallungen wenige Anwohner wohnen.

## 8.4 Regionale Effekte

### 8.4.1 Landkreisebene

Unter der Kontrolle der in Kapitel 7 aufgeführten Einflussgrößen und der zusätzlichen Bioaerosolexposition sind die geringen Unterschiede zwischen den Landkreisen (ohne Oldenburg) bei den respiratorischen Symptomen statistisch nicht weiter auffällig.

Bei Heuschnupfen allerdings – wo auch in Kapitel 7 keine Einflussfaktoren identifiziert werden konnten – bleibt ein Unterschied zwischen den Landkreisen bestehen; in dem um den Faktor Landkreis ergänzten beobachtungsmaximalen Basismodell (Kap. 7.2) betragen die p-Werte des Effektes Landkreis bei den atopischen Eltern ( $n = 4448$ ) 0,0107, und bei den nicht-atopischen ( $n = 1825$ ) 0,0255.

Ohnehin ist die Modellierung des Heuschnupfens (wie auch der Neurodermitis) sehr unbefriedigend; der empirisch vorhandene Landkreiseffekt weist daher noch einmal darauf hin, dass offensichtlich relevante Einflussgrößen nicht genügend bei der Erhebung und/oder in der Modellbildung Berücksichtigung gefunden haben.

### 8.4.2 Gemeindeebene

Unterhalb der Landkreisebene bieten sich ergänzende gemeindebezogene Auswertungen aus zwei Gründen an:

- Zum einen führen Auswertungen auf Gemeindeebene zu einer stärkeren Homogenisierung der Daten. So könnte exemplarisch für ausgewählte Gemeinden mit extremer Intensivtierhaltung (etwa Bösel, Garrel) im Vergleich etwa zu kleinstädtischen Regionen

oder auch zu weniger stark bewirtschafteten ländlichen Gebieten (bspw. Hude) der Einfluss der Bioaerosole aus den Stallungen analysiert werden. Dahinter steht die Frage, ob die Effekte überall vergleichbar sind, oder aber ob es gemeindebezogene Unterschiede gibt, die einer näheren Interpretation bedürfen.

- Zum zweiten könnte gemeindebezogen - oder von der Stichprobenziehung her sogar eher schulbezogen – ein sogenannter Clustereffekt berücksichtigt werden. Damit würde modelliert werden, dass sich die Personen einer Gemeinde (wie bei einer Familie) grundsätzlich ähnlicher sind und stärker in ihren Merkmalsausprägungen korrelieren als mit Personen außerhalb der Gemeinde. Da die Gemeinden allerdings nicht zufällig aus der Region ausgewählt wurden, sondern eine Vollerhebung der Region stattgefunden hat, dürfte dieser Clusteraspekt keine so große Rolle spielen.

Obwohl der Clustereffekt „a priori“ eher als gering eingestuft wird, scheinen Modelle, die den Einfluss der Gemeinde direkt kontrollieren, nicht nur zur Bestätigung oder Ablehnung dieser „a priori Annahme“ eine sinnvolle Ergänzung der bisherigen Modelle zu sein. Ein „Clustereffekt“, besser Gemeindeeffekt, würde dabei die nicht erfassten regionalen Einflussfaktoren auffangen.

Im Vorfeld einer gemeindebezogenen Auswertung wurden rohe Prävalenzen für all diejenigen Gemeinden berechnet, von denen mindestens 100 Beobachtungen vorlagen. Um zu vermeiden, dass einzelne gemeindebezogenen Prävalenzen losgelöst von dem Gesamtstudienkontext einzeln betrachtet und damit eventuell überinterpretiert werden, sind die einzelnen insgesamt 22 Gemeinden nicht im einzelnen dargestellt.

Auf den ersten Blick zeigen sich gemeindebezogen keine konsistenten Prävalenzunterschiede; bei einer orientierenden Durchsicht der Gemeindeprävalenzen nach Gemeindegröße, und Tierstaldichte fallen zunächst ebenfalls keine deutlichen systematischen Zusammenhänge auf. Allerdings steht eine genauere multivariate Betrachtung, wie beschrieben, noch aus.

Regionale Unterschiede in den jemals gestellten ärztlichen Diagnosen können auch rein versorgungsepidemiologisch bedingt sein; d.h. dadurch, dass die niedergelassenen Ärzte unterschiedliche Diagnosenstandards haben.

In der folgenden Tabelle sind die extremen und die mittleren gemeindebezogenen Prävalenzen dieser 22 Gemeinden für einige Symptome sowie jemals gestellte ärztliche Diagnosen aufgeführt. Um einen Eindruck der Streuung dieser Prävalenzen<sup>48</sup> zu erhalten, ist neben der Spannweite (Maximum minus Minimum) eine relative Spannweite angegeben, die angibt, wie groß die Spannweite in Relation zur mittleren gemeindebezogenen Prävalenz ist. Anstelle der Betrachtung der Spannweite zwischen Maximum und Minimum bietet sich als alternatives robusteres Maß die Differenz zwischen dem k-höchsten und dem k-kleinsten Wert [hier gewählt: k = 3] an. Damit wird die Aussage, in welchem Bereich sich die gemeindespezifischen Prävalenzen bewegen, nicht durch extreme Einzelwerte beeinflusst. Neben dieser Differenz ist die entsprechende relative Differenz in der Tabelle 8-6 angegeben.

---

<sup>48</sup> Beobachtungsumfang n = 22; die unterschiedlichen Fragebögen pro Gemeinde sind bei diesen Streuungsmaßen nicht als Gewichtungsfaktoren eingegangen.

**Tabelle 8-6: gemeindebezogene Symptomprävalenzen; minimale, maximale und mittlere Gemeindeprävalenz; Spannweite und relative Differenzen**

	Minimum (min)	Maximum (max)	Median (m)	Differenz I (max. – min)	Differenz II $(x_{[20]} - x_{[3]})$	Relative Differenz I $100 * (\max - \min) / m$	Relative Differenz II $100 * (x_{[20]} - x_{[3]}) / m$
nächtliches Husten	6,7	21,8	16,8	15,1	6,5	89,9	38,7
asthmatische Symptome	3,0	22,6	13,5	19,6	6,8	145,2	50,4
Neurodermitis nach Williams	4,3	13,5	10,2	9,2	3,9	90,2	38,2
Rhinitis	8,6	27,0	14,9	18,4	11,9	123,5	79,9
Heuschnupfen	0,9	10,8	5,9	9,9	5,2	167,8	88,1
Jemals gestellte ärztliche Diagnose:							
Allergie	11,0	23,1	16,8	12,1	8,0	72,0	47,6
Asthma (ISAAC)	7,5	19,9	12,7	12,4	9,4	97,6	75,9
Heuschnupfen	1,2	8,1	3,1	6,9	2,3	222,6	74,2
Neurodermitis	13,0	30,5	18,4	17,5	9,7	95,2	52,7
Sinusitis	4,7	36,9	18,6	32,2	23,3	173,1	125,3

Die größten Unterschiede zeigen sich bei den „nasalen Symptomen“ Rhinitis und Heuschnupfen (auf Symptomebene und ärztlich festgestellte Diagnose) und vor allem bei Sinusitis. Gerade die Unterschiede bei Sinusitis dürften eher durch die Diagnosenstellung der Ärzte denn durch andere gemeindespezifische Faktoren (Häufung individueller Risiken oder Umweltfaktoren) bedingt sein (vgl. auch Kapitel 6.1).

Insgesamt zeigt sich kein konsistentes Bild etwa in dem Sinne, dass sich hinsichtlich der Nutztierdichte ähnliche Gemeinden auch in ihren Prävalenzen (Symptome oder ärztlich gestellte Diagnosen) ähneln. Insofern ist auch nicht unbedingt zu erwarten, dass sich durch einen Gemeindeeffekt in multivariaten Modellen oder auch nach Gemeindetypen stratifizierte Auswertungen neue Ergebnisse zum Einfluss der Bioaerosole aus Ställen ergeben.

Weitergehende gemeindebezogene Auswertungen werden aber noch – auch in Absprache mit der NiLS-Arbeitsgruppe - intern ansatzweise durchgeführt.

## 8.5 Ausblick

Weitere Auswertungen können sich auf zwei Bereiche konzentrieren: zum einen zu versuchen, die bisherigen Effekte bei der Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Stallungen – wie in Kapitel 8.1 und 8.2 beschrieben – noch näher zu analysieren und dabei die Modelle hinsichtlich der Regressoren zu verfeinern und / oder einen möglichen regionalen Einfluss stärker als bisher zu kontrollieren. Abseits der in diesem Bericht zentral behandelten Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Ställen bietet der Datensatz auch – als zweiten Bereich potentieller zukünftiger Auswertungen – die Möglichkeit, verschiedene erfragte umweltbezogene Faktoren in ihrem Zusammenhang zu kindlichen atopischen und respiratorischen Erkrankungsformen näher zu untersuchen.

Zunächst stehen noch Auswertungen zum Stalltierkontakt als Alternative zur verwendeten Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Ställen an, die aufgrund der starken Verbindung mit der Hauptfragestellung zunächst nach hinten gestellt werden mussten.

Aber unabhängig von den Stalltieren bietet der Fragebogen noch die Möglichkeit, die Intensität des Streicheltierkontaktes näher zu beschreiben. So ist zwar einerseits auf einem Bauernhof der Besitz von Haustieren, insbesondere Katzen und Hunde, eher häufiger als in Stadtwohnungen, dafür ist aber anzunehmen, dass Haustiere (wenn vorhanden) eher in Stadtwohnungen in das Schlafzimmer des Kindes dürfen.

Neben den bereits beschriebenen möglichen ergänzenden regionalen Auswertungen könnten auch alternative Risikofaktoren näher analysiert werden. Insbesondere der auch in diesem Bericht ansatzweise geschilderte Einfluss von Schimmel bzw. Feuchte in Wohnräumen könnte näher untersucht werden, auch um die prinzipielle Frage nach der Bedeutung von Innen- gegenüber umweltbezogenen Außenraumfaktoren anzugehen.

Weitere Auswertungen sollten auch dann erfolgen, wenn andere Arbeitsgruppen zu Ergebnissen kommen, die anhand des AABEL-Datensatzes gegengerechnet werden könnten.



## 9 Fazit

Bei allen Unschärfen, die durch die Erfassung der Zielkriterien, die Expositionsbestimmung und den querschnittlichen Ansatz methodisch unvermeidlich sind, können keine *eindeutigen* Hinweise auf eine populationsbezogene Risikoerhöhung für die betrachteten Zielerkrankungen in der nachbarschaftlichen Nähe zu Großstallungen gefunden werden. Allerdings zeigen sich durchaus Tendenzen sowohl für adverse wie für protektive Effekte, die einer weiteren Klärung bedürfen.

Ingesamt wurden Angaben von fast 8000 Kindern erfasst, wobei aber aufgrund der Zielfragestellung und aus Gründen der Datenqualität (Untersuchereffekt, Overreporting) weniger als 6000 für die Zusammenhangsanalysen herangezogen wurden. Von diesen konnte nur in rund zwei Drittel der Fälle aufgrund vorliegender Tierstalldaten eine objektive Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Ställen geschätzt werden. Die ermittelten Prävalenzen bewegen sich durchaus im Bereich vergleichbarer Studien, wobei aber gerade bei erfragten jemals gestellten ärztlichen Diagnosen starke regionale Schwankungen auftreten.

Generell zeigen sich wenige Zusammenhänge zwischen der in Frage stehenden Exposition und den erfassten Zielsymptomen. Falls es stark ausgeprägte Zusammenhänge geben würde, hätten sie auch mit dem Ansatz einer Querschnittsstudie ansatzweise aufgedeckt werden müssen, so dass die Folgerung erlaubt ist, dass bevölkerungsbezogen keine deutlichen Zusammenhänge vorliegen. Einige Tendenzaussagen bedürfen aber weiterer Klärung:

Bei Kindern atopischer Eltern ist für einige Zielsymptome eine Prävalenzerhöhung der dokumentierten Symptome mit steigender Exposition zu erkennen, die bei Kindern nicht-atopischer Eltern trotz höherer Fallzahl nicht zu beobachten ist. Diese Prävalenzerhöhung ist durchgängig bei den asthmatischen Symptomen, inklusive der jemals gestellten ärztlichen Diagnose Asthma sowie der asthmabezogenen Medikation. Da die Ergebnisse in dieser Richtung konsistent sind und auch die Assoziation zu subjektiven Expositionsindikatoren geringer als zu den objektiven Indikatoren ausfällt, könnte hier tatsächlich ein inhaltliches Zusammenwirken der genetischen Prädisposition und der Exposition vorliegen. Die alternative Erklärung, wonach sich die aufgedeckten Effekte aus den unterschiedlichen Wahrnehmungsschwellen der atopischen Eltern begründen, erscheint nach den Zusatzauswertungen weniger plausibel. Dennoch dürfen diese Ergebnisse, auch weil sie teilweise nur grenzwertig signifikant sind, noch nicht überinterpretiert werden und bedürfen einer weiteren Abklärung.

Der auf der anderen Seite negative Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Ställen und dem IgE, der auf einen scheinbar protektiven Einfluss hindeutet, darf ebenso wenig überinterpretiert werden. Zwar stimmt dieser Effekt mit in anderen Studien im weitaus stärkeren Maße gefundenen Effekten überein, doch ist er in dieser Studie nur grenzwertig. Der später herausgearbeitete Zusammenhang mit der logarithmierten Endotoxinkonzentration basiert auf einer Modelloptimierung, so dass der p-Wert nicht als Maß für die Stärke des Zusammenhanges herangezogen werden kann. Auch ist Endotoxin als „Wirkstoff“ keineswegs aufgrund der starken Korrelation etwa mit Staub gesichert.

Auffällig ist zudem, dass für Kinder von Eltern, die die landwirtschaftlichen Gerüche als deutlich oder stark belästigend empfinden, auch verstärkt Symptome angegeben wurden, ohne dass bei den beiden objektiven Zusatzuntersuchungen ähnliche Prävalenzunterschiede auftreten. Der starke Effekt der Geruchsbelästigung deutet aber auch in die Richtung, dass ein zentrales Problem der Intensivtierhaltung – zunächst als These formuliert - wohl eher unterhalb eines Krankheitsniveaus bei der Lebensqualität liegt: Die Geruchsbelästigung

mindert demnach die selbstempfundene gesundheitsbezogene Lebensqualität; verstärkt werden Symptome bei den Kindern mit dem unangenehmen Geruch in Verbindung gebracht.

Als Ergebnis außerhalb der Hauptfragestellung schält sich hingegen Feuchte beziehungsweise Schimmel im Schlafzimmer des Kindes als umweltbezogener Risikofaktor heraus. Dies könnte ein Hinweis sein, dass die Innenluft für das Entstehen von Atemwegserkrankungen und Allergien für die Kinder eine bedeutendere Rolle spielt als die Außenluft.

Obwohl in den multivariaten Auswertungen nicht alle der erfassten Zielsymptome behandelt werden konnten, sind auch bei den übrigen Symptomen keine ausgeprägten neuen Zusammenhänge zu erwarten, da zum einen die Assoziation zwischen den verschiedenen Symptomen sehr hoch ist und zum anderen in den vorgeschalteten bivariaten Ergebnissen, die aufgrund des geringen Confoundings analoge Ergebnisse wie die multivariaten Analysen gezeigt haben, auch kein deutlicher Zusammenhang der objektiven Exposition gegenüber Bioaerosolen aus Ställen und irgendeinem alternativen Symptom aufgefallen ist.

Die Studie hat allerdings auch ihre Schwächen. Der querschnittliche Ansatz kann ohnehin nur Assoziationen zwischen den diversen Einflussgrößen und den Symptomen aufzeigen; das Problem der Risikovermeidung oder auch unterschiedlicher Wahrnehmungsschwellen beim Beobachten von Symptomen führen mithin zu Unschärfen, die kaum kontrolliert werden können. Zwar ist der Studienumfang vergleichsmäßig groß, doch bei bestimmten Betrachtungen – gerade bei dem objektivsten Symptom, dem SX1-Test – ist die statistische Power letztlich gering.

Auf Seiten der Expositionsabschätzung ist zunächst zu betonen, dass ein zentrales internes Studienergebnis auch die Ermittlung eben der jahresdurchschnittlichen Exposition der Kinder in der Region gegenüber Bioaerosolen aus Ställen darstellt, während vor der Studie, keine verlässlichen Zahlen dazu vorlagen. Die Höhe „der Exposition“ wurde flächendeckend ermittelt, so dass auch der Grad der tatsächlichen Exposition von Anwohnern gegenüber den aus den Stallungen austretenden Bioaerosolen zukünftig objektiver abgeschätzt werden kann, was auch zur Versachlichung einer Diskussion darüber beitragen sollte. Die dazu verwendete Methodik zur Expositionsabschätzung kann darüber hinaus auch anderen Studien zu Gute kommen.

Die Expositionsquantifizierung in den Modellen basiert mit dem jährlichen Durchschnittswert des jeweiligen Bioaerosols zwar nur auf einem geschätzten Wert, jedoch dürfte dieser aussagekräftiger als eine beliebige Einzelmessung sein. Die Hintergrundbelastung durch Bioaerosole aus anderen landwirtschaftlichen Quellen ist in der Studie nicht abgeschätzt worden, noch konnte sie in den Auswertungen berücksichtigt werden. Diese Hintergrundbelastung war aber auch nicht als Gegenstand der Studie vorgesehen.

In dieser Arbeit wurde in der Regel mit Ausbreitungsberechnungen basierend auf einem 2km-Einzugsradius gearbeitet, was im Vergleich zu einem nur 0,5km-Radius zu einer weiteren Reduktion der Beobachtungen im AABEL-Projekt um ca. 8% geführt hat. Aufgrund der Projekt-Ergebnisse könnte man aber zukünftig auch auf die „ungenauere“ 0,5 km-Ausbreitungsrechnung zurückgreifen, sofern dadurch im nennenswerten Umfang zusätzliche Beobachtungen für die Analyse gewonnen werden.

Ein Problem ergibt sich daraus, dass wie erwähnt lediglich die Exposition gegenüber den Bioaerosolen aus Tierstallungen abgeschätzt wurde, während eine „Hintergrundexposition“, d.h. die Emission sonstiger, ungleich schwerer zu erfassenden, landwirtschaftlichen Quellen wie die Gülleausbringung, nicht erfasst wurde. Dieser Umstand kann an sich nur dann einen wahren Zusammenhang zwischen der betrachteten Exposition gegenüber Bioaerosole aus Ställen und den betrachteten gesundheitlichen Indikatoren maskieren, wenn die Effekte der Wirkstoffe der Gülleausbringung und der Tierstallungen quasi gegenläufig sind, was aber

realistischerweise ausgeschlossen werden kann. Allerdings sinkt die Power, d.h. die Wahrscheinlichkeit, einen Zusammenhang aufzudecken, durch die Unschärfen beziehungsweise das Rauschen bei der Expositionserfassung.

Die in der Studie tendenziell aufgezeigten Effekte können nicht einem bestimmten Bioaerosol zugeordnet werden, d.h. aufgrund der hohen Korrelationen der Bioaerosole kann nicht in der Wirkung zwischen den einzelnen Bioaerosolen differenziert werden. Es erscheint durchaus plausibel, dass verfrachtete Keime, Endotoxine oder auch Staubpartikel unterschiedliche Wirkungen hervorrufen können, gerade was respiratorische Erkrankungen anbelangt.

Zum Schluss sollte noch betont werden, dass die „negativen Ergebnisse“ der Studie im Sinne, dass keine deutlichen Zusammenhänge gefunden werden konnten, nicht bedeuten

- dass speziell bei asthmatischen Kinder in Stallnähe kein Asthmaanfall provoziert werden kann (wie bei Katzenhaaren),
- dass nicht in den Ställen selbst Bedingungen herrschen, die Arbeitserkrankungen hervorrufen können, oder
- dass die Geruchsbelastung durch die Ställe und der damit verbundene Verlust der nachbarschaftlichen Lebensqualität nicht relevant sein könnte.

Zusammengefasst ergeben sich somit einige Hinweise auf schwache Zusammenhänge mit der geschätzten Exposition, denen mit einer spezifischeren Fragestellung und Erhebungsdesign genauer nachgegangen werden könnte, ohne dass daraus allerdings mit hoher Wahrscheinlichkeit der Nachweis einer bevölkerungsrelevanten Gesundheitsgefährdung resultieren dürfte.

Weitere ergänzende Studien zu möglichen Effekten der (neben der Hintergrundbelastung „zusätzlichen“) Exposition gegenüber den aus den Stallungen stammenden Bioaerosole sollten jedoch das bislang unvollständige Bild vervollständigen, nach dem zur Zeit keine eindeutigen Hinweise auf eine gravierende bevölkerungsbezogene gesundheitliche Beeinträchtigung der Nachbarschaft vorliegen.

## 10 Literatur

- Andriessen JW, Brunekreef B, Roemer W, 1998: Home dampness and respiratory health status in european children. *Clin Exp Allergy*: 1191-1200.
- Ball TM, Castro-Rodriguez, JA, Griffith, KA, Holberg, CJ, Martinez, FD, Wright, AL, 2000: Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 8 (343): 538-543.
- Belanger K, Beckett W, Triche E, Bracken MB, Holford T, Ren P, McSharry J, Gold DR, Platt-Mills TAE, Leaderer BP, 2003: Symptoms of wheeze and persistent cough in the first year of life: Associations with indoor allergens, air contaminants, and maternal history of asthma. *Am J Epidemiol* 158: 195-202.
- Böhning D, 1998: *Allgemeine Epidemiologie*. Oldenbourg, München.
- Bozdogan H, 1987: Model selection and Akaike's information criterion (AIC): the general theory and its analytical extensions. *Psychometrika* 52: 345-370.
- Braun-Fahrländer Ch, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, Vuille JC, Wüthrich B, 1999: Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. *Clin Exp Allergy* 29: 28-34.
- Braun-Fahrländer C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, Maisch S, Carr D, Gerlach F, Bufe D, Lauener RP, Schierl R, Renz H, Nowak D, von Mutius E, 2002: Environmental exposure to endotoxin and it's relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 347(12): 869-877.
- California Environmental Protection Agency, 1997: Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. Sacramento, CA: California Environmental Protection Agency.
- Cook DG, Strachan DP, 1998: Parental smoking, bronchial reactivity and peak flow variability in children. *Thorax* 53: 295-301.
- Cook DG, Strachan DP, 1999: Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 54: 354-66.
- Donham K, 1999: A historical overview of research on the hazards of dust in livestock buildings. International symposium on dust control in animal production facilities, Congress proceedings, Aarhus, 30. May- 2. June 1999: 13-21.
- Douwes J, Pearce N, 2003a: Invited commentary: Is indoor mold exposure a risk factor for asthma? *Am J Epidemiol* 158(3): 203-206.
- Douwes J, Thorne P, Pearce N, Heederik D, 2003b: Bioaerosol health effects and exposure assessment: progress and prospects. *Ann Occup Hyg* 47(3): 187-200.
- Duhme H, Weiland SK, Rudolph P, Wienke A, Kramer A, Keil U, 1998: Asthma and allergies among children in West and East Germany: a comparison between Münster and Greifswald using the ISAAC phase I protocol. *Eur Respir J* 11: 840-847.
- Ernst P, Cormier Y, 2000: Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 1563-1566.
- Gehring U, Bischof W, Fahlbusch B, Wichmann HE, Heinrich J, 2002a: House dust endotoxin and allergic sensitization in children. *Am J Respir Crit Care Med* 166(7): 939-944.
- Gehring U, Cyrus J, Sedlmeir G, Brunekreef B, Bellander T, Fischer P, Bauer CP, Reinhardt D, Wichmann HE, Heinrich J, 2002b: Traffic-related air pollution and respiratory health during the first 2 years of life. *Eur Respir J* 19(4): 690-8.
- Gereda JE, Leung DYM, Thatayatikom A, Streib JE, Price MR, Kinnert MD, Liu AH, 2000: Relation between house-dust endotoxinexposure, type-1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet* 355: 1680-1683.
- Gilliland FD, Berhane K, Islam T, Wenten M, Rappaport E, Avol E, Gauderman WJ, McConnell R, Peters JM, 2003: Environmental tobacco smoke and absenteeism related to respiratory illness in schoolchildren. *AJE* 157(10): 861-869.
- Harrell FE, 2001: *Regression modeling strategies*. Springer, New York.
- Hocking RR, 1976: The analysis and selection of variables in linear regression. *Biometrics* 32: 1-49.
- Infante-Rivard C, Amre D, Gautrin D, Malo J-L, 2001: Family size, day-care attendance, and breastfeeding in relation to the incidence of childhood asthma. *Am J Epidemiol* 7 (153): 653-658.
- Iversen M, 1999: Human health effects of dust exposure in animal confinement buildings. International symposium on dust control in animal production facilities, Aarhus, 30. May- 2. June 1999: 131-139.
- Jaakkola JJ, Jaakkola N, Piipari R, Jaakkola MS, 2002: Pets, parental atopy, and asthma in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 109(5): 784-788.

- Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M, 2000: Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy* 30: 201-208.
- KRD L (Kommission Reinhaltung der Luft), 2000: Umweltmeteorologie. Atmosphärische Ausbreitungsmodelle. Partikelmodell, VDI-Richtlinie 3945, Blatt 3. Beuth Verlag, Berlin.
- KRD L (Kommission Reinhaltung der Luft), 2001: Umweltmeteorologie - Atmosphärische Ausbreitungsmodelle - Gauß'sches Fahnenmodell für Pläne zur Luftreinhaltung, VDI-Richtlinie 3782, Blatt 1. Beuth Verlag, Berlin.
- Krämer M, Behrendt H, Dolgner R, Ranft U, Ring J, Willer H, Schlipkötter H-W, 1999: Airway diseases and allergies in East and West German children during the first 5 years after reunification: time trends and the impact of sulphur dioxide and total suspended particles. *Int J Epidemiol* 28: 865-873.
- Kramer U, Koch T, Ranft U, Ring J, Behrendt H., 2000: Traffic-related air pollution is associated with atopy in children living in urban areas. *Epidemiology* 11(1): 64-70.
- Lewis SA, 2000: Animals and allergy. *Clin Exp Allergy* 30: 153-157.
- Liappis N, Starke A, Schlebusch H, 1996: Vergleichende Kapillarserum-/Venenblutserumbestimmungen von IgE-Antikörpern mit der CAP FEIA Methode bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. *Allergo J.* 5 (8): 444-446
- Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR, 1998: Parental history and the risk for childhood asthma - Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med* 158: 176-81.
- Ministerium für Arbeit, Soziales und Gesundheit des Landes Sachsen-Anhalt (Hrsg.), 1996: Luftreinhalteplan - Untersuchungsgebiet 9 Großraum Halle-Merseburg. Band 4: Umweltmedizinische Wirkungsuntersuchungen. Magdeburg.
- Möhrenschlager M, Schäfer T, Williams H, van der Werth J, Krämer U, Behrendt H, Ring J, 1998: Übersetzung und Validierung der britischen Diagnosekriterien des atopischen Ekzems bei acht- und neunjährigen Schulkindern in Augsburg 1998. *Allergo J* 7(7): 375-377.
- Mommers M, Derkx R, Jongmans-Liedekerken A, Mertens P, Steup A, Weishoff-Houben M, Ziemer B, Dott W, 2000: Respiratory symptoms in children in the regions Heinsberg (Germany), Midden-Limburg and Westelijke Mijnstreek (The Netherlands). Volume 1 & 2. Institut für Hygiene und Umweltmedizin des Universitätsklinikums Aachen.
- Nicolai T, Carr D, Weiland SK, Duhme H, von Ehrenstein O, Wagner C, von Mutius E., 2003: Urban traffic and pollutant exposure related to respiratory outcomes and atopy in a large sample of children. *Eur Respir J.* 21(6): 956-63.
- Nowak D, 1998: Die Wirkung von Stallluftbestandteilen, insbesondere in Schweineställen, aus arbeitsmedizinischer Sicht. *Dtsch tierärztl Wschr* 105: 225-234.
- Pearce N, Pekkanen J, Beasley R, 1999: How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 54: 268-272.
- Pekkanen J, Pearce N, 1999: Defining asthma in epidemiological studies. *Eur Respir J* 14: 951-957.
- Platts-Mills T, Vaughan J, Squillance S, Woodfolk J, Sporik R, 2001: Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 357: 752-756.
- Prodanovic H et al. 2002: Does the presence of a pet at home influence the prevalence of asthma and rhinitis. *Rev Mal Respir* 19: 735-740.
- Radon K, Nowak D, 2003: Atemwegs- und Lungenerkrankungen in der Europäischen Landwirtschaft – Teil 1: Literaturübersicht. *Pneumologie* 57: 444-448.
- Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M, 2000: Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 30(2): 194-200.
- Riedler, J., Braun-Fahrlander, C., Eder, W., Schreuer, M, Waser M, Maisch S, Carr D, Schierl R, Nowak D, von Mutius E and the ALEX Study Team, 2001: Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 358: 1129-1133.
- Rönmark E, Jönsson E, Platts-Mills T, Lundbäck B, 1999: Different pattern of risk factors for atopic and nonatopic asthma among children – report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study. *Allergy* 54(9): 926-935.
- Rothman KJ, Greenland S, 1998: *Modern Epidemiology*, 2<sup>nd</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Sarafino EP, 2000: Connections among parent and child atopic illnesses. *Pediatr Allergy Immunol* 11(2): 80-86.
- Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, Silva PA, 1996: Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper-responsiveness, and asthma. *Arch Dis Child* 75: 392-398.
- Schlaud M, Salje A, Nischan P, Behrendt W, Gröger J, Schäfer Th, Schwartz FW, 1998: MORBUS: Beobachtungspraxen in Niedersachsen. Bericht zur Erhebung in Süd-Oldenburg. *Dtsch tierärztl Wschr* 105: 235-240.
- Seedorf J, 2001: Luftgetragene Keime und Endotoxine in der Nutztierhaltung. In: Emissionen aus der Tierhaltung und ihre Minderung, KTBL-Arbeitspapier 275, Kuratorium für Technik und Bauwesen in der Landwirtschaft e.V. (KTBL), Darmstadt: 54-59.



- Seedorf J, Hartung J, 2002: Stäube und Mikroorganismen in der Tierhaltung. KTBL-Schrift 393, Kuratorium für Technik und Bauwesen in der Landwirtschaft e.V. (KTBL), Darmstadt.
- Smedje G, Nörbäck D, 2001: Incidence of asthma diagnosis and self-reported allergy in relation to the school environment – a four-year follow-up study in schoolchildren. *Int J Tuberc Lung Dis* 5(11): 1059-1066.
- Strachan DP, Cook DG, 1998: Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 53: 204-12.
- Strachan DP, 2000: Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 55(1): S2-S10.
- Takemura Y, Sakurai Y, Honjo S, Kusakari A, Hara T, Gibo M, Tokimatsu A, Kugai N, 2001: Relation between breastfeeding and the prevalence of asthma - The Tokorozawa Childhood Asthma and Pollinosis Study. *Am J Epidemiol* 154(2): 115-9.
- Von Ehrenstein OS, von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, von Kries R, 2000: Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 30(2): 187-93.
- Von Mutius E, 1998: Epidemiologie allergischer Erkrankungen. In: Heppt W, Renz H, Röcken M (Hrsg.): *Allergologie*. Springer, Berlin: 1-12.
- Von Mutius E, Braun-Fahrländer C, Schierl R, Riedler J, Ehlermann S, Maisch S, Waser M, Nowak D, 2000: Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 30(2): 1230-1234.
- Weiss ST, 2002: Eat dirt – The hygiene hypothesis and allergic diseases. *N Engl J Med* 347: 903-931.
- Werner S, Buser K, Kapp A, Werfel T, 2002: The incidence of atopic dermatitis in school entrants is associated with individual life-style factors but not with local environmental factor in Hannover, Germany. *Br J Dermatol* 147: 95-104.
- Williams HC, Burney PGJ, Pembroke AC, Hay RJ, 1994: The UK working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis III: Independant hospital validation. *Br J Dermatol* 131: 406-416.
- Williams HC, Burney PGJ, Pembroke AC, Hay RJ, 1996: The UK working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. *Br J Dermatol* 135: 12-7.
- Weiland SK, von Mutius E, Hirsch T, Duhme H, Fritsch C, Werner B, Husing A, Stender M, Renz H, Leupold W, Keil U, 1999: Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. *Eur Respir J* 14(4): 862-70.

### In wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlichte Abstracts zum AABEL-Projekt:

- Hoopmann M, Neisel F, 2002: Risikovermeidung, verstärkte Wahrnehmung und genetische Prädisposition. Ärztlich festgestellte atopische Erkrankungen bei Eltern und Kindern als Effektivitätsmodifizierer des Zusammenhanges zwischen umweltbedingten Risikofaktoren und asthmatischer Symptomatik im AABEL-Projekt. *Das Gesundheitswesen* 64: A33.
- Hoopmann M, Neisel F, Otto K, Werfel T, 2002: Ergebnisse der standardisierten Untersuchung von Dermatitis der Gelenkbeugen und Evaluation des Untersuchereffektes. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 33: 376.
- Hoopmann M, Neisel F, Otto K, Werfel T, 2002: Implementation einer standardisierten Untersuchung von Dermatitis der Gelenkbeugen in die Schuleingangsuntersuchungen und Möglichkeiten der Identifikation eines Untersuchereffektes im AABEL-Projekt. *Das Gesundheitswesen* 64: A33.
- Hoopmann M, Neisel F, 2003: Kontrolle einer denkbaren erhöhten Dokumentation von atopischen Symptomen (Overreporting) in Abhängigkeit von der Nähe zu Tierställen als möglicher Risikofaktor. *Das Gesundheitswesen* 65: A48.
- Hoopmann M, Heidrich S, Neisel F, 2003: Ergebnisse aus dem Projekt "Atemwegserkrankungen und Allergien bei Einschulungskindern in einer ländlichen Region" (AABEL) – interne und externe Prävalenzvergleiche. *Das Gesundheitswesen* 65: A61.
- Neisel F, Hoopmann M, Otto K, Werfel T, 2002: Kindliche Atemwegssymptome und ihre Beeinflussung durch Atopiestatus und aktuelle Innenraumbelastungen. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 33: 377.