

Zusammenhang zwischen atopischem Ekzem und frühkindlichen Infektionskrankheiten, Impfungen und Antibiotikagebrauch

Victoria Haberl

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Ring)
Zentrum für Allergie und Umwelt
der Technischen Universität München
am Biederstein

Zusammenhang zwischen atopischem Ekzem und frühkindlichen Infektionskrankheiten, Impfungen und Antibiotikagebrauch

Victoria Haberl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:	Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation:	1. Priv.-Doz. Dr. U. Krämer
	2. Univ.-Prof. Dr. R. M. Oberhoffer

Die Dissertation wurde am 14.01.2004 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 05.05.2004 angenommen.

für meine Familie

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	12
1.1. <i>Diskussionspunkt und Ziel dieser Arbeit</i>	12
1.2. <i>Definition und klinisches Bild des atopischen Ekzems</i>	13
1.3. <i>Epidemiologie</i>	15
1.4. <i>Pathophysiologie</i>	17
1.4.1. <i>Genetische Faktoren</i>	17
1.4.2. <i>Immunologische Faktoren</i>	18
1.5. <i>Die Hygiene-Hypothese</i>	21
1.5.1. <i>Überblick über epidemiologische Studien</i>	21
1.6. <i>Impfungen</i>	24
1.6.1. <i>Definitionen</i>	24
1.6.2. <i>Geschichte der Impfungen</i>	24
1.6.3. <i>Tuberkulose-Impfung</i>	25
1.6.4. <i>DPT-/DT-Impfung</i>	28
1.6.5. <i>Polio-Impfung</i>	32
1.6.6. <i>Masern- Mumps- Rötelnimpfung</i>	32
1.6.7. <i>Haemophilus-influenzae-Impfung</i>	37
1.7. <i>Infektionskrankheiten</i>	38
1.7.1. <i>Masern, Mumps und Röteln</i>	38
1.7.2. <i>Keuchhusten</i>	38
1.7.3. <i>Scharlach</i>	38
1.7.4. <i>Windpocken</i>	38
1.7.5. <i>Eitrige Angina</i>	39
1.7.6. <i>Ringelröteln</i>	39
1.8. <i>Antibiotikagebrauch und atopisches Ekzem</i>	40

2.	<i>Material und Methoden</i>	42
2.1.	<i>Patienten und Datenerhebung</i>	42
2.1.1.	MIRIAM-Studie	42
2.2.	<i>Erläuterungen zur Auswertung</i>	46
2.2.1.	Gruppenbeschreibung	46
2.2.2.	Sozialstatus	47
2.3.	<i>Statistische Auswertung</i>	47
3.	Ergebnisse	48
3.1.	<i>Allgemeine Angaben zu den Probanden</i>	48
3.1.1.	Alter und Geschlechterverteilung der Probanden.....	48
3.1.2.	Sozialstatus der Eltern	49
3.2.	<i>Alter bei Erstmanifestation eines juckenden Hautausschlages</i>	50
3.3.	<i>Zusammenhang von atopischem Ekzem und Allergie</i>	50
3.3.1.	Zusammenhang von atopischem Ekzem und Sensibilisierung.....	53
3.4.	<i>Einfluss von Impfungen</i>	54
3.4.1.	Impfung und Sozialstatus	55
3.4.2.	Nicht geimpfte Kinder	55
3.4.3.	BCG-Impfung	56
3.4.4.	DPT-Impfung.....	56
3.4.5.	DT-Impfung	57
3.4.6.	Polio-Impfung.....	57
3.4.7.	MMR-Impfung	58
3.4.8.	Hib-Impfung	58
3.5.	<i>Einfluss von Infektionskrankheiten</i>	61
3.5.1.	Infektionskrankheiten und Sozialstatus	63
3.5.2.	Masern-, Mumps- und Rötelerkrankung.....	64
3.5.3.	Keuchhustenerkrankung	65
3.5.4.	Scharlacherkrankung	67
3.5.5.	Windpockenerkrankung.....	68
3.5.6.	Erkrankung mit eitriger Angina.....	70

3.5.7.	Erkrankung mit Ringelröteln	72
3.6.	<i>Einfluss von Antibiotika</i>	73
3.6.1.	Antibiotika-Einnahme und Sozialstatus	73
3.6.2.	Häufigkeit von Antibiotika-Einnahme im ersten Lebensjahr	74
3.6.3.	Häufigkeit von Antibiotika-Einnahme im zweiten und dritten Lebensjahr.....	75
3.6.4.	Häufigkeit von Antibiotika-Einnahme im vierten bis sechsten Lebensjahr	78
4.	Diskussion	80
4.1.	<i>Diskussion der Methode</i>	80
4.2.	<i>Diskussion der Ergebnisse</i>	81
4.2.1.	Diskussion des Kollektivs	81
4.2.2.	Impfungen.....	83
4.2.3.	Infektionskrankheiten	89
4.2.4.	Antibiotikagebrauch	94
5.	Zusammenfassung	99
6.	Literaturverzeichnis	102
7.	Anhang	114

Verwendete Abkürzung:

- AB Antibiotika
- BCG Bacille-Calmette-Guerin
- B-Zellen B-Helferzellen
- CD-4 Lymphozytensubpopulationen
- DT Diphtherie-Tetanus
- DPT Diphtherie-Pertussis-Tetanus
- Hib Haemophilus influenzae Typ b
- IFN- γ Interferon gamma
- IgE Immunglobulin E
- IgG Immunglobulin G
- IL Interleukin
- IPV inaktivierte Poliovakzine
- ISAAC International Study of Asthma and Allergies in Childhood
- MIRIAM Multizentrische Internationale Studie zur Risikoabschätzung von Innenraumluft- und Außenluftverunreinigung für Allergie- und Ekzem-Morbidität
- MMR Masern-Mumps-Röteln
- OPV orale Poliovakzine
- P(a) Pertussis-azellulärer Impfstoff
- P(w) Pertussis-Ganzkeimimpfstoff (whole cell)
- RAST Radio-Allergo-Sorbent
- STIKO Ständige Impfkommission
- Tbc Tuberkulose
- TH1, TH2 T-Helfer-Subpopulationen
- T-Zellen T-Helferzellen
- VAPP vakzinenassoziierte paralytische Poliomyelitis
- VZV Varizella-Zoster-Virus
- WHO Weltgesundheitsorganisation

Tabellenverzeichnis:

▪ Tab. 1	Überblick epidemiologischer Studien, die einen Zusammenhang von Infektionskrankheiten und Atopie untersuchen	S.: 22
▪ Tab. 2	Alter bei Erstmanifestation eines juckenden Hautausschlages	S.: 50
▪ Tab. 3	Sensibilisierung bei Fällen und Kontrollen	S.: 53
▪ Tab. 4	Prozentuale Impfhäufigkeit der einzelnen zu vergleichenden Gruppen der MIRIAM- Studie mit p-Wert aus dem Test für Unterschiede	S.: 54
▪ Tab.5	Prozentuale Häufigkeit nicht geimpfter Kinder in den einzelnen sozialen Gruppen	S.: 55
▪ Tab. 6	Prozentualer positiver Hautpricktest auf Gräser und Birkenpollen bei Kindern mit und ohne Hib-Impfung	S.: 59
▪ Tab. 7	Häufigkeit von Hib-Impfung bei unterschiedlichen sozialen Gruppen	S.: 60
▪ Tab. 8	Atopie- bzw. Allergiesymptome bei Hib-geimpften und nicht Hib-geimpften Kindern in unterschiedlichen sozialen Gruppen	S.: 60
▪ Tab. 9	Prävalenz von Infektionskrankheiten bei Fällen und Kontrollen	S.: 61
▪ Tab. 10	Prävalenz von Infektionskrankheiten bei Kontrollgruppe, Ekzem in Anamnese und Atop. Ekzem	S.: 62
▪ Tab. 11	Prävalenz von Infektionskrankheiten in den einzelnen sozialen Gruppen	S.: 63
▪ Tab. 12	Übersicht des Erkrankungsalters von juckendem Hautauschlag und Keuchhusten bei 8 Fällen	S.: 66
▪ Tab. 13	Prozentuale Häufigkeit von Antibiotika-Einnahme in den einzelnen sozialen Schichten	S.: 73
▪ Tab. 14	Prozentuale Häufigkeit von Antibiotika-Einnahme im ersten Lebensjahr	S.: 74
▪ Tab. 15	Prozentuale Häufigkeit von Antibiotika-Einnahme im zweiten und dritten Lebensjahr	S.: 76
▪ Tab. 16	Alter der Erstmanifestation von juckendem Hautauschlag bei Kindern mit Antibiotika-Einnahme im zweiten und dritten Lebensjahr	S.: 77
▪ Tab. 17	Prozentuale Häufigkeit von Antibiotika-Einnahme im vierten bis sechsten Lebensjahr	S.: 79

Abbildungsverzeichnis:

▪ Abb. 1	Mit Atopie vergesellschaftete Erkrankungen	S.: 14
▪ Abb. 2	Gruppenverteilung in der MIRIAM-Studie	S.: 46
▪ Abb. 3 u. 4	Geschlechterverteilung in den einzelnen Gruppen der MIRIAM-Studie	S.: 48
▪ Abb. 5	Sozialstatus der Eltern bei Fällen und Kontrollen	S.: 49
▪ Abb. 6 u. 7	Prozentuale Häufigkeit einer Allergie bei Fällen und Kontrollen	S.: 51
▪ Abb. 8	Alter bei Erstmanifestation der Allergie bei Kontrollen und Fällen	S.: 52
▪ Abb. 9	Sensibilisierung bei Kontrollen und Fällen	S.: 53
▪ Abb. 10	Erkrankung an Keuchhusten bei Fällen und Kontrollen	S.: 65
▪ Abb. 11	Erkrankung an Keuchhusten in der Kontroll-, Anamnese- und der Atopisches-Ekzem-Gruppe	S.: 66
▪ Abb. 12	Erkrankung an Windpocken bei Kontrollen und Fällen	S.: 69
▪ Abb. 13	Erkrankung an Windpocken in der Kontroll-, Anamnese- und Atopisches-Ekzem-Gruppe	S.: 69
▪ Abb. 14	Erkrankung an eitriger Angina bei Fällen und Kontrollen	S.: 70
▪ Abb. 15	Erkrankung an eitriger Angina in der Kontroll-, Anamnese- und Atopisches-Ekzem-Gruppe	S.: 71
▪ Abb. 16	Häufigkeit von Antibiotika-Einnahme im zweiten und dritten Lebensjahr bei Kontrollen und Fällen	S.: 75

1. EINLEITUNG

1.1. Diskussionspunkt und Ziel dieser Arbeit

Mehrere Studien machen deutlich, dass das Auftreten des atopischen Ekzems wie auch anderer atopischer Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen ist. Dabei unterliegt die regionale Prävalenz sowohl international wie auch national großen Schwankungen (*Williams HC. 1992, Woolcock AJ. et al., 1995, Ring J. 1991[a]; Beasley R. et al., 1998*).

Betroffen sind vor allem Kinder. In industrialisierten Ländern stellt bei ihnen das atopische Ekzem mittlerweile die häufigste chronisch-entzündliche Erkrankung dar.

Im Ergebnis einer innerdeutschen Vergleichsstudie von 1991 lag die Prävalenz des atopischen Ekzems unter 5- bis 6-jährigen Vorschulkindern insgesamt bei 12,9 %, wobei die Erkrankung in Ostdeutschland mit 17,5 % deutlich häufiger gefunden wurde (*Schäfer T. et al., 1996*).

Fasst man eine Reihe von Studien über die Häufigkeit der atopischen Dermatitis zusammen, so zeigt sich etwa eine Verdopplung der Prävalenz von 6 % bei den Geburtenjahrgängen 1960 bis 1969 auf 12 % bei den Jahrgängen nach 1970 (*Schultz Larsen F. et al., 1991*).

Die Gründe für die Zunahme der Erkrankungen des atopischen Formenkreises sind unbekannt. Aufgrund der relativ kurzen Zeitspanne können genetische Faktoren jedoch nicht als alleinige Ursache geltend gemacht werden. Vielmehr müssen Umwelteinflüsse verschiedenster Art auf einen möglichen Zusammenhang in Bezug auf Allergien untersucht werden (*Peat JK. et al., 1995; Williams HC. 1995*).

Eine mögliche Erklärung für die Zunahme von atopischen Erkrankungen ist, dass Kinder durch verbesserte hygienische Bedingungen, moderne Impfprogramme und geringere Familiengröße weniger Infektionskrankheiten ausgesetzt sind. Diese könnten sich jedoch protektiv auf die Entwicklung von Allergien auswirken. Auch die Verwendung von Antibiotika in früher Kindheit reduziert die Auseinandersetzung des Organismus mit Krankheitserregern.

Diese, als „Hygienehypothese“ bezeichnete Theorie, wird durch Studien unterstützt, die besagen, dass Kinder aus großen Familien mit mehreren älteren Geschwistern weniger vom atopischen Ekzem betroffen sind (*Butland BK. et al., 1997; Bodner C. et al., 1998; Pekkanen J. et al., 1999*).

Die Beobachtung wird dadurch erklärt, dass sich Kinder aus größeren Familien durch das enge Zusammenleben mit ihren Geschwistern häufiger an Infektionskrankheiten anstecken.

Aber auch Einzelkinder leiden seltener an atopischen Erkrankungen, wenn diese schon früh (vor dem 11. Lebensmonat) eine Kindertagesstätte besuchen, da auch dort die Ansteckungswahrscheinlichkeit groß ist (*Krämer U. et al., 1998 [a]*).

Ziel dieser Arbeit ist es, mittels statistischer Evaluierung von Daten einer Querschnittstudie, welche zwischen 1996 und 1998 in Augsburg erhoben wurde, aussagekräftige Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen bestimmten Infektionskrankheiten, Impfungen und der Verwendung von Antibiotika in früher Kindheit, sowie dem Auftreten von atopischem Ekzem an 8- bis 9-jährigen Schulkindern zu finden.

1.2. Definition und klinisches Bild des atopischen Ekzems

Das atopische Ekzem (= Neurodermitis, endogenes Ekzem) bildet zusammen mit der Rhinitis allergica und dem allergischem Asthma bronchiale den Formenkreis der Atopien (Abb. 1). Das Wort "Atopie" (von griechisch: a-topos = am falschen Ort), das übersetzt so viel heißt wie "falsch platziert, merkwürdige Erkrankung", wurde erstmals 1923 von den amerikanischen Allergologen Coca und Cook geprägt.

Heute versteht man unter Atopie eine familiär auftretende Neigung zur Entwicklung bestimmter Krankheiten (allergisches Asthma bronchiale, allergische Rhinokonjunktivitis, atopisches Ekzem) auf dem Boden einer Überempfindlichkeit von Haut und Schleimhäuten gegen Umweltstoffe, assoziiert mit vermehrter IgE-Produktion und/oder veränderter unspezifischer Reaktivität (*Ring J. 1988*).

Das atopische Ekzem ist eine chronisch-rezidivierende, nicht kontagiöse Hauterkrankung, die sich bevorzugt im Kindesalter manifestiert. Hauptkriterium stellt der kräftige Juckreiz, sowie die trockene Haut dar. Die Erkrankung ist in ihrem morphologischen Aspekt und Gesamtablauf sehr variabel und verändert sich in ihrem Erscheinungsbild gewöhnlich mit dem Alter des Patienten.

Im Säuglingsalter sind die Prädispositionsstellen der oft akut nässenden, verkrusteten Herde die konvexen Gesichts- und Körperbereiche, d.h. Stirn, Kinn, Wangen und Rumpf. Die Ekzeme an Rumpf und Extremitäten sind oft nummulär (münzartig umschrieben).

Im Kindesalter verlagert sich die Verteilung der Ekzeme auf die konkaven Körperregionen mit Betonung der Körperfalten bzw. der Extremitätenbeugen. Die Handrücken sind oft ebenfalls befallen. Das Ekzem tritt chronisch bis chronisch rezidivierend auf.

Im Erwachsenenalter finden sich eher chronisch-lichenifizierte Ekzeme mit akuten Exazerbationen. Nummuläre oder prurigoartige Formen mit juckenden, indurierten Knötchen können dominieren (*Henz B.M. et al., 1999*).

Die Krankheitsschübe können sich zu jeder Lebenszeit verschlimmern und stehen oft in deutlicher Abhängigkeit von Provokationsfaktoren wie orale und kutane Allergenexposition (Nahrungsmittel, Pollen, Milben, Haustierkontakt), Jahreszeit (Herbst-Winter-Gipfel), kratzende Kleidungsstücke aus Wolle- und Synthetikstoffen sowie Superinfektionen (*Morren MA. et al., 1994*).

Die Ekzemschübe werden in der Regel mit den Jahren milder und ca. 75 % der Betroffenen haben mit Abschluss der Pubertät keine oder nur noch geringe Hauterscheinungen. Die Bereitschaft, auf Hautbelastung ekzematös zu reagieren, bleibt jedoch lebenslang erhalten.

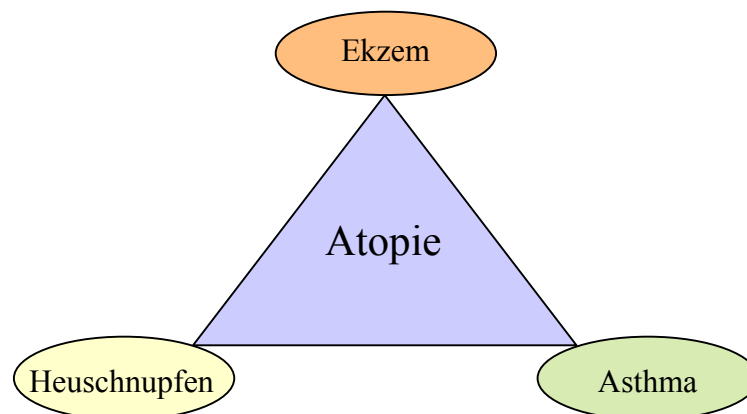


Abb. 1: Die Trias atopischer Erkrankungen

1.3. Epidemiologie

Die Prävalenz atopischer Erkrankungen wird in der Bevölkerung Deutschlands zwischen 5 und 20 % geschätzt, wobei die Rhinitis allergica und das atopische Ekzem wesentlich häufiger zu finden sind als das allergische Bronchialasthma (*Braun-Falco O. et al., 1996*).

Eine genaue Häufigkeitsangabe des atopischen Ekzems ist schwierig, da die Prävalenz in den verschiedenen Altersstufen variiert. Auch gibt es keine Größe, die das atopische Ekzem eindeutig diagnostiziert. So variieren Häufigkeitsangaben von fragebogengestützten Analysen und Studien mit dermatologisch untersuchten Kollektiven. Schätzungen zufolge aber leiden 12 % der Vorschulkinder und 3 % der Erwachsenen an der atopischen Dermatitis (*Ring J. et al., 2000*).

Alter:

Das atopische Ekzem tritt bei ca. 70 % der Patienten bereits im ersten Lebensjahr in Erscheinung. Eine Erstmanifestation nach der Pubertät ist selten (*Jung E, 1995, Braun-Falco O. et al., 1996*).

Geschlecht:

Vom atopischem Ekzem im Kindesalter sind neueren Untersuchungen zufolge Mädchen offensichtlich geringfügig häufiger betroffen als Jungen. Auch in einer Studie von Ring J. et al. waren Mädchen 1,3 mal häufiger betroffen als Jungen. Dieser Unterschied war signifikant (*Schäfer T, 1998*).

Sozialstatus und Nationalität:

Der Einfluss des Sozialstatus auf die Entwicklung von atopischen Erkrankungen wird kontrovers diskutiert. Auch wenn nicht alle Studien einen Zusammenhang aufzeigen können, gibt es doch vermehrt Hinweise, dass Kinder aus besser situierten Familien häufiger am atopischen Ekzem leiden (*Williams HC, et al., 1994*).

Bei einer Querschnittstudie im Rahmen einer Einschulungsuntersuchung an 4.219 Kindern in Hannover wurde der Einfluss des sozioökonomischen Status auf die Erkrankungshäufigkeit des atopischen Ekzems untersucht. Es zeigten sich deutliche Unterschiede innerhalb der sozialen Gruppen. Kinder von Familien mit niedrigem sozioökonomischen Status waren mit 6,5 % wesentlich seltener vom atopischem Ekzem betroffen als Kinder von gut situierten Eltern (18,1 %). Die Erkrankungshäufigkeit unterschied sich auch zwischen deutschen und ausländischen Kindern. Während bei den Kindern deutscher Nationalität die Prävalenz bei 12,4 % lag, waren ausländische Kinder nur zu 2,1 % vom atopischem Ekzem betroffen (*Buser K. et al., 1998*).

Auch bei einer weiteren Studie aus Deutschland an 1.314 Kindern im Alter zwischen 3 und 6 Jahren wurde ein gehäuftes Auftreten des Ekzems bei höheren sozialen Klassen nachgewiesen (*Bergmann RL. et al., 2000*).

Durch welche Lebensstilfaktoren dieser Zusammenhang bedingt ist, ist noch nicht genau geklärt. Denkbar ist auch ein größeres "Allergie-Bewusstsein" bei den Eltern in höheren sozioökonomischen Klassen verbunden mit häufigeren Arztbesuchen wegen geringer Symptome wie trockener Haut oder Juckreiz. In fragebogengestützten Untersuchungen wären dann die Angaben hinsichtlich der Krankheitssymptome des atopischen Ekzems bei diesen Eltern erhöht und das Ergebnis dadurch verfälscht.

Eine Studie konnte bereits den Einfluss des Sozialstatus auf die Validität der Antworten bei Fragebogen gestützten Datenerhebungen zum atopischem Ekzem belegen (*Krämer U. et al., 1998[b]*).

1.4. Pathophysiologie

Die Ursachen der atopischen Erkrankungen sind multifaktoriell. Neben der erblichen Disposition, umfasst der Pathomechanismus der atopischen Dermatitis primär Veränderungen des Immunsystems. Neurovegetative Störungen, Defekte im Metabolismus bestimmter Lipide sowie psychosomatische Komponenten werden ebenfalls diskutiert, in dieser Arbeit aber nicht näher ausgeführt.

1.4.1. Genetische Faktoren

Etwa 60 – 70 % der Patienten haben eine positive Familienanamnese für Atopie.

Die familiäre Prädisposition ist der größte bislang bekannte Einzelfaktor in der Ursachenforschung der atopischen Erkrankungen. Zwillingsstudien zeigten bei eineiigen Zwillingen eine Konkordanz von 75 %, bei heterozygoten Zwillingen lag sie bei nur 30 %. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit für Kinder bei einem Elternteil mit Atopie wird auf 25 bis 30 % geschätzt.

Bei der atopischen Dermatitis handelt es sich um eine erbliche Dispositionskrankheit, wobei der Vererbungsmodus noch nicht in allen Einzelheiten bekannt ist. Sicher ist, dass nicht ein einzelnes Gen für die Weitergabe der atopischen Diathese verantwortlich gemacht werden kann. Vielmehr handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen, bei dem verschiedene Gene auf mehreren Chromosomen (u.a. Chromosom 3q21) für das atopische Ekzem prädisponieren (polygener Vererbungsmodus). Vererbt wird nicht eine bestimmte atopische Erkrankung, sondern die Disposition zur atopischen Reaktion verschiedener Systeme.

Der bei Atopikern zu findende erhöhte IgE-Spiegel wird beispielsweise unter anderem über das Interleukin (IL)-4 Gen auf Chromosom 5q weitergegeben, während das Gen für Interferon (IFN)- γ auf Chromosom 12 liegt. Ein Einfluss des HLA-Systems wird nicht angenommen.

Aber nicht nur die immunologischen Besonderheiten bei Atopikern sondern auch die Organmanifestation atopischer Erkrankungen scheinen von genetischen Faktoren beeinflusst zu sein. Sind beide Eltern am atopischen Ekzem erkrankt, liegt die Vererbungswahrscheinlichkeit der atopischen Dermatitis bei ca. 70 %. Leiden die Eltern an unterschiedlichen atopischen Erkrankungen, wie Heuschnupfen und Asthma, beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind an einer atopischen Erkrankung leidet, nur ca. 30 %. (*Braun-Falco O. et al., 1996, Cookson WH.,2001 ; Jung E. et al., 1995, Ring J. et al., 1991[b] ; Schultz Larsen F. et al., 1986*).

1.4.2. Immunologische Faktoren

Die Immunpathogenese des atopischen Ekzems konnte trotz intensiver Forschung noch nicht vollständig geklärt werden.

Zahlreiche immunologische Befunde bei Atopikern lassen sich nachweisen, wobei erhöhten IgE-Werten und einer zellulären Immundefizienz besondere Bedeutung zukommen (*Boehncke W.-H. 2002*).

Erhöhte IgE-Bildung:

Die bei Atopikern weit über die Norm gesteigerte IgE-Bildung zeigt sich im Serum als erhöhtes Gesamt-IgE, sowie als Vermehrung spezifischer IgE-Antikörper gegen apathogene Umweltstoffe. Meist korreliert dabei die Höhe des Gesamt-IgE-Spiegels im Serum mit der Intensität der atopischen Symptomatik der Patienten (*Ring J. et al., 1993*).

Aufgrund der Tatsache, dass sich zwar mit Hilfe von RAST-Untersuchungen (Radio-Allergo-Sorbent-Test) spezifische IgE-Antikörper im Serum finden lassen, dies aber häufig nicht mit einer klinischen Symptomatik oder einem positiven Prick-Test korreliert, wurde die spezifische IgE-vermittelte Sensibilisierung beim atopischen Ekzem in Frage gestellt. Es ist jedoch bekannt, dass inhalative Allergene (z.B. Hausstaubmilben) Ekzemreaktionen triggern können. Dies wird auch durch den Atopie-Patch-Test gezeigt (*Ring J. et al., 1998*).

Die IgE-bindenden Rezeptoren werden von epidermalen Langerhans-Zellen exprimiert, wobei die Zellen atopischer Haut aufgrund einer vermehrten IL-4-Produktion eine erhöhte Antigen-präsentierende Aktivität besitzen. Im Rahmen dieser Entzündungsreaktion werden in den atopischen Läsionen in großer Anzahl Monozyten, Mastzellen und Eosinophile angelockt, welche durch Zytokinausschüttung eine gesteigerte Synthese von Entzündungsmediatoren und eine verstärkte Antikörperproduktion bewirken.

In welche Weise die Sensibilisierung, d.h. die IgE-Produktion gegen Umweltstoffe vor sich geht, ist nicht genau bekannt. Fest steht, dass die Regulation der IgE-Synthese im Organismus einem komplexen Wechselspiel von T- und B-Zell-Effekten unterliegt (*Ring J. et al., 1993*).

Bei Atopikern scheint das Gleichgewicht von T-Helferzellen-Subpopulationen zu Gunsten von Th2-Zellen verschoben zu sein.

Menschliche T-Helferzellen Typ1 (TH1) sind dadurch charakterisiert, dass sie die Fähigkeit besitzen, unter anderem das Zytokin Interferon γ (IFN- γ) zu produzieren. IFN- γ hat viele Funktionen, von denen die Stimulierung antimikrobieller Aktivitäten in Makrophagen besonders wichtig ist. Die TH1-Zellen sind verantwortlich für zytotoxische Immunreaktionen

wie Abwehr von Tumorzellen und Zytolyse von virusinfizierten Zellen. Außerdem dienen sie als Vermittler der Typ IV allergischen Reaktion.

Menschliche T-Helfer-Zellen Typ2 (Th2) produzieren andere Zytokine, insbesondere IL-4 und IL-5. IL-4 induziert die Synthese von IgE-Antikörpern durch B-Zellen, IL-5 verlängert die Lebensdauer von eosinophilen Granulozyten. Somit spielen die Th2-Zellen eine entscheidende Rolle in der Vermittlung allergischer Reaktionen durch IgE-Synthese und Aktivierung von eosinophilen Zellen (*Kaufmann S.H.E. 2000, Renz H, 1999*).

Atopische Erkrankungen sind charakterisiert von einem TH1/TH2 Ungleichgewicht in der Weise, dass Typ2-Zytokine in ungewöhnlich hohen Konzentrationen im Vergleich zu Typ1-Zytokinen gebildet werden.

Da IL-4 und IFN- γ sich in ihrer Ausbildung gegenseitig hemmen, wirkt sich eine Verschiebung dieses sensiblen Gleichgewichtes nachhaltig aus: Es zeigt sich eine ungewöhnlich hohe Produktion von IgE-Antikörpern und anderen Mediatoren, die allergische Symptome verursachen. Des Weiteren zeigt sich eine defekte zelluläre Immunantwort, welche auch durch eine verminderte allergische Typ IV-Reaktivität imponiert (*Strannegard Ö. et al., 2001*).

Zelluläre Immundefizienz:

Defekte der TH1-Subpopulation bei Atopikern erklären möglicherweise auch die abgeschwächte lymphozytäre Antwort mit mikrobiellen Stimuli (u.a. Tuberkulin- und Steptokokkentoxine) bei in vitro durchgeführten Untersuchungen (*Mc Gready S.J. et al., 1975*).

Dieser Sachverhalt wird durch klinische Beobachtungen unterstützt. Es ist bekannt, dass Patienten mit atopischer Dermatitis für verschiedene bakterielle und virale Hautinfektionen sowie gegenüber bestimmten Hautpilzen anfälliger sind. So weisen über 90 % dieser Patienten eine Besiedelung der Haut mit *Staphylococcus aureus* auf, dessen Toxine wiederum die Erkrankung beeinflussen bzw. unterhalten (*Leung D.Y.M. et al., 2001, Henz B.M. et al., 1999*).

Das Konzept der atopischen Dermatitis als einer Th2-vermittelten Dermatose wird dadurch gestützt, dass man in der akuten Entzündungsphase bei Patchtestreaktionen allergenspezifische Th2-Lymphozyten nachweisen konnte. In der chronischen Phase der atopischen Dermatitis wurde aber vermehrt das TH1-Zytokin IFN- γ gefunden. Das histologische und klinische Bild des atopischen Ekzems unterscheidet sich kaum vom allergischen Kontaktekzem, welches wiederum das Modell einer TH1-vermittelten Dermatose

darstellt. Dies zeigt, dass beide Zelltypen, TH1 und TH2, in bestimmten Phasen des Ekzems eine pathophysiologische Rolle spielen (*Henz B.M. et.al., 1999, Boehncke W.-H. 2002*).

Zu welchem Zeitpunkt und durch welche Faktoren das Immunsystem der Atopiker aus dem TH1/TH2-Zytokin-Gleichgewicht gebracht wird, ist noch nicht genau erforscht.

Bekannt ist aber, dass im Immunsystem aller Neugeborenen, unabhängig von der genetischen Atopiedisposition, die Th2-Typ Zytokine dominieren, und dass sich während der ersten Lebensjahre ein Gleichgewicht zu Gunsten der TH1-Typ Zytokine einstellt. Bei Atopikern könnte dieser Reifungsprozess verlangsamt oder gestört ablaufen (*Prescott SL. et al., 1999*).

1.5. Die Hygiene-Hypothese

Ungeachtet der starken genetischen Komponente der atopischen Erkrankungen wird versucht die Zunahme von Atopie durch eine Abnahme von Infektionskrankheiten zu erklären.

Aufgrund der Beobachtung, dass Kinder mit größerer Geschwisteranzahl ein geringeres Atopie-Risiko aufweisen, stellte Strachan 1989 eine Theorie vor, wonach frühkindliche Infektionskrankheiten einen protektiven Effekt auf atopische Sensationen haben, da die Wahrscheinlichkeit sich an gewöhnlichen Infektionskrankheiten anzustecken, mit der Anzahl an älteren Geschwistern zunimmt (*Strachan DP, 1989*).

Diese als „Hygiene-Hypothese“ bezeichnete Theorie ist sehr interessant. Sie könnte das Ungleichgewicht der Subpopulationen der T-Helferzellen zu Gunsten der Th2-Zellen bei Atopikern erklären. Die normale Antwort des Immunsystems auf Infektionskrankheiten im Kindesalter hat eine Aktivierung der TH1-Typ Zytokine (IFN- γ) zur Folge. Das Ausbleiben dieser Infektionskrankheiten durch bessere hygienische Bedingungen und moderne Impfprogramme der westlichen Industrienationen könnte zu einer Dominanz der Th2-typ Zytokine führen, welche die IgE-Synthese und die Ausbildung atopischer Erkrankungen fördern (*Serafini U. 1997*).

1.5.1. Überblick über epidemiologische Studien

Die Ergebnisse der Studien hinsichtlich der Hygiene-Hypothese sind nicht einheitlich.

Einen Überblick der epidemiologischen Studien, die einen Zusammenhang zwischen Atopie und Infektionskrankheiten untersuchen, gibt die Tab. 1.

Da es hinsichtlich der Masern- Tuberkulose- und Keuchhustenerkrankung bzw. -impfung viele Untersuchungen gibt, werden diese in gesonderten Kapiteln vorgestellt (siehe 1.6.3.1, 1.6.4.1 und 1.6.6.1).

Tab. 1: Überblick epidemiologischer Studien, die einen Zusammenhang von Infektionskrankheiten und Atopie untersuchen

Jahr	Autoren	n	Alter In Jahren	Untersuchte Infektionskrankheiten	Zusammenhang mit Atopie
2002	McKeever T. et al (England) [a]	29.238	0-11	Gastrointestinale-, respiratorische Infektionen, Konjunktivitis, Otitis media, Candidainfektionen Bakterielle Infek. (Impetigo, Tbc, Harntraktinfek.) Virale Infek. (MMR, Hepatitis, Windpocken, Herpes, Mononucleose)	} nein
2002	Bager P. et al (Dänemark)[b]	889	17-44	Masern, Röteln Mumps, Windpocken	nein/ja (Atopie ↑) nein
2002	Kilpi T. et al (Finnland) [c]	329	0-2	Infektionen des Respirationstrakts (= virale Infek.), Otitis media	ja (atopisches Ekzem ↓)
2001	Illi S. et al (Deutschland) [d]	1.314	0-7	Infek. des tiefen Respirationstrakts Virale Infek. Bakterielle Infek. Pilzinfektionen Gastrointestinale Infek. Unklarer Fieber	ja (Asthma ↑) ja (Asthma ↓) nein nein nein
2000	Matricardi P. et al (Italien) [e]	480	17-24	Toxoplasma gondii-, Helicobacter pylori-Infektionen, MMR, Windpocken, Infektionen mit Zytomegalie- und Herpesvirus	ja (Atopie ↓) nein nein nein
1999	Pekkanen J. et al (Finnland) [f]	8.387	13-14	Infektionen des Respirationstrakts	nein
1998	Bodner C. et al (England) [g]	2.111	10-14	Masern, Windpocken, Mumps Röteln, Keuchhusten	nein ja (Atopie ↑)
1998	Farooqi I.S. et al (England) [h]	1.934	12-21	Masern, Keuchhusten, Mumps, Windpocken, Otitis media, Tonsillitis, Infek. des oberen u. des unteren Respirationstrakts, Infektionen des Harntrakts Andere Infek. (meist Hautinfek.)	} nein
1997	Matricardi P. et al (Italien) [i]	1.659	17-24	Hepatitis A	ja (Atopie ↓)
1997	Forastiere F. et al (Italien) [j]	2.226	7-11	Infektionen des Respirationstrakts	nein

[a]: In dieser Studie wurden bakterielle und virale Infektionskrankheiten jeweils zu Gruppen zusammengefasst. Es zeigte sich ein starker Einfluss der Häufigkeit von Arztbesuchen im ersten Lebensjahr auf das Ergebnis. Nach Adjustierung dieses Einflussfaktors ließ sich kein Zusammenhang zwischen Infektionskrankheiten und dem Auftreten von atopischem Ekzem aufzeigen (*McKeever T. et al., 2002*).

[b]: Diese Studie wurde an Schwangeren durchgeführt. Beachtungswürdig ist hier das Erkrankungsalter. Nur wenn die Masernerkrankung im 1. Lebensjahr lag, stieg das Atopie-Risiko im Vergleich zu denen, die keine Masernerkrankung in den ersten 7 Jahren durchgemacht haben (OR=3,4), (siehe auch Punkt 1.6.6.1.). Auch bei Röteln im 1. Lebensjahr konnte ein geringfügig erhöhtes Atopie-Risiko gezeigt werden (OR=1,80), (*Bager P. et al., 2002*).

[c]: Bei dieser prospektiven Studie wurde gezeigt, dass das Risiko, eine atopische Dermatitis zu entwickeln, um 49 % reduziert war, falls die erste Virusinfektion des Respirationstrakts vor dem 6. Lebensmonat lag. Auch bei Infektionen nach dem 6. Lebensmonat war das individuelle Erkrankungsrisiko ähnlich verringert. Jedoch war das Restrisiko aufgrund der Tatsache, dass in den meisten Fällen das atopische Ekzem zu diesem Zeitpunkt bereits manifest war, selbst reduziert (*Kilpi T. et al., 2002*).

[d]: Diese prospektive Studie beobachtete Kinder von der Geburt bis zum 7. Lebensjahr hinsichtlich Infektionskrankheiten und dem Auftreten von Asthma. Wiederholte Infektionen des tiefen Respirationstrakts waren assoziiert mit Entwicklung von Asthma, pfeifenden Atemgeräuschen und bronchialer Hyperreaktivität. Im Gegensatz dazu waren frühe Episoden anderer Virusinfektionen, vor allem Rhinitis und Herpesinfektionen, mit einem geringeren Asthmarisiko verbunden (*Illi S. et al. 2001*).

[e]: Diese Studie ist eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie mit Daten aus der Studie von 1997 [d]. Es zeigte sich eine geringere Atopieprävalenz nach fäkal-oral-übertragbaren Infektionskrankheiten (Toxoplasma-gondii-, Helicobacter-pylorii-Infektionen), nicht jedoch bei Virusinfektionen mit einem anderen Übertragungsmodus (*Matricardi P. et al., 2000*).

[f]: In dieser Studie wurde die Anzahl an Geschwistern bzw. der Besuch einer Kindertagesstätte als Risikofaktor für atopische Erkrankungen ausgeschlossen. Ferner berichteten Eltern von Kindern mit Asthma und Heuschnupfen von einer überdurchschnittlichen Häufung respiratorischer Infektionen bei ihren Kindern, während bei Eltern von Kindern mit atopischem Ekzem dies nicht der Fall war. (*Pekkanen J. et al., 1999*).

[g]: Bei dieser Studie wurde jeweils unterschieden, ob die Erkrankung vor oder nach dem 3. Lebensjahr lag. Nach Korrektur der Ergebnisse hinsichtlich Geschlecht, Alter, Sozialstatus und Anzahl an Geschwistern, konnte für Rötelerkrankung vor dem 3. Lebensjahr und Keuchhustenerkrankung nach dem 3. Lebensjahr ein erhöhtes Atopie-Risiko aufgezeigt werden. Es zeichnete sich außerdem eine Tendenz in Richtung erhöhtes Risiko atopischer Erkrankungen mit steigender Anzahl an Infektionskrankheiten ab (*Bodner C. et al., 1998*).

[h]: Bei dieser retrospektiven Studie konnte kein Zusammenhang zwischen Infektionskrankheiten und dem Auftreten von Asthma, Heuschnupfen oder dem Auftreten von atopischem Ekzem aufgezeigt werden. Eine stark positive Assoziation zu diesen Erkrankungen fand sich mit der frühkindlichen Einnahme oraler Antibiotika, mit mütterlichem Rauchen und mit der Pertussisimpfung, (siehe auch Punkt 1.6.4.1), (*Farooqi I.S. et al., 1998*).

[i]: Diese Studie wurde an italienischen Wehrpflichtigen durchgeführt. Nach Adjustierung der Ergebnisse auf Sozialstatus, Anzahl älterer Geschwister und Wohnort, zeigte sich eine deutlich negative Korrelation hinsichtlich Hepatitis A Serumpositiven und Atopie, ungeachtet der Geschwisteranzahl. Unter den Serumnegativen nahm die Atopie-Häufigkeit mit sinkender Anzahl an älteren Geschwistern zu (*Matricardi P. et al., 1997*).

[j]: In der Studie an italienischen Schulkindern zeigte sich ein geringfügig erniedrigtes Risiko für Atopie bei durchgemachten Bronchitiden vor dem 2. Lebensjahr, wohingegen dies nicht für Pertussis und Pneumonien gilt. Zusammenfassend konnte der aufgezeigte starke Zusammenhang von hohem Sozialstatus und erhöhtem Atopie-Risiko, sowie großer Anzahl an Geschwistern und erniedrigtem Atopie-Risiko nicht durch Infektionen des Respirationstraktes erklärt werden (*Forastiere F. et al., 1997*).

1.6. Impfungen

1.6.1. Definitionen

Unter Schutzimpfungen verstehen wir die *Erzeugung von Immunität* zur Vorbeugung gegen Infektionskrankheiten. Neben hygienischen Vorkehrungen sind Schutzimpfungen die wichtigste Maßnahme zur Prophylaxe von Infektionskrankheiten.

In der heutigen Zeit stehen zwei Impfungsarten zur Verfügung: die aktive und die passive Impfung.

Durch die aktive Immunisierung soll das Immunsystem gezielt zur Bildung von Antikörpern angeregt werden. Man unterscheidet zwischen Lebendimpfstoffen und Totimpfstoffen. Lebendimpfstoffe sind vermehrungsfähige, jedoch abgeschwächte (attenuierte) Erreger, Totimpfstoffe sind abgetötete Erreger, Erregerfragmente oder Toxoide.

Bei der passiven Immunisierung werden direkt spezifische Antikörper injiziert.

1.6.2. Geschichte der Impfungen

Schon im Altertum war indischen und chinesischen Ärzten bekannt, dass das Überstehen bestimmter Infektionskrankheiten vor Wiedererkrankung mit der gleichen Krankheit schützt. Die Einbringung von krankheitsauslösenden Keimen in einen Organismus erfolgte schon etwa 1500 v. Chr. Damals wurde der Bläscheninhalt der Pocken mit Hilfe einer Nadel auf Gesunde übertragen. Dieses Verfahren, auch Variolation genannt (variola = lateinisch für Pocken), brachte 1718 die englische Schriftstellerin Lady Wortley-Montagu nach Europa.

Die Variolation wurde jedoch gegen Ende des 18. Jahrhunderts von einer anderen Impfmethode abgelöst. Der englische Arzt Edward Jenner (1749-1823) gilt als Vater der heutigen Schutzimpfung. Er bewies, dass die Infektion mit den – für die Menschen ungefährlichen – Kuhpocken vor Infektion mit Menschenpocken schützt. So entstand der Begriff Vakzination (vacca = Kuh), der heute für alle aktiven Impfungen steht.

Die genauen medizinischen Hintergründe der Vakzination waren zu jener Zeit noch nicht bekannt. Erst ungefähr 70 Jahre später konnten Emil von Behring, Paul Ehrlich und Shibasaburo Kitasato das Prinzip der Impfungen gegen Tetanus und Diphtherie klären.

1.6.3. Tuberkulose-Impfung

Die Tuberkulose (Tbc) ist eine chronische, in Schüben verlaufende Infektionskrankheit, die überwiegend durch das Mycobakterium tuberculosis hervorgerufen wird. Nach der Infektion, für die bevorzugt Kleinkinder und Abwehrgeschwächte empfänglich sind, können in allen Organen vielgestaltige Krankheitsbilder entstehen. Die Mehrzahl der Primärtuberkulosen betrifft die Lunge.

Der Tuberkuloseimpfstoff, ein attenuierter Stamm aus Mycobacterium bovis, wurde erstmals 1921 von A. Calmette und C. Guerin hergestellt und nach ihnen Bacille-Calmette- Guerin, abgekürzt BCG, genannt.

Der Impfstoff muss streng intrakutan injiziert werden. Zur Immunisierung wird eine Dosis benötigt. Bei Impfungen, die älter als 6 Wochen sind, ist ein vorheriger Tuberkulintest nach Mendel-Mantoux durchzuführen, da nur Tuberkulin-Negative geimpft werden dürfen.

Die BCG-Impfung gehört seit 1988 nicht mehr zu den von der STIKO öffentlich empfohlenen Impfungen. Die Gründe dafür sind in der sinkenden Inzidenz der Tuberkulose, besonders bei Kindern und Kleinkindern, zu sehen. Im Falle einer Erkrankung bietet der Tuberkulin-Hauttest wichtige diagnostische Möglichkeiten, welche bei vorheriger Impfung nicht gegeben wären. Darüber hinaus ist die Tuberkulose bei Einsatz moderner Chemotherapeutika gut behandelbar. Nur bei hohem Infektionsrisiko kann eine BCG-Impfung weiterhin angezeigt sein.

1.6.3.1. Tuberkulose-Impfung und Atopie

Der BCG-Impfstoff kann – wie in Tierversuchen gezeigt – die Immunantwort des Organismus beeinflussen und so die Pathogenese bestimmter Erkrankungen verändern. Studien mit zu Diabetes neigenden Mäusen zeigten, dass durch eine einzige, im frühen Lebensalter gegebene BCG-Impfung die Entwicklung eines Typ 1 Diabetes verhindert werden kann. Auch bei einer Untersuchung mit Kindern, bei denen ein Typ 1 Diabetes erstmalig diagnostiziert wurde, konnte durch eine einzelne intrakutane Dosis von BCG-Impfstoff eine klinische Langzeitremission erreicht werden (*Harada M. et al., 1990, Shehadeh N. et al., 1994*). Die BCG-Impfung verursachte in Tierversuchen mit Mäusen eine TH1 Immunantwort mit stark erhöhtem IFN- γ (*Herz U. et al., 1998*). Auch an menschlichen T-Zellen zeigte sich auf BCG-Impfung eine CD 4 Antwort mit TH1 typischem Zytokinmuster (*Ravn P. et al., 1997*). Durch das Überwiegen der TH1 Zellen könnten allergische Reaktionen verhindert werden.

In zahlreichen Studien wurde untersucht, ob sich durch die BCG-Impfung ein protektiver Effekt auf Entstehung atopischer Erkrankungen nachweisen lässt. Die Ergebnisse divergieren. Shirakawa et al. beobachtete 1995 an japanischen Kindern im Alter zwischen 12 und 13 Jahren eine indirekte Proportionalität von positivem Tuberkulin-Hauttest und atopischen Erkrankungen. Kinder mit positivem Tuberkulintest hatten auch signifikant niedrigere Werte der Th2 Cytokine (IL 4, IL 10, IL 13) und höheres TH1 Cytokin IFN- γ . Ebenso war sowohl das Gesamt-IgE als auch das allergenspezifische IgE bei diesen Kindern niedriger (*Shirakawa T. et al., 1997*).

In West-Afrika wurden je 400 BCG geimpfte und nicht geimpfte Kinder zwischen 3 und 14 Jahren auf atopische Erkrankungen mit Hilfe von Hautpricktest untersucht. Dabei zeigte sich, dass BCG geimpfte Kinder deutlich weniger zur Atopie neigen als nicht geimpfte Kinder. Auch schien der Schutzeffekt um so ausgeprägter, je früher die Impfung erfolgte (*Aaby P. et al., 2000*).

Eine andere Studie aus Japan konnte den protektiven Effekt der BCG-Impfung auf Atopie-Entstehung nur bei 0- bis 3-jährigen Kindern und nicht bei älteren Schulkindern feststellen. Dies könnte bedeuten, dass die möglicherweise günstige Auswirkung der Impfung nicht viele Jahre anhält (*Yoneyama H. et al., 2000*).

Eine geringere Prävalenz von Asthma und anderen allergischen Erkrankungen konnte in einer finnischen retrospektiven Studie an erwachsenen Frauen nachgewiesen werden, welche vor dem 17. Lebensjahr an Tuberkulose erkrankt waren (*von Hertzen L. et al., 1999*).

Andere Studien wiederum konnten keinen Zusammenhang zwischen der BCG Impfung oder der Tuberkuloseerkrankung und Atopie feststellen.

In einer schwedischen Studie von 1995/96 wurde bei 574 Kindern ein möglicher günstiger Einfluss der BCG Impfung auf die Entwicklung einer Atopie untersucht. Um die Effektivität der Studie zu erhöhen, hatten alle teilnehmenden Kinder eine positive Familienanamnese auf Allergie. Die Kinder der einen Kontrollgruppe waren nicht BCG geimpft, in der anderen Gruppe war die BCG-Impfung vor dem 6. Lebensmonat erfolgt. Eine präventive Wirkung auf Atopieentstehung der BCG Impfung konnte nicht nachgewiesen werden (*Alm JS. et al., 1997*).

Auch bei einer weiteren Studie aus Schweden, an der 6.000 Kinder teilnahmen, war bei geimpften Kindern die Prävalenz von Allergien nicht geringer als bei ungeimpften Kinder. Hier zeigte sich sogar die Tendenz, dass eine deutlich positive Reaktion ($\geq 10\text{mm}$) beim Hauttest auf atypische Mycobakterien seltener bei allergischen als bei nicht allergischen Kindern vorzufinden war (*Strannegard IL. et al., 1998*). Dies könnte bedeuten, dass nicht das

Mycobakterium das Atopie-Risiko herabsetzt, sondern, dass Atopiker eine schlechtere Fähigkeit haben, auf das Mycobakterium mit einer TH1 Immunantwort zu reagieren.

Yilmaz et al. zeigte, dass die Größe der Induration des positiven Tuberkulin-Hauttests bei BCG geimpften atopischen und nicht atopischen Kindern nur unwesentlich von einander abwich. Es konnte somit kein Zusammenhang zwischen Tuberkulinreaktion und atopischen Symptomen bei BCG geimpften Kindern festgestellt werden (*Yilmaz M. et al., 2000*).

Auch eine Studie an 1200 Erwachsenen zwischen 20 und 44 Jahren aus Norwegen zeigte, dass ein positiver Tuberkulin-Hauttest nicht mit erhöhten Atopie-Indikatoren wie einem erhöhten Gesamt-IgE und allergenspezifischen IgE zusammenhängt (*Omenaas E. et al., 2000*).

Bei einer prospektiven Studie aus Deutschland mit 774 Kindern konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der BCG Impfung und abnehmendem Atopie-Risiko gefunden werden. Es zeigte sich auch, dass die Hautreaktion des Tuberkulintests bei Atopikern nicht beeinträchtigt war (*Grüber C. et al., 2001*).

An einer Studie aus Hongkong nahmen 2.599 Schulkinder teil, welche alle 1 bis 2 Tage nach der Geburt die BCG-Impfung erhalten hatten. Es wurde kein Zusammenhang zwischen positivem Tuberkulintest und dem Auftreten von atopischen Erkrankungen offensichtlich. Auch zeigte sich bei der Hautreaktion des Tuberkulintests zwischen atopischen und nicht atopischen Kindern kein signifikanter Unterschied (*Wonk G.W.K. et al., 2001*).

Von Mutius untersuchte mit Hilfe von Daten der ISAAC Studie ebenfalls die Hypothese, dass der Kontakt mit Mycobakterium tuberculosis das Risiko, Asthma und Atopie zu entwickeln, verringern könnte. 235.477 Kinder aus 23 Ländern, aus denen verlässliche Daten über die Tuberkulose Erkrankungshäufigkeit von der WHO zu beziehen waren, nahmen an dieser Studie teil. Es zeigte sich eine signifikant negative Korrelation zwischen der Erkrankungshäufigkeit an Tuberkulose und der Lebenszeitprävalenz für Asthma, nicht aber für atopisches Ekzem und Rhinokonjunktivitis (*von Mutius E. 2000*).

1.6.4. DPT-/DT-Impfung

Der DT- bzw. DPT-Impfstoff ist ein Kombinationsimpfstoff und schützt den Menschen vor Diphtherie (D), Tetanus (T), und bei der DPT-Impfung auch vor Keuchhusten (P-Pertussis).

Diphtherie ist eine durch Corynebakterium diphtheriae übertragene Infektionskrankheit mit pseudomembranösen Belägen auf Tonsillen, Pharynx-, Larynx- und Nasenschleimhaut. Die Krankheitszeichen werden durch Bakterientoxine hervorgerufen und führen häufig zu neuro-, kardio- und nephrologischen Komplikationen.

Tetanus (Wundstarrkrampf) wird durch das Exotoxin des anaeroben Bakteriums Clostridium tetani hervorgerufen, welcher über Haut- und Schleimhautverletzungen in den Organismus eindringen kann. Durch die Toxinwirkung kommt es zu schmerzhaften tonischen Krämpfen der quergestreiften Muskulatur, die der Erkrankung auch den Namen „Wundstarrkrampf“ geben.

Pertussis (Keuchhusten) wird durch Tröpfcheninfektion mit Bordetella pertussis, einem gramnegativen Stäbchenbakterium, verursacht. Der Keim weist keine invasiven Fähigkeiten auf, die Kolonisierung und Keimvermehrung findet ausschließlich an den Zilien des respiratorischen Epithels statt. Dort können durch die Toxinwirkung des Erregers epitheliale und subepitheliale Nekrosen der Mukosa des tiefen Respirationstraktes hervorgerufen werden. Die Stadien catarrhale, convulsivum und decrementi charakterisieren das klinische Bild des Keuchhustens.

Bis Juli 1991 wurde von der STIKO nur die Diphtherie-Tetanus-Impfung (DT) für alle Säuglinge ab dem 3. Lebensmonat empfohlen. Die Pertussis-Impfung sollte Säuglingen in Gemeinschaftseinrichtungen oder ungünstigen sozialen Verhältnissen, sowie Kindern, bei denen eine Keuchhustenerkrankung eine besondere Gefährdung darstellen würde, vorbehalten sein.

Seit Juli 1991 wird jedoch die Pertussisimpfung zusammen mit der Diphtherie- und Tetanusimpfung als DPT-Impfung allen Säuglingen und Kleinkindern ab dem dritten Monat drei Mal im Abstand von je 4 Wochen empfohlen. Zum Abschluss der Grundimmunisierung erfolgt eine vierte DPT-Impfung im 2. Lebensjahr.

Bis 1994 wurde mit dem Ganzkeimimpfstoff (Pw), welcher inaktivierte Bordetella pertussis Bakterien enthält, geimpft. Fehlende oder unvollständige Pertussisimmunisierung im Kleinkindesalter sollte mit monovalentem Pertussisimpfstoff mit dem gleichen Immunisierungsschema vervollständigt werden.

1994 wurde ein neuer azellulärer Impfstoff (Pa) mit besserer Verträglichkeit eingeführt.

1.6.4.1. Pertussis-Toxin und Atopie

Pertussistoxin verstärkt die IgE-Bildung und wird deshalb bei Tierversuchen häufig als Hilfsstoff herangezogen, um die Immunantwort auf bestimmte Antigene zu verstärken (*Lindsay. et al., 1994*).

Nach Stimulierung mit Pertussis-Antigenen konnten *in vitro* unterschiedliche Immunantworten auf Ganzkeim-Pertussisimpfstoff (Pw) bzw. azellulären Pertussisimpfstoff (Pa) gezeigt werden. Mit Pw geimpfte Kinder bildeten Pertussis spezifische T-Zellen, welche IFN- γ produzieren. Interleukin 5 (IL 5) wird nicht gebildet. Im Gegensatz dazu bilden die T-Zellen der mit Pa-geimpften Kinder sowohl IFN- γ als auch IL5 bzw. nur IL5. Diese Beobachtung legt den Verdacht nahe, dass Pw eine Immunantwort vom TH1-Typ hervorruft, während Pa eine gemischte T-Zellantwort mit Bildung von sowohl TH1- wie auch Th2-Cytokinen bewirkt (*Ryan M. et al., 1998*).

Auch wurden zirkulierende IgE-Antikörper auf Pertussistoxin nach Pertussisimpfung besonders bei Erstimmunisierung von atopischen Kindern gefunden (*Schuster A. et al. 1993; Nilsson L. et al., 1998 [a]*).

Diese Beobachtungen geben Anlass zu der Vermutung, dass Impfungen, welche Pertussistoxin enthalten, die IgE Produktion und andere Immunantworten auf verschiedenste Antigene verstärken, und so durch ihre Th2-Induktion zu einer atopischen Diathese des Organismus beitragen (*Ryan EJ. et al., 2000*).

Der Verdacht verstärkt sich durch eine Studie an 448 Probanden, die belegt, dass die Wahrscheinlichkeit, an Asthma zu erkranken, durch die Pertussisimpfung von 2 % auf 11 % steigt. Für das atopische Ekzem jedoch konnte keine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit durch die Pertussisimpfung gefunden werden (*Odent MR. et al., 1994*).

Zahlreiche weitere Studien untersuchten nun, ob die Pertussisimpfung mit der daraus resultierenden Immunantwort in einem Zusammenhang mit der Zunahme von allergischen Krankheiten steht.

Im Rahmen einer prospektiven Studie über die Effektivität von verschiedenen Pertussisimpfungen wurde in Schweden die Auswirkung der Impfung, aber auch der Keuchhustenerkrankung auf Atopie und Sensibilisierung während der ersten 2^{1/2} Lebensjahre an 669 Kindern untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Sensibilisierung und Manifestation von atopischen Erkrankungen in den verschiedenen Gruppen der zu vergleichenden Pertussisimpfstoffe, aber auch in der Placebogruppe ähnlich hoch war (*Nilsson L. et al., 1998 [b]*).

Dies bestätigte auch eine weitere prospektive Studie an 9.444 Kindern, welche keinen Zusammenhang zwischen Pertussisimpfung und späterem Auftreten von asthmatischen Symptomen aufzeigen konnte (*Henderson J. et al., 1999*).

Krämer U. et al. verglich bei 7.923 Kindern die Sensibilisierungs- und Allergiehäufigkeit bei DPT, DT und nicht DPT oder DT-geimpften Kindern in Westdeutschland. Auch hier konnte nach Berücksichtigung des Einflussfaktors Sozialstatus und Nationalität keine Assoziation zu erhöhter Allergieprävalenz bei 6-jährigen Schulkindern gefunden werden (*Krämer U. et al. 2000*).

Dagegen zeigte eine retrospektive Untersuchung von 1.934 Patientendaten eine deutlich höhere Lebenszeitprävalenz atopischer Erkrankungen bei Personen, welche mit drei, fünf und neun Monaten gegen Pertussis mit Pw geimpft wurden (*Farooqi IS. et al., 1998*).

In einer prospektiven Studie aus Irland wurde der Effekt von Pertussis-Auffrischimpfung und das Fortbestehen der T-Zellantwort an 4- bis 6-jährigen Kindern zwischen 1996 und 1999 untersucht. Dabei ergab sich zwar, dass der Pertussisimpfstoff eine Th2-Immunantwort mit signifikant erhöhtem Pertussistoxin-spezifischen IgE sowohl in atopischen als auch in nicht atopischen Kindern hervorruft, es zeigte sich aber, dass zirkulierende IgEs auf Allergene wie Birke, Eiweiß oder Katze nicht erhöht waren. Es kam auch zu keiner Verstärkung der Reaktivität im Haut-Prick-Test oder zu Verschlechterung von atopischen Symptomen (*Ryan EJ. et al., 2000*).

Auch die Daten der ISAAC-Studie wurden hinsichtlich DPT-Impfung auf einen Zusammenhang mit Atopie untersucht. Dabei zeigte sich sogar eine negative Assoziation zwischen der DPT-Impfung und Symptomen, welche für eine atopische Erkrankung sprechen (*Anderson HR. et al., 2001*).

Obwohl umfangreiche Studien einen Zusammenhang von Pertussisimpfung und Atopie untersuchen, findet sich wenig Datenmaterial über den Effekt der Keuchhustenerkrankung bei Kindern auf die Entstehung von Allergien.

Eine kleine prospektive Studie zeigte, dass eine Keuchhustenerkrankung im Kleinkindalter nicht als Risikofaktor für spätere Erkrankung an Asthma zu sehen ist (*Sundqwist M. et al., 1998*).

Eine Querschnittstudie, welche zwischen 1989 und 1992 erhoben wurde, zeigte, dass die Keuchhustenerkrankung in Westdeutschland viel häufiger vertreten war als in den neuen Bundesländern. Dies ist auf die ausgesetzte Impfempfehlung des Westens zur damaligen Zeit zurückzuführen. Die Sensibilisierungsrate im Haut-Prick-Test zeigte sich bei den westdeutschen Kindern nach Keuchhustenerkrankung jedoch nur gering erhöht. Für die

allergische Rhinitis konnte kein Einfluss der Keuchhustenerkrankung nachgewiesen werden. Das Ergebnis der Regressionsanalyse zeigte weiter, dass die Auswirkung des Keuchhustens unabhängig von einer positiven Familienanamnese auf atopische Erkrankungen ist. (*Wjst M. et al., 1994*).

Dies steht im Widerspruch zu einer Studie von 1993. Hier hatten Kinder vor allem dann ein erhöhtes Risiko nach einer Keuchhustenerkrankung neue allergische Sensibilisierung bzw. erhöhte IgE-Werte zu zeigen, wenn sie familiär belastet waren. Allerdings war bei dieser Studie das Untersuchungskollektiv sehr klein (n=25) und die Kinder waren wesentlich jünger (*Schuster A. 1993*).

Auch Bodner et al. konnte ein erhöhtes Risiko für atopische Dermatitis bei Keuchhustenerkrankung aufzeigen, falls die Erkrankung nach dem 3. Lebensjahr lag (*Bodner C. et al., 1998*).

1.6.5. Polio-Impfung

Die Poliomyelitis (Kinderlähmung) ist eine akute Infektionskrankheit, bei der es durch Schädigung des ZNS zu schlaffen Lähmungen kommen kann. Der Erreger gehört zur Gruppe der Enteroviren.

Zur Prophylaxe gegen Poliomyelitis stehen zwei unterschiedliche Impfstoffe zur Verfügung: die von Sabin 1961 entwickelte oral zu verabreichende Poliovakzine (OPV), welche vermehrungsfähige, avirulente Polioviren der 3 Typen enthält, sowie der von Salk 1955 entwickelte Totimpfstoff aus inaktivierten (nicht vermehrungsfähigen) Polioviren (IPV).

Von 1962 an war die Schluckimpfung (OPV) die von der STIKO öffentlich empfohlene Impfung, wurde aber in Deutschland Anfang 1998 von der IPV abgelöst, da die Gefahr der Impfpolio (vakzineassoziierten paralytischen Poliomyelitis VAPP) bestand.

Die Grundimmunisierung im Säuglings- und Kleinkindalter wird jetzt zusammen mit einem IPV-haltigen Kombinationsimpfstoff (z.B. DTaPHib-IPV) empfohlen.

Für die Grundimmunisierung im Säuglingsalter durch OPV wurden vor 1998 zwei Dosen im Abstand von mindestens sechs Wochen verabreicht. Üblicherweise wurde diese Impfung mit der ersten und dritten DPT-Impfung, sowie eine dritte Dosis im zweiten Lebensjahr zusammen mit der vierten DPT-Impfung gegeben.

1.6.6. Masern- Mumps- Rötelnimpfung

Masern ist eine weltweit verbreitete, akute und hochinfektiöse Viruskrankheit. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch. Die Eintrittspforten des lympho- und neurotrophen Masernvirus sind die Schleimhäute der Atemwege und die Konjunktiven.

Die Erkrankung ist durch ein katarrhalisches Prodromal- und ein exanthematisches Hauptstadium gekennzeichnet. Der Manifestationsindex beträgt über 99 %, Säuglinge sind durch diaplazentare Antikörper geschützt. Die Inkubationszeit beträgt 9 – 12 Tage.

Zu den Masernkomplikationen zählen: bakterielle Superinfektionen wie Otitis media, schwere Keratitis und Stomatitis ulcerosa, sowie die gefürchtete Masernencephalitis. Sie tritt mit einer Wahrscheinlichkeit von 1: 1.000 Fällen auf, und hat eine Sterblichkeit von 20 – 30 %.

Mumps (Parotitis epidemica oder „Ziegenpeter“), ist eine akute generalisierte Viruskrankheit. Die Übertragung erfolgt vor allem aerogen durch Tröpfchen und durch direkten Kontakt.

Mumps zeigt eine große Variabilität im konischen Erscheinungsbild, wobei bis zu 50 % der Fälle entweder klinisch stumm oder unter dem Bild einer grippalen Infektion mit Fieber verlaufen. Knaben erleiden zwei Mal häufiger eine manifeste Erkrankung als Mädchen.

17 bis 21 Tage nach Infektion tritt eine Parotitis auf, begleitet von Fieber über 3 – 4 Tage. Häufig besteht auch eine Pankreatitis, welche sich durch Appetitlosigkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden und Steatorrhoe äußert. Zu den Komplikationen zählen unter anderem aseptische Meningitis und Mumpsorchitis.

Röteln sind eine weltweit verbreitete, relativ harmlose Viruskrankheit, die mit einem makulopapulösem Exanthem und mit Lymphknotenschwellung einhergeht. Die Inkubationszeit beträgt 14 – 21 Tage. Die Erkrankung verläuft in 25 – 50 % der Fälle stumm. Bei symptomatischen Verläufen kommt es zu einer Schwellung der zervikalen und nuchalen Lymphknoten mit mäßigen Allgemeinerscheinungen wie Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen. Einige Tage später folgt das typische Rötelnexanthem. Komplikationen sind sehr selten. Bei einer Infektion während der Schwangerschaft besteht die Gefahr der Rötelnembryopathie mit der Fehlbildungstrias von Innenohrschwerhörigkeit, Herzfehler und Katarakt.

Der Masern- wie auch der Mumps- und Rötelnimpfstoff ist ein Lebendimpfstoff, welcher aus attenuierten Viren gewonnen wird.

Zur Grundimmunisierung wird eine Dosis des jeweiligen Impfstoffes im zweitem Lebensjahr verabreicht. Seit 1980 ist ein Kombinationsimpfstoff gegen alle drei Erkrankungen in Deutschland erhältlich (MMR-Impfstoff).

1.6.6.1. Masern-Virus und Atopie

Obwohl allgemein bekannt ist, dass virale Infektionen eine Antikörper-Antwort vom IgG-Typ hervorrufen, gibt es zunehmend Hinweise, dass bestimmte Viren auch zu einer Expression von IgE-Isotypen führen (*Imani F. et al., 1999*). Neueste Erkenntnisse über die Auswirkung der Maserninfektion auf TH2-Zellen legen den Verdacht nahe, dass das Masernvirus das Risiko einer allergischen Erkrankung erhöht.

Nach einer kurzen Zeitspanne mit erhöhter TH1-Zell-Aktivität ist der Effekt des Masernvirus auf das Immunsystem mit verlängerter Aktivität von TH2-Zellen assoziiert (*Griffin DE. et al., 1994*), welche in Verbindung mit erhöhter IgE-Produktion und den atopischen Erkrankungen stehen. Die vermehrte Bildung von IgE durch den MMR-Lebendimpfstoff konnte im Tierversuch bereits bewiesen werden (*Imani F. et al., 2001*).

Des Weiteren sind die IFN- γ Spiegel nach Maserninfektionen erniedrigt (*Crespi M. et al., 1988*). Dies wiederum begünstigt vermehrt die Bildung von TH2-Zellen bei Exposition mit Allergenen. Auch die erhöhten IL-4 Spiegel, welche nach einer Maserninfektion beobachtet werden, verursachen eine Stimulation von TH2-Zellen und B-Zellen mit Klassenwechsel zu IgE. Bei der Masernlebendimpfung ist die beschriebene Immunantwort zwar verkürzt aber ähnlich, so dass vermehrt allergische Erkrankungen bei Maserngeimpften erwartet werden können. (*Griffin DE. et al., 1993, Ward BJ. et al., 1993*)

Unterschiedliche Auswirkungen von Masernerkrankung und Masernimpfung zeigt jedoch eine Studie aus Guinea-Bissau, Afrika, (*Shaheen SO. et al., 1996*). Hier bewirkte die Masernerkrankung, jedoch nicht die Masernimpfung eine geringere Inzidenz von Atopie. Es ist immunologisch nicht geklärt, wie sich Impfung und Erkrankung unterscheiden.

Der Langzeiteffekt der Masernimpfung bzw. -erkrankung ist noch weitgehend unerforscht. In Afrika wurde beobachtet, dass eine geringe Dosis von Masernimpfstoff anscheinend die Sterblichkeit an anderen Krankheiten ebenfalls reduziert (*Aaby P. et al., 1995[a]*). Es bleibt zu klären, inwieweit das Masernvirus das Immunsystem langfristig beeinflusst oder ob solche positive Nebeneffekte auf andere Hintergründe (wie zum Beispiel verbesserte Gesundheitsvorsorgeprogramme in Entwicklungsländern) zurückzuführen sind.

Auch scheint die Dosis, mit der geimpft wird, bzw. die Infektionsdosis eine entscheidende Rolle zu spielen. Die allgemeine Sterblichkeit (Tod nicht durch Infektion an Masern) lag nach einer hochdosierten Masernimpfung in Afrika höher als bei der niedrigdosierten Impfung (*Aaby P. et al., 1995[b]*).

Bei einer Studie aus Großbritannien über einen möglichen Zusammenhang von Masernimpfung bzw. -erkrankung und dem Auftreten von Heuschnupfen zeigte sich eine starke Beeinflussung durch die Anzahl an älteren Geschwistern. In kleinen Familien mit wenig Kindern wurde nach Masernimpfung eine erhöhte Heuschnupfen-Prävalenz festgestellt, während sich in großen Familien genau das Gegenteil zeigte. Heuschnupfen wurde nach Masernerkrankung und nach Masernimpfung deutlich weniger häufig beobachtet. Eine höhere Infektionsdosis bei Ansteckung an älteren Geschwistern könnte u.a. dafür verantwortlich gemacht werden (*Lewis S.A. et al., 1998*), denn experimentelle Arbeiten weisen darauf hin, dass die Art der T-Zell-Antwort auf Infektionen zum Teil von der Antigen dosis abhängt (*Moosmann TR. et al., 1996*).

Die Ergebnisse von Studien, welche die Auswirkungen der Masernerkrankung bzw. der Masernimpfung auf die spätere Entwicklung atopischer Erkrankungen untersuchen, sind uneinheitlich.

Die wohl erste und oft zitierte Studie anhand eines Patientenkollektivs, die einen Zusammenhang zwischen der Maserninfektion und Atopieentstehung darlegt, stammt aus Guinea-Bissau, West-Afrika, und wurde 1994 erstellt. Bei 262 Teilnehmern, welche zwischen 1978 und 1980 im Alter von 0 – 6 Jahren das erste mal untersucht wurden, lagen verlässlich dokumentierte Daten über Maserninfektion und Masernimpfung vor. Atopie wurde anhand von positiver Haut-Prick-Testung auf ein oder mehrere von 7 Allergenen definiert. Es zeigte sich, dass von 133 Personen mit Masernerkrankung, 12,8 % Atopiker waren, während bei den 129 Teilnehmern mit Masernimpfung der Anteil an Atopikern bei 25,6 % lag (*Shaheen SO. et al., 1996*).

Dieses Ergebnis ist jedoch schwierig zu interpretieren oder auf europäische Verhältnisse zu übertragen. Offen ist, ob möglicherweise die Sterblichkeit bei atopischen Kindern während der schweren Masernepidemie 1979 in Guinea-Bissau höher lag als bei nicht atopischen Kindern. Dies würde die geringere Anzahl von Atopikern in der Gruppe der Teilnehmer mit Masernerkrankung erklären. Möglich wäre auch, dass die allergische Diathese durch die Masernimpfung hervorgerufen bzw. verstärkt wird. Wieder stellt sich die Frage, in wie weit der Zeitpunkt der Impfung bzw. der Erkrankung entscheidend ist. Da es sich in Guinea-Bissau um die erste Impfkampagne handelte, war das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Impfung ungewöhnlich hoch. Von Nachteil ist auch, dass es keine Vergleiche zu einer Gruppe gibt, welche weder an Masern erkrankt waren, noch die Masernimpfung erhielten.

Eine Arbeit, die Daten der Internationalen Studie über Asthma und Allergie in der Kindheit im Hinblick auf Impfungen und Allergieentstehung auswertete, konnte keinen

Zusammenhang zwischen der Masernimpfung und späterer atopischer Disposition feststellen (*Anderson H. R. et al., 2001*).

In einer weiteren retrospektiven Studie aus England gehen die Ergebnisse zwar in Richtung der Beobachtungen aus Guinäu-Bissau (Masernerkrankte hatten weniger Atopie), waren aber statistisch nicht signifikant. Interessanterweise zeigte sich, dass die Atopie-Häufigkeit nach Masernerkrankung ohne vorherige Impfung geringer war als die Atopie-Häufigkeit nach Masernerkrankung trotz vorausgegangener Impfung (*Farooqi I.S. et al., 1998*).

Ganz anders zeigt sich der Sachverhalt bei einer Studie aus Finnland, an der über eine halbe Millionen Personen zwischen 14 Monaten und 19 Jahren teilnahmen. Hier war die Häufigkeit sowohl für das atopische Ekzem als auch für Heuschnupfen und Asthma bei all denjenigen Studienteilnehmern deutlich erhöht, die eine Masernerkrankung durchgemacht hatten und zwar in allen Altersgruppen, bei Stadt- wie auch Landbevölkerung, in großen wie in kleinen Familien bzw. bei Kindern in Kindertagesstätten (*Paunio M. et al., 2000*).

Bodner C. et al. dagegen konnte in einer Studie mit 2.111 Schulkindern keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von atopischem Ekzem und abgelaufener Masernerkrankung belegen. Es zeigte sich aber eine geringe protektive Wirkung für Asthma, sofern die Masernerkrankung nach dem 3. Lebensjahr auftrat (*Bodner C et al., 1998*).

Eine neu veröffentlichte Studie aus Dänemark untersuchte den Zusammenhang zwischen Infektionskrankheiten und dem Atopie-Risiko unter besonderer Berücksichtigung des Erkrankungsalters. Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen einer fortbestehenden nationalen Studie an schwangeren Frauen, von denen verlässliche Daten über bestimmte Infektionskrankheiten vor Schuleintritt vorlagen. Als Atopiker wurden diejenigen Teilnehmer der Studie bezeichnet, welche erhöhte spezifische IgE-Spiegel im Blut hatten. Es zeigte sich, dass Probanden, welche vor dem 7. Lebensjahr eine Masernerkrankung erlitten, ein Atopie-Risiko von 30,8 % aufwiesen, während die Probanden ohne Masernerkrankung vor dem 7. Lebensjahr nur zu 23,4 % erhöhte spezifische IgE-Spiegel hatten. Unter den Masernerkrankten stand das Erkrankungsalter signifikant im Zusammenhang mit der Wahrscheinlichkeit atopisch zu reagieren ($p=0,01$). Fand die Masernerkrankung im ersten Lebensjahr statt, so betrug das Atopie-Risiko in dieser Gruppe 53,6 %. (*Bager P. et al., 2002*). Inwieweit das Ergebnis auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar ist, bleibt zu diskutieren, da eine Schwangerschaft auf verschiedene Weise die allergische Reaktionslage durch endokrinologische und immunologische Veränderungen beeinflussen kann. Allergien können sich während einer Schwangerschaft verstärken aber auch verbessern (*Schatz M. et al., 1997*).

1.6.7. Haemophilus-influenzae-Impfung

Die Haemophilus influenzae-Impfung schützt vor Infektionen verschiedener invasiver Erkrankungen.

Haemophilus influenzae ist ein gramnegativer Kokkobazillus mit den Serotypen A – F. Die meisten invasiven Infektionen werden durch den Typ B (Hib) verursacht. Bis Ende der 80er Jahre, vor Einführung der Impfung, war Haemophilus influenzae der häufigste Erreger der bakteriellen Meningitis im Kindesalter. Weitere Erkrankungen dieses Erregers sind: Epiglottitis, Pneumonie, septischen Arthritiden, Otitis media.

Zur Prophylaxe einer Hib-Infektion sind mehrere Impfstoffe auf dem Markt, welche alle als antigene Komponente das Kapselpolysaccharid des Erregers (PRP-Polyribosylribitolphosphat) in verschiedenen Modifikationen enthalten, sich aber vor allem durch unterschiedlichen Proteinanteil unterscheiden. Hib-Impfstoffe sind in Deutschland als Einzelvakzinen sowie in Kombinationen mit Impfstoffen gegen Tetanus und Diphtherie, Tetanus, Diphtherie und Pertussis, Tetanus, Diphtherie, Pertussis, und Poliomyelitis sowie Hepatitis B verfügbar.

Seit 1990 wird in Deutschland die generelle Impfung aller Säuglinge und Kleinkinder ab dem 3. Lebensmonat öffentlich empfohlen. Sie wird nach 8 Wochen und ein drittes Mal nach 12 Monaten wiederholt (15. – 18. Lebensmonat). Derzeit wird nur bis zum Schulalter geimpft, da Infektionen durch Hib vor allem Säuglinge und Kleinkinder betreffen und für diese besonders gefährlich sind.

1.7. Infektionskrankheiten

1.7.1. Masern, Mumps und Röteln

Zur Masern- Mumps- und Rötelerkrankung siehe unter Punkt 1.5.6.

1.7.2. Keuchhusten

Zur Keuchhustenerkrankung siehe unter Punkt 1.6.4.

1.7.3. Scharlach

Scharlach ist eine invasive bakterielle Infektionskrankheit, verursacht durch beta-hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion. 2 bis 4 Tage nach Infektion kommt es zu einer Pharyngitis mit charakteristischem Enanthem und Erdbeerzunge. Typisch ist der plötzliche Beginn mit hohem Fieber, Erbrechen, Hals- und Schluckbeschwerden sowie schmerzhaft vergrößerten zervikalen Lymphknoten. Nach 12 – 24 Stunden zeigt sich ein feinfleckiges diffuses rötliches Exanthem. In der 2. – 4. Krankheitswoche kommt es zu einer charakteristischen Hautschuppung.

Durch bakterielle Ausbreitung können eitrige Komplikationen entstehen wie unter anderem Otitis media, Sinusitis oder Lymphadenitis colli acuta. Osteomyelitis, Endokarditis und Sepsis mit Arthritis purulenta sind weitere seltene Komplikationen. Folgekrankheiten wie das rheumatische Fieber oder die akute Glomerulonephritis sind durch immunologische Reaktionen auf Streptokokkenantigene zu erklären.

Therapiert wird der Scharlach mit Penicillin V.

1.7.4. Windpocken

Das Varizella-Zoster-Virus (VZV) verursacht als Erstmanifestation die Windpocken (Varizellen). Meist manifestieren sich Windpocken als typisches bläschenförmiges Exanthem mit nur leichtem Fieber. Die Hautveränderungen entwickeln sich schubweise und sind oft von einem starken Juckreiz begleitet. Die Ansteckung mit VZV erfolgt meist durch direkten Kontakt von Mensch zu Mensch. Die Inkubationszeit beträgt 2 Wochen (10 – 28 Tage).

Häufigste Komplikation ist die bakterielle Superinfektion der VZV-Effloreszenzen. Zerebellitis und Enzephalitis sind äußerst selten.

Therapiert wird der Juckreiz symptomatisch mit lokalen Anwendungen.

1.7.5. Eitrige Angina

Die eitrige Angina wird ebenfalls durch beta-hämolyisierende Streptokokken oder durch Staphylokokken ausgelöst. Die akute Tonsillitis zeigt sich durch ausgeprägte Halsschmerzen und Schluckbeschwerden. Mögliche Komplikationen sind Peritonsillarabszeß und Otitis media. Therapeutisch kommen Penicilline zur Anwendung.

1.7.6. Ringelröteln

Ringelröteln, auch Erythema infectiosum genannt, ist eine akute gutartig verlaufende Infektionskrankheit mit geringer Kontagiosität. Der Erreger ist das humane Parvovirus B19, der durch Tröpfcheninfektion übertragen wird. Betroffen sind meist Schulkinder aber auch Erwachsene können erkranken.

Nach einem 2-4 Tage dauernden Prodromalstadium mit unspezifischen Symptomen wie Fieber und Kopfschmerzen und einem beschwerdefreiem Intervall von ca. 1 Woche tritt im Bereich der Wangen ein hochrotes leicht erhabenes konfluierendes Exanthem auf. An den folgenden Tagen treten an den Extremitäten und am Rumpf makulopapulöse Effloreszenzen auf, die konfluieren. Durch zentrale Abblassung entsteht das typisch girlanden-, netzförmige Muster. Das Allgemeinbefinden der Patienten ist in der Regel nur gering beeinträchtigt.

Die Inkubationszeit beträgt 13 – 18 Tage. Eine spezifische Therapie ist nicht nötig.

1.8. Antibiotikagebrauch und atopisches Ekzem

In Anbetracht der Vielzahl von Infektionskrankheiten können durch Impfungen nur relativ wenige davon verhindert werden. Auch werden im Bezug auf einen Zusammenhang mit atopischen Erkrankungen nur einzelne Infektionskrankheiten untersucht. Stellt man nun die Frage nach einem Zusammenhang zwischen gehäufterem Auftreten von Atopie und der Zunahme von Antibiotikatherapie gegen Krankheiten im Kindesalter, so lässt sich ein anderer Sachverhalt darstellen. Antibiotika wirken z.T. unspezifisch gegen eine Vielzahl von Erregern und nicht nur gegen pathogene Keime oder gegen bestimmte Infektionskrankheiten.

Studien konnten zeigen, dass atopische und nicht atopische Säuglinge Unterschiede hinsichtlich ihrer Darmflora aufweisen (*Kalliomaki M. et al., 1999, Björkstén B. et al., 1999*). Wie in Tierversuchen gezeigt, scheinen die Darmbakterien für die Entwicklung des normalen Immunsystems eine wichtige Rolle zu spielen (*Sudo N. et al., 1997*). Antibiotikagabe bei neugeborenen Mäusen führte zu einer Änderung der intestinalen Keimbesiedelung und beeinträchtigte die TH1-Immunantwort (*Oyama N. et al., 2001*).

Dies macht deutlich, dass die Zusammensetzung der Darmflora ein entscheidender Einflussfaktor auf die Entwicklung einer atopischen Reaktionslage sein könnte. Es wäre möglich, dass oral aufgenommene Antibiotika die intestinale Mikroflora verändern, und zu einer TH2 polarisierten Abweichung des Immunsystems führen. Auf diese Weise könnte die Einnahme von Antibiotika in früher Kindheit zur Atopie prädisponieren (*Farooqi I.S. et al., 1998, Wjst M. et al., 2001*).

Es gibt nur wenige Studien, welche einen Zusammenhang zwischen Antibiotikatherapie und dem Auftreten von atopischen Ekzem untersuchen.

Farooqi I.S. et al. zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Antibiotika-Anwendung vor dem 2. Lebensjahr und einer späteren Erkrankung an Asthma, Heuschnupfen und atopischem Ekzem. Dieses Ergebnis war von der Art der Infektionskrankheit, gegen die das Antibiotika verordnet wurde, unabhängig (*Farooqi I.S. et al., 1998*).

Droste J.H.J. et al. konnte den selben Zusammenhang in einer Studie an 1.180 Kindern feststellen, wobei die Wahrscheinlichkeit atopischer Erkrankungen nach frühkindlicher Antibiotikagabe bei prädisponierten Kindern (Elter mit Heuschnupfen) noch verstärkt war (*Droste J.H.J. et al., 2000*).

Bei einer anderen Studie zeigte sich zunächst ebenfalls eine positive Korrelation von Antibiotikagebrauch und dem Auftreten von Asthma, Heuschnupfen und atopischem Ekzem,

wobei das Ergebnis stark dosisabhängig war. Erst bei viermaliger Anwendung einer antibiotischen Therapie im ersten Lebensjahr zeigte sich ein Zusammenhang, der aber bei Berücksichtigung der Häufigkeit des Arztbesuches als Einflussfaktor, nahezu aufgehoben wurde (*Mc Keever T.M. et al., 2002*).

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Patienten und Datenerhebung

2.1.1. MIRIAM-Studie

Das Datenmaterial, welches dieser Arbeit zugrunde liegt, entstammt der MIRIAM-Studie Augsburg (MIRIAM: **M**ultizentrische **I**nternationale Studie zur **R**isikoabschätzung von **I**nnenraumluft- und **A**ußenluftverunreinigung für Allergie- und Ekzem- (Neurodermitis) **M**orbidität). Die Studie wurde vom Bundesministerium für Forschung und Technologie (BMFT) gefördert und von der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München zwischen 1996 und 2000 durchgeführt.

Die Datenerhebung setzt sich zusammen aus einer Querschnittstudie 1996 (n=1.673), einer Fall-Kontroll-Studie 1998 (n=376), einer Panelstudie 1999 (n=62) sowie einer wiederholten Querschnittstudie 2000 (n=1.302). Eine Übersicht der MIRIAM-Studie findet sich im Anhang A.

Das ursprüngliche Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Einflusses von aerogener Schadstoff- und Allergenbelastung auf Entstehung, Entwicklung und Ausprägung allergischer Hauterkrankungen, insbesondere des atopischen Ekzems. Die umfangreiche Datenerhebung dieser Studie erlaubt darüber hinaus weitere Untersuchungen zur Ätiologie des atopischen Ekzems.

2.1.1.1. Querschnittstudie

1996 wurden in Augsburg 2.444 Einschulungskinder, deren Geburtsdatum zwischen dem 1.7.1989 und dem 30.6.1990 lag, aufgefordert, im Anschluss der Schuleingangsuntersuchung an einer Querschnittstudie teilzunehmen.

1.673 Kinder erklärten sich dazu bereit. Das entspricht einer Beteiligungsrate von 68 %. Das mittlere Alter lag bei 6,5 Jahren, 52 % davon waren Mädchen, 48 % Jungen. 72 % der Kinder hatten wenigstens einen deutschen Elternteil.

Die Querschnittstudie setzt sich zusammen aus einer Befragung und einer Untersuchung.

Befragung

Gegenstand des 10-seitigen Fragebogens waren v.a. Symptome von Allergie- und Atemwegserkrankungen. Die Basisfragen zum atopischen Ekzem entstammten der ISAAC-Studie (**I**nternational **S**tudy of **A**sthma and **A**llergies in **C**hildhood). Ferner wurde auch der Impfstatus der Kinder abgefragt.

Dem Fragebogen war eine Einverständniserklärung für medizinische Untersuchungen sowie für eine Blutabnahme beigelegt. Außerdem konnten die Eltern auf Wunsch eine Schadstoff- und Allergenmessung in ihrer Wohnung durchführen lassen.

Von besonderer Bedeutung für die Auswertung in dieser Arbeit sind Variablen der Impfanamnese (MMR, BCG, Tetanus, Diphtherie, Keuchhusten, Hib) sowie Variablen, welche Störgrößen wie Nationalität und Sozialstatus kennzeichnen. Auszüge aus dem Fragebogen der Querschnittstudie finden sich in Anhang B/1.

Untersuchung

Im Rahmen der klinischen Untersuchung wurde der Elternfragebogen durchgesehen und vervollständigt, Urin zur Cotininbestimmung abgegeben sowie ein Haut-Prick Test durchgeführt. Es erfolgte eine Blutabnahme und die dermatologische Begutachtung des Kindes. Die Untersuchung war zeitlich und organisatorisch an die Einschulungsuntersuchung gekoppelt und fand zwischen April und Oktober 1996 statt.

Dermatologische Untersuchung

Die dermatologische Untersuchung erfolgte von Ärzten der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München auf standardisierte Weise am entkleideten Kind. Das Kind wurde auf neun Atopiestigmata, Minimalmanifestationen wie u.a. Cheilitis sicca, Mundwinkel-, Ohrläppchenragaden sowie sonstige Hautveränderungen untersucht. Außerdem wurde der Hauttyp bestimmt.

Die Diagnose des atopischen Ekzems wurde klinisch gestellt. Lag ein solches vor, verwendete man zur objektiven Abschätzung des Schweregrades den SCORAD-Index. Der SCORAD-Index wurde von der Europäischen Arbeitsgemeinschaft „Atopisches Ekzem“ als statistisches Erhebungsinstrument erarbeitet. Hierbei wird aus der Flächenausdehnung, morphologischen Hautveränderungen und subjektiven Symptomen (Juckreiz, Schlafverlust) ein gewichteter Gesamtscore errechnet (European Task Force on Atopic Dermatitis, Stalder J.F. et al.,1993)

Des Weiteren folgte eine genaue Dokumentation und Qualifizierung melanozytärer Nävi, Zusatzfragen über die Verwendung von Sonnenschutzmittel wurden gestellt.

Pricktestung

Bei der Pricktestung wurden acht Allergene (Beifuß-, Birke- und Gräserpollen, Kuhmilch, Hühnerei, Katze, Alternaria (Schimmelpilz) und Hausstaubmilben) durch eine Prick-Lanzette in die Haut des Unterarms eingebracht. Die Ablesung erfolgte nach 15 Minuten. Als Vergleich diente eine gleichzeitig gesetzte Histamin- und NaCl-Quaddel als positive bzw. negative Kontrolle.

Entscheidendes Kriterium für die systematische Kategorisierung der Reaktion war der Quaddeldurchmesser, welcher für eine positive Reaktion mindestens 2 Millimeter betragen musste. Bei fehlender Positivkontrolle bzw. bei positiver Negativkontrolle wurden die Testungen aus der Wertung genommen.

Die Pricktestung wurde ebenfalls von Ärzten der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München durchgeführt.

Blutuntersuchung

Zur Bestimmung von Gesamt-IgE und Allergen-spezifischen IgE Antikörpern aus dem Serum erfolgte am Untersuchungstag eine Blutabnahme.

Die Proben wurden ohne Zusatz von Gerinnungshemmstoffen im Laufe von zwei Stunden zentrifugiert, dann aliquotiert und bei minus 20°C zur Analyse eingefroren.

Durch standardisierte Verfahren (Fluoreszenz-Enzym-Immuno-Assay, CAP-FEIA, Pharmacia, Uppsala, Schweden) erfolgte im Allergielabor der Technischen Universität München die quantitative Bestimmung des Gesamt-IgE und der allergen-spezifischen Antikörper gegen folgende Allergene: Birke, Lieschgras, Beifuss sowie Hausstaubmilben, Katze, Eiklar, Milcheiweiß, Alternaria, Ascaris, Küchenschabe und Sojabohne.

Die Ergebnisse wurden in KU/l angegeben und je nach Konzentrationshöhe in sogenannte RAST-Klassen von 0 – 6 kategorisiert. Die Sensibilisierung wurde als positiv betrachtet, sobald die Konzentration in die RAST-Klasse 1 oder höher eingestuft wurde, d.h. einen Wert von 0,35 KU/l oder mehr erreichte.

Interviewfragebogen zur Wohnsituation

Ein gesonderter Interviewfragebogen zur Wohnsituation ist für diese Arbeit ohne Belang.

2.1.1.2. Fall-Kontroll-Studie

Zwei Jahre nach der Querschnittstudie wurde eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. Aus 1.173 Kindern deutscher Nationalität, welche bereits an der Querschnittstudie 1996 teilgenommen hatten, wurden 212 Kinder als Fälle und 300 Kinder als Kontrolle eingeladen an einer Fall-Kontroll-Studie teilzunehmen.

Die Beteiligungsrate lag bei insgesamt 73,6 % (n=376), bei den Fällen nahmen 77,4 % (n=164) und bei den Kontrollen 71,0 % (n=212) der Kinder teil.

Als Fälle galten diejenigen Kinder, bei denen am Untersuchungstag ein akutes atopisches Ekzem vorlag (n=45) oder anamnestisch jemals ein solches diagnostiziert wurde (n=119).

Die Auswahl der Kontrollen erfolgte nach dem Zufallsprinzip.

Bestandteil der Fall-Kontroll-Studie war ein vertiefter Elternfragebogen. Er bestand aus Fragen zur Wohnung, zum Straßenverkehr an der Wohnung, Ernährung, Kleidung und Körperpflege der Kinder. Weiter sollten detaillierte Angaben zur Gesundheit von Kind und Familie gemacht werden.

Folgende Infektionskrankheiten wurden nach Auftreten und Lebensjahr der Erkrankung abgefragt: Masern, Mumps, Röteln, Keuchhusten, Scharlach, eitrige Angina, Windpocken und Ringelröteln. Der Gebrauch von Antibiotika sowie Alter und Häufigkeit der Einnahme sollten angegeben werden.

Die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung, die im Rahmen der Fall-Kontroll-Studie durchgeführt wurde, sowie die Auswertung eines Interviewfragebogens ist für diese Arbeit nicht relevant. Auszüge aus dem Fragebogen der Fall-Kontrollstudie finden sich in Anhang B/2.

2.2. Erläuterungen zur Auswertung

Für die Auswertung wurden in dieser Arbeit zunächst Daten der Fall-Kontroll-Studie verwendet, da nur in dieser Studie Daten zu Infektionskrankheiten vorlagen. Für die Auswertung, die einen möglichen Zusammenhang zwischen Impfungen und Allergien untersuchen soll, wurde auf den großen Datensatz der Querschnittstudie zurückgegriffen, da hier die Fallzahl eine wesentlich höhere war und allgemeinere Daten über Allergie erfasst wurden.

2.2.1. Gruppenbeschreibung

In der statistischen Auswertung wurde eine Kontrollgruppe (n=212) einer Fallgruppe (n=164) gegenübergestellt. Das Datenmaterial, sowohl der Kontroll-, als auch der Fallgruppe entstammt der oben beschriebenen Fall-Kontrollstudie.

Die Auswahl der Probanden für die Kontrollgruppe erfolgte nach dem Zufallsprinzip unter den Kindern, bei denen am Untersuchungstag kein atopisches Ekzem vorlag und auch in der Vergangenheit niemals ein solches diagnostiziert wurde.

Die Fallgruppe setzt sich aus zwei Untergruppen zusammen. Zu einem, die „atopische Ekzem“-Gruppe, hier wiesen die Kinder am Untersuchungstag ein atopisches Ekzem auf (n=45). Zum anderem einer Gruppe in der ein atopisches Ekzem in der Vergangenheit bestanden hatte, also anamnestisch zu erfassen war. Diese Gruppe wurde mit „Ekzem in Anamnese“ bezeichnet (n=119).

Die Kontrollgruppe wurde der Gruppe mit Ekzem in der Anamnese sowie der Atopisches-Ekzem-Gruppe gegenübergestellt. (Abb. 2).

Kontrollen n=212	Fälle n=164	
Kontrollen n=212	Ekzem in Anamnese n=119	Atopisches Ekzem n=45

Abb. 2: Gruppenverteilung in der MIRIAM-Studie

2.2.2. Sozialstatus

Zur Untersuchung des Sozialstatus der Eltern als Einflussfaktor wurden drei unterschiedliche Gruppen gebildet: Ausländer, Deutsche mit niedrigem Bildungsstand und Deutsche mit höherem Bildungsstand, wobei sich die Gruppen wie folgt definieren:

Ausländer: Kinder der Querschnittstudie, welche weder einen deutschen Vater noch eine deutsche Mutter haben (n=455).

Deutsche mit niedrigem Bildungsstand: Die Eltern der Kinder haben als maximale Ausbildung Volks- bzw. Hauptschulabschluss (n=272).

Deutsche mit höherem Bildungsstand: Die Eltern der Kinder haben eine weiterführende Ausbildung als Volks- bzw. Hauptschulabschluss erhalten (n=723).

Bei der Fall-Kontrollstudie nahmen nur deutsche Kinder teil. Hier wurde zwischen Deutschen mit niedrigem Bildungsstand (Definition wie oben, n=77) und Deutschen mit höherem Bildungsstand (Definition wie oben, n=294) unterschieden.

2.3. Statistische Auswertung

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS für MS Windows (Version 10.07S deutsch)

Die unabhängigen Variablen (Kontrollen, Fälle, Anamnesegruppe und Atopisches-Ekzem-Gruppe) wurden mit den abhängigen Variablen (Impfungen, Infektionskrankheiten und Antibiotikagebrauch) anhand von Kreuztabellen korreliert.

Die Zusammenhangsanalyse wurde mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Ergebnisse, die mit einem p-Wert von $\leq 0,005$ formal signifikant waren, wurden näher analysiert.

Dabei wurde insbesondere untersucht, ob das Ergebnis nur durch unterschiedliche Verteilung von Nationalität oder Sozialstatus in den Gruppen verursacht sein könnte.

3. ERGEBNISSE

3.1. Allgemeine Angaben zu den Probanden

3.1.1. Alter und Geschlechterverteilung der Probanden

Alle Kinder, die 1996 an der MIRIAM-Studie teilnahmen, sind zwischen dem 01.07.1989 und dem 30.06.1990 geboren und waren somit zum Zeitpunkt der Fall-Kontrollstudie 1998 acht bzw. neun Jahre alt.

Von den 376 Probanden der Fall-Kontroll-Studie waren 177 männlich und 199 weiblich. Die genaue Verteilung in den einzelnen Gruppen ist in Abb. 3 und Abb. 4 veranschaulicht.

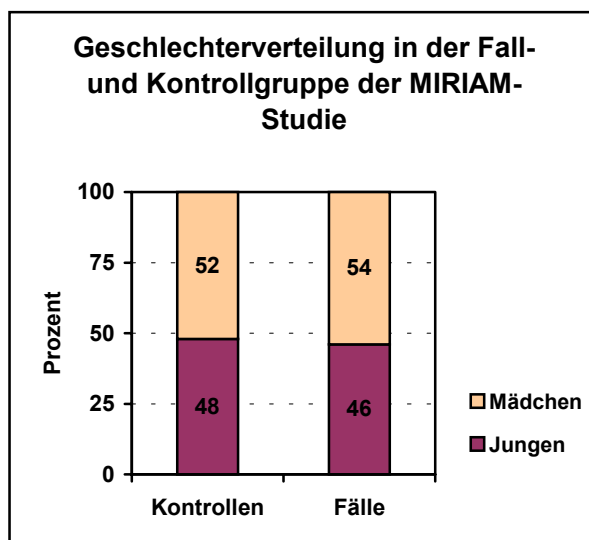


Abb.3: Geschlechterverteilung in der Kontroll- und Fallgruppe der MIRIAM-Studie.

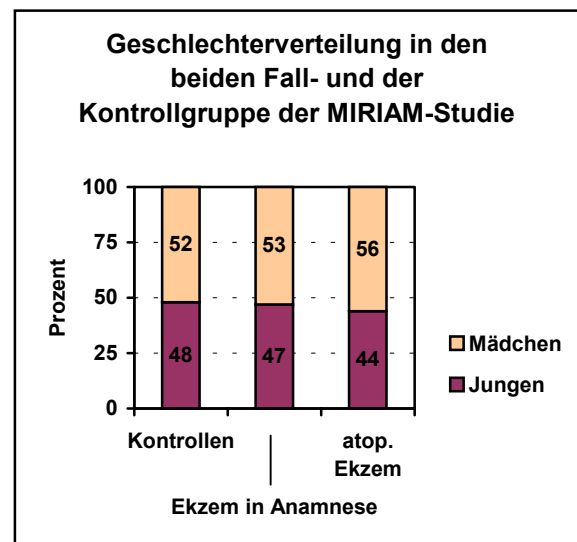


Abb.4: Geschlechterverteilung in der Kontrollgruppe und in den beiden Fallgruppen der MIRIAM-Studie.

3.1.2. Sozialstatus der Eltern

In 371 Fragebögen wurden Angaben zur Schulbildung der Eltern gemacht. Hier zeigte sich, dass das Bildungsniveau der Eltern von atopischen Kindern höher lag. Während die Eltern in der Fallgruppe zu 84,1 % (n=138) eine höhere Schulausbildung als Volks- bzw. Hauptschule genossen, sind es in der Kontrollgruppe nur 75,4 % (n=156).

Der Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen ist statistisch signifikant (χ^2 -Test, $p=0,038$). Siehe dazu Abb. 5.

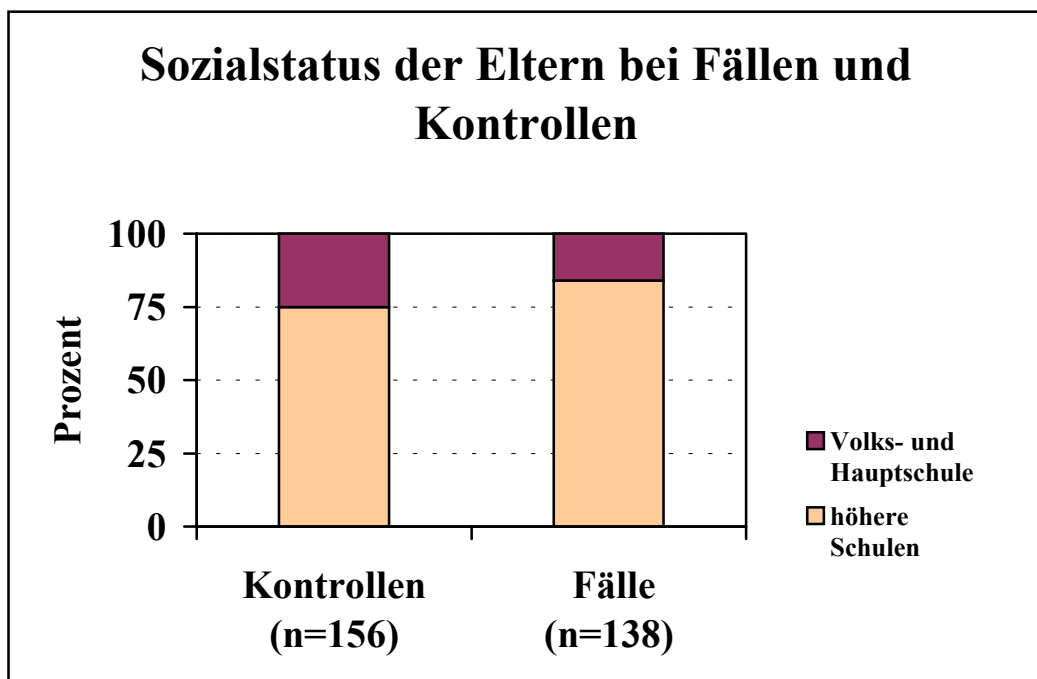


Abb. 5: Sozialstatus der Eltern bei Fällen und Kontrollen

3.2. Alter bei Erstmanifestation eines juckenden Hautausschlages

Von den 164 als Fälle kategorisierten Kindern, gaben 77 Kinder an, jemals einen juckenden Hautausschlag gehabt zu haben, der wenigstens 6 Monate andauerte. Bei diesen Kindern wurde explizit nach dem Alter der Erstmanifestation des Ekzems gefragt. (Tab. 2).

Tab. 2: Alter bei Erstmanifestation eines juckenden Hautausschlages

Erstmanifestation eines juckenden Hautausschlages	Fälle n=77
vor 2. Lj.	55,8 %
zwischen 2. u. 4. Lj.	26,0 %
nach 4. Lj.	18,2 %

3.3. Zusammenhang von atopischem Ekzem und Allergie

Die Frage aus der Querschnittstudie: „Hat ein Arzt jemals bei Ihrem Kind eine Allergie festgestellt?“, beantworteten 373 Eltern, die an der Fall-Kontroll-Studie teilnahmen.

Hier zeigte sich bei der Auswertung erwartungsgemäß ein hoch signifikantes Ergebnis.

In der Fallgruppe waren 39,1 % (n=63) Allergiker, während es in der Kontrollgruppe nur 8,5 % (n=18) der Kinder waren (χ^2 -Test, $p < 0,01$).

Bei der Aufteilung der Fallgruppe zeigte sich, dass in der Anamnesegruppe 40,7 % (n=48) und in der Atopisches-Ekzem-Gruppe 34,9 % (n=15) der Kinder an einer Allergie litten.

Auch hier war der Unterschied statistisch hoch signifikant (χ^2 -Test, $p < 0,01$).

Die Abb. 6 und Abb. 7 veranschaulichen diesen Sachverhalt.

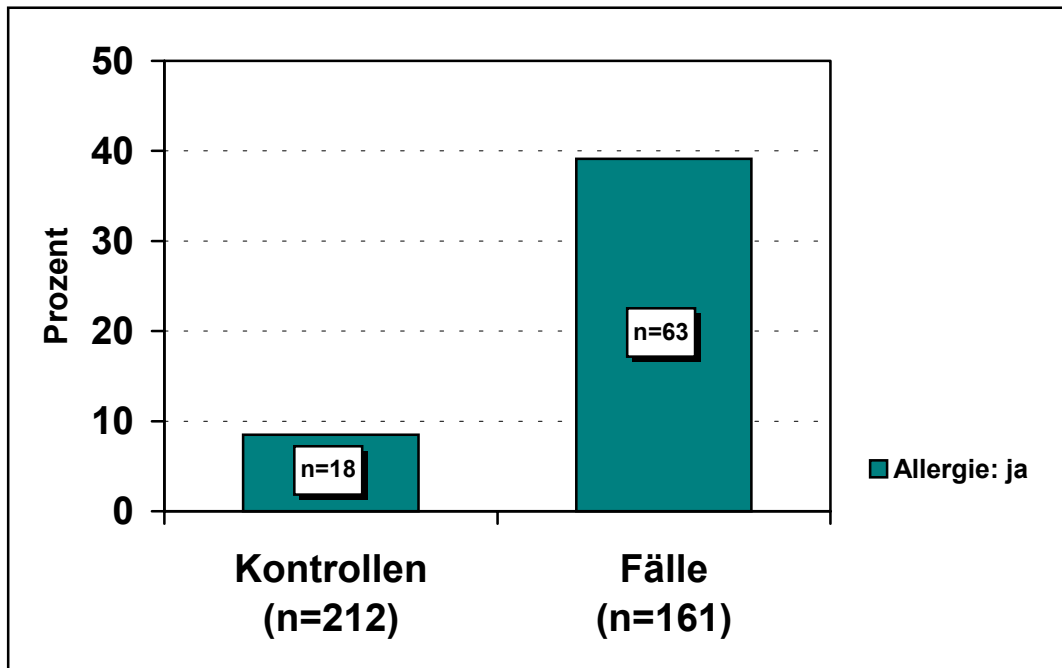


Abb. 6: Prozentuale Häufigkeit einer Allergie bei Fällen und Kontrollen

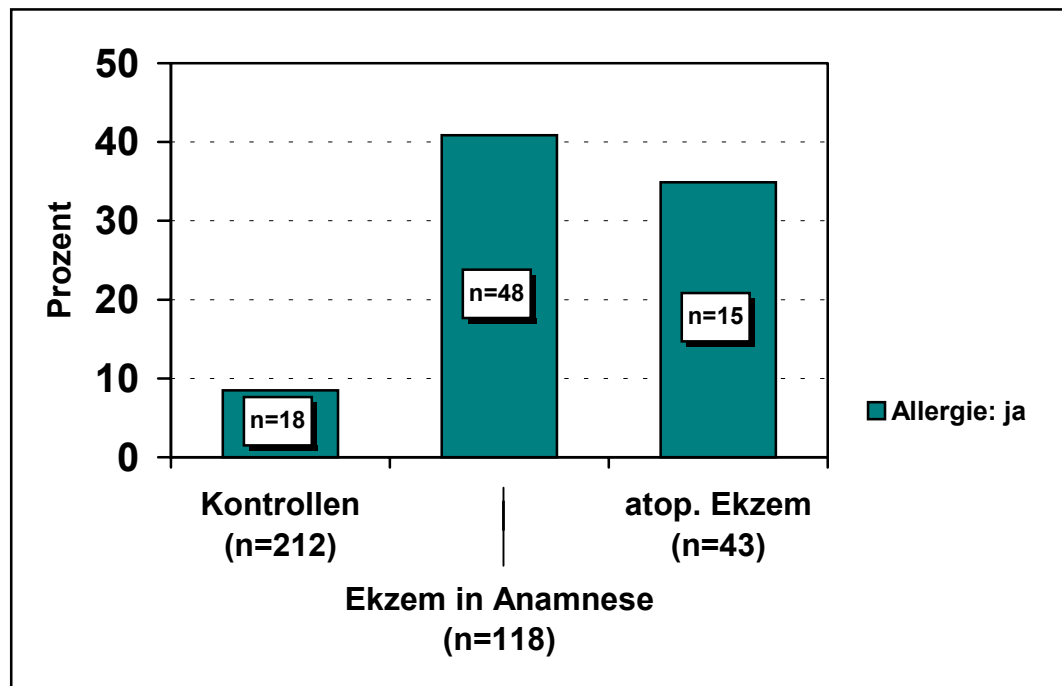


Abb. 7: Prozentuale Häufigkeit bei der Kontrollegruppe, Ekzem in Anamnese- und Atopisches-Ekzem-Gruppe

Im Weiteren wurde der Zeitpunkt verglichen, zu dem das erste Mal eine Allergie in der Fall- bzw. Kontrollgruppe diagnostiziert wurde. Dieser Sachverhalt wird in Abb. 8 veranschaulicht. Hierbei zeigt sich, dass nur ca. 20 % der 18 Kinder mit Allergie aus der Kontrollgruppe die Allergie vor dem 5. Lebensjahr entwickelten. Im Gegensatz dazu verteilt sich in der Fallgruppe der Zeitpunkt der Erstmanifestation von Allergien gleichmäßiger über die Lebenszeit der Kinder. Der Unterschied ist statistisch signifikant (χ^2 -Test, $p=0,03$).

Das mittlere Alter der Erstmanifestation in der Kontrollgruppe lag bei 5,11 Jahren mit einer Standardabweichung von 1,71. In der Fallgruppe lag der Mittelwert bei 3,36 Jahren mit einer Standardabweichung von 1,95.

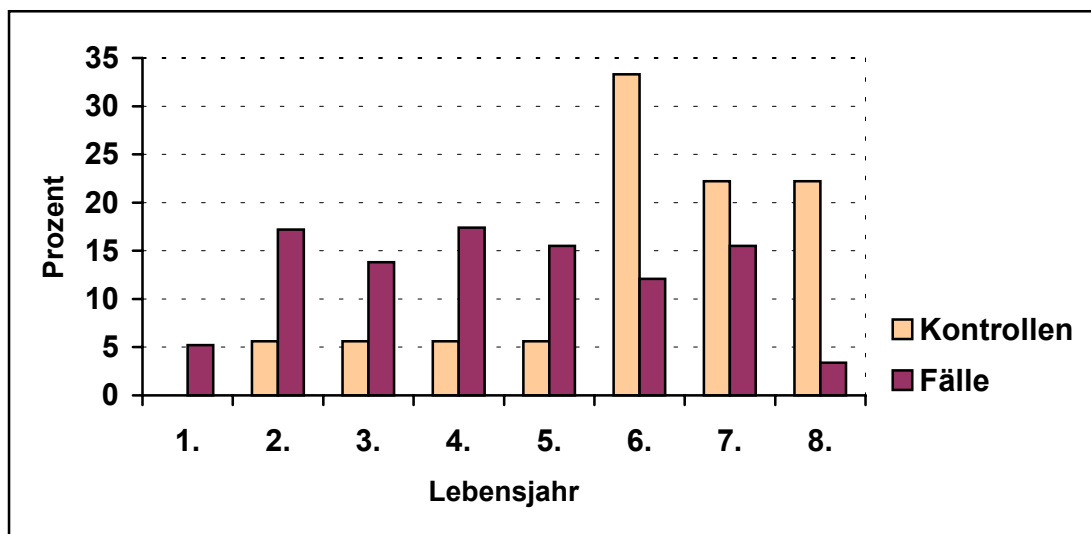


Abb. 8: Alter bei Erstmanifestation der Allergie bei Kontrollen und Fällen

3.3.1. Zusammenhang von atopischem Ekzem und Sensibilisierung

Erwartungsgemäß zeigte sich auch die Sensibilisierung gegen Gräser und Birkenpollen bei den Kindern der Fallgruppe signifikant erhöht gegenüber Kinder der Kontrollgruppe. Ein Überblick gibt Tab. 3 und Abb. 9.

Tab. 3: Sensibilisierung bei Fällen und Kontrollen

Positive Sensibilisierung	Kontrollen		Fälle		χ^2 -Test p-Wert
	n		n		
Prick Gräser	31	16,1 %	38	27,5 %	0,001
Prick Birke	12	6,2 %	31	22,3 %	<0,001
RAST Gräser	27	17,3 %	39	33,6 %	0,002
RAST Birke	8	5,1 %	29	25,0 %	<0,001

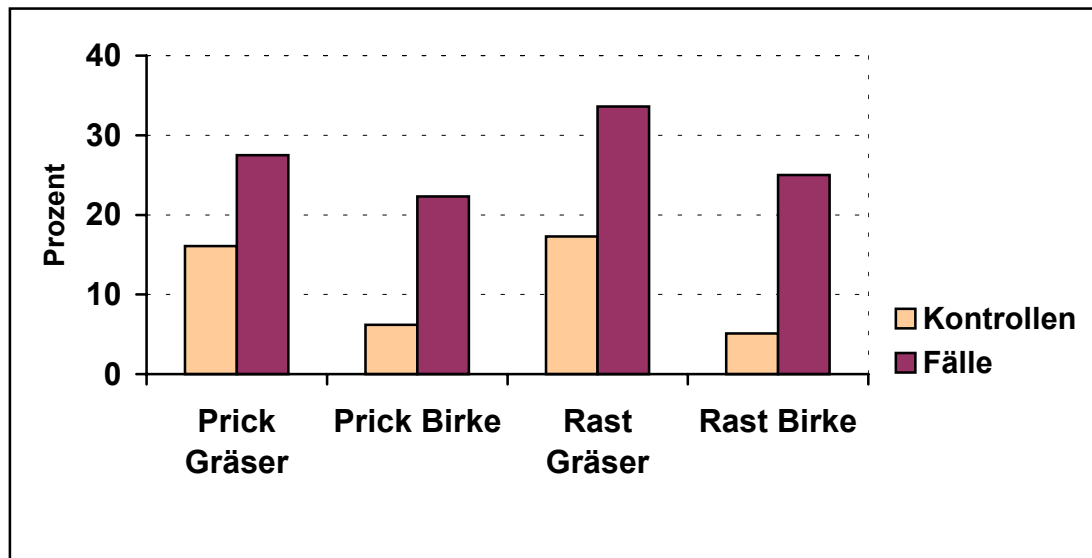


Abb. 9: Sensibilisierung bei Kontrollen und Fällen

3.4. Einfluss von Impfungen

Im Elternfragebogen der Querschnittstudie wurden folgende Impfungen abgefragt:

BCG (Tuberkulose), DPT (Diphtherie-Keuchhusten-Wundstarrkrampf), DT (Diphtherie-Wundstarrkrampf), Polio (Kinderlähmung), Hib (Haemophilus influenzae Typ b), MMR (Masern, Mumps, Röteln).

Der Effekt von Impfungen wurde nun anhand dieser Impfanamnese und der Daten der Fall-Kontrollstudie untersucht. Die Kontrollgruppe wurde sowohl mit der Fallgruppe als auch mit der aufgeteilten Fallgruppe (Anamnesegruppe und Atopisches-Ekzem-Gruppe) verglichen (Tab. 4).

Da die Daten zur Impfanamnese auch in dem größeren Datensatz der Querschnittstudie vorlagen, wurden entsprechende Untersuchungen auch in diesem durchgeführt.

Tab. 4: Prozentuale Impfhäufigkeit der einzelnen zu vergleichenden Gruppen der MIRIAM-Studie mit p-Wert aus dem Test für Unterschiede

Impfung	n	Kontroll- gruppe	Fälle	χ^2 -Test p- Wert	Ekzem in Anamnese	Atop. Ekzem	χ^2 -Test p-Wert
BCG	274	81,9 %	77,3 %	0,299	74,3 %	85,4 %	0,188
DPT	226	60,8 %	65,0 %	0,415	66,1 %	61,9 %	0,640
DT	133	38,2 %	35,0 %	0,532	33,9 %	38,1 %	0,733
Polio	350	99,0 %	99,3 %	0,725	100 %	97,6 %	0,326
MMR	264	90,6 %	88,8 %	0,399	92,0 %	79,4 %	0,098
Hib	264	80,9 %	84,5 %	0,608	84,6 %	84,2 %	0,699

3.4.1. Impfung und Sozialstatus

Um den Sozialstatus als Einflussfaktor auf die Impfhäufigkeit der Kinder zu untersuchen, wurden die Daten der Fall-Kontrollgruppe innerhalb der zwei sozialen Gruppen untersucht und verglichen. An der Fall-Kontrollstudie nahmen nur deutsche Kinder teil.

Auffallend war die zurückhaltende Impfbereitschaft der höheren sozialen Schichten bei der BCG-Impfung. Ein Überblick gibt Tab. 5.

Tab. 5: Prozentuale Häufigkeit nicht geimpfter Kinder in den einzelnen sozialen Gruppen der Fall-Kontroll-Studie

Keine Impfung gegen:	Deutsche mit niedrigem Bildungsstand ^[1]		Deutsche mit höherem Bildungsstand ^[2]		χ^2 -Test p-Wert
	n	%	n	%	
BCG	68	12,3 %	181	20,0 %	<0,001
Diphtherie u. Tetanus	61	12,4 %	122	15,8 %	0,095
Pertussis (als DPT)	148	28,8 %	272	31,7 %	0,252
Polio	17	3,0 %	17	1,8 %	0,129
MMR	69	14,7 %	98	13,2 %	0,468
Hib	124	26,5 %	185	22,3 %	0,088

[1]: Volks- und Hauptschulabschluss als maximale Ausbildung der Eltern

[2]: höherer Schulabschluss als Volks- oder Hauptschulabschluss

3.4.2. Nicht geimpfte Kinder

Von 364 Kindern, die Fragen zur Impfung beantwortet haben, erhielten zwei Kinder überhaupt keine der zuvor aufgeführten Impfungen. Diese zwei Kinder gehörten der Kontrollgruppe (n=205) an. In der Fallgruppe (n=159) erhielten alle Kinder mindestens eine Impfung.

3.4.3. BCG-Impfung

Bei 343 Kindern wurde die Frage nach BCG-Impfung beantwortet. Nicht BCG geimpft waren 69 Kinder, davon 35 Kinder, die der Kontrollgruppe angehören, und 34 Kinder der Fallgruppe. BCG-Impfung erhielten 274 Kinder, davon 158 Kinder aus der Kontrollgruppe und 116 Kinder aus der Fallgruppe.

Somit waren 81,9 % der Kontrollgruppe und 77,3 % der Fallgruppe gegen Tbc geimpft.

Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, $p=0,299$).

Die Kontrollgruppe wurde auch der Anamnesegruppe (n=109) und der Atopisches-Ekzem-Gruppe (n=41) gegenübergestellt.

Dabei ergab sich, dass in der Anamnesegruppe 74,3 % (n=81) gegen Tbc geimpft waren, in der Atopisches-Ekzem-Gruppe waren es 85,4 % (n=35).

Auch hier ist der Unterschied statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, $p=0,188$).

Im Datensatz der Querschnittstudie von 1996 konnte ebenfalls kein Zusammenhang mit dem atopischen Ekzem festgestellt werden, daher wurde keine weitergehende Analyse durchgeführt.

3.4.4. DPT-Impfung

Bei 361 Kindern wurde die Frage nach DPT-Impfung beantwortet. Nicht DPT geimpft waren 135 Kinder, davon 80 Kinder, die der Kontrollgruppe angehörten und 55 Kinder der Fallgruppe. DPT-Impfung erhielten 226 Kinder, davon 124 Kinder aus der Kontrollgruppe und 102 Kinder aus der Fallgruppe.

Somit waren 60,8 % der Kontrollgruppe DPT-geimpft, in der Fallgruppe waren es 65,0 %.

Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, $p=0,415$).

Die Kontrollgruppe wurde auch der aufgeteilten Fallgruppe in Anamnesegruppe (n=115) und Atopisches-Ekzem-Gruppe (n=42) gegenübergestellt. Dabei ergab sich, dass in der Anamnesegruppe 66,1 % (n=76) der Kinder DPT-geimpft waren, in der Atopisches-Ekzem-Gruppe waren es 61,9 % (n=26).

Auch hier ist der Unterschied statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, $p=0,640$).

Im Datensatz der Querschnittstudie von 1996 konnte ebenfalls kein Zusammenhang mit dem atopischen Ekzem festgestellt werden, daher wurde keine weitergehende Analyse durchgeführt.

3.4.5. DT-Impfung

Bei 361 Kindern wurde die Frage nach DT-Impfung beantwortet. Nicht DT geimpft waren 228 Kinder, davon 126 Kinder, die der Kontrollgruppe angehörten, und 102 Kinder der Fallgruppe. DT-Impfung erhielten 133 Kinder, davon 78 Kinder aus der Kontrollgruppe und 55 Kinder aus der Fallgruppe.

Somit waren 38,2 % der Kontrollgruppe und 35,0 % der Fallgruppe DT-geimpft.

Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, $p=0,532$).

Die Kontrollgruppe wurde auch der aufgeteilten Fallgruppe in Anamnesegruppe ($n=115$) und der Atopisches-Ekzem-Gruppe ($n=42$) gegenübergestellt. Dabei ergab sich, dass in der Anamnesegruppe 33,9 % ($n=39$) und in der Atopisches-Ekzem-Gruppe 38,1 % ($n=16$) der Kinder DT geimpft waren.

Auch hier ist der Unterschied statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, $p=0,733$).

Im Datensatz der Querschnittstudie von 1996 konnte ebenfalls kein Zusammenhang mit dem atopischen Ekzem festgestellt werden, daher wurde keine weitergehende Analyse durchgeführt.

3.4.6. Polio-Impfung

Bei 353 Kindern wurde die Frage nach Polio-Impfung beantwortet. Nicht Polio geimpft waren drei Kinder, davon zwei Kinder, die der Kontrollgruppe angehören und ein Kind der Fallgruppe. Polio-Impfung erhielten 350 Kinder, davon 198 Kinder aus der Kontrollgruppe und 152 Kinder aus der Fallgruppe.

Somit waren 99,0 % der Kontrollgruppe und 99,3 % der Fallgruppe Polio-geimpft.

Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, $p=0,725$).

Die Kontrollgruppe wurde auch der aufgeteilten Fallgruppe in Anamnesegruppe ($n=112$) und der Atopisches-Ekzem-Gruppe ($n=41$) gegenübergestellt. Dabei ergab sich, dass in der Anamnesegruppe 100 % und in der Atopisches-Ekzem-Gruppe 97,6 % der Kinder geimpft waren.

Auch hier ist der Unterschied statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, $p=0,326$).

Im Datensatz der Querschnittstudie von 1996 konnte ebenfalls kein Zusammenhang mit dem atopischen Ekzem festgestellt werden, daher wurde keine weitergehende Analyse durchgeführt.

3.4.7. MMR-Impfung

Bei 294 Kindern wurde die Fragen nach Masern-, Mumps- und Röteln-Impfung beantwortet. Weder Masern-, Mumps- noch Rötelnimpfung erhielten 30 Kinder, davon 15 Kinder, die der Kontrollgruppe angehören und 15 Kinder der Fallgruppe. MMR-Impfung erhielten 264 Kinder, davon 145 Kinder aus der Kontrollgruppe und 119 Kinder aus der Fallgruppe.

Somit waren 90,6 % der Kontrollgruppe und 88,8 % der Fallgruppe MMR-geimpft.

Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, $p=0,373$).

Die Kontrollgruppe wurde auch der aufgeteilten Fallgruppe in Anamnesegruppe ($n=100$) und Atopisches-Ekzem-Gruppe ($n=34$) gegenübergestellt. Dabei ergab sich, dass in der Anamnesegruppe 92,0 % und in der Atopisches-Ekzem-Gruppe 79,4 % MMR-Impfung erhielten. Auch hier ist der Unterschied statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, $p=0,098$).

Im Datensatz der Querschnittstudie von 1996 konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang mit dem atopischen Ekzem festgestellt werden, daher wurde keine weitergehende Analyse durchgeführt.

3.4.8. Hib-Impfung

Bei 343 Kindern wurde die Frage nach Hib-Impfung beantwortet. Nicht Hib geimpft waren 56 Kinder, davon 34 Kinder, die der Kontrollgruppe angehören und 22 Kinder der Fallgruppe. Hib-Impfung erhielten 264 Kinder, davon 144 Kinder aus der Kontrollgruppe und 120 Kinder aus der Fallgruppe.

Somit waren 80,9 % der Kontrollgruppe und 84,5 % der Fallgruppe Hib-geimpft.

Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, $p=0,399$).

Die Kontrollgruppe wurde auch der aufgeteilten Fallgruppe in Anamnesegruppe ($n=104$) und der Atopisches-Ekzem-Gruppe ($n=38$) gegenübergestellt. Dabei ergab sich, dass in der Anamnesegruppe 84,6 % ($n=88$) und in der Atopisches-Ekzem-Gruppe 84,2 % ($n=32$) eine Hib-Impfung erhielten.

Auch hier ist der Unterschied statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, $p=0,699$).

Im Datensatz der Querschnittstudie von 1996 konnte ebenfalls kein Zusammenhang mit dem atopischen Ekzem festgestellt werden, daher wurde keine weitergehende Analyse durchgeführt.

In den Daten der Querschnittstudie deutete sich jedoch ein Zusammenhang an zwischen der Hib-Impfung und Variablen, welche auf eine erhöhte Allergiedisposition hinweisen. Dies wurde genauer untersucht (*siehe folgenden Punkt 3.4.8.1*).

3.4.8.1. Impfung und Allergie

Die oben aufgeführten Impfungen wurden mit Daten aus der Querschnittstudie zu Asthma, Heuschnupfen, Allergie auf Hausstaubmilben (RAST u. Prick), Gräserpollen (RAST u. Prick), Birkenpollen (RAST u. Prick) und atopischem Ekzem verglichen.

Dabei ergab sich ein deutlich positiver Zusammenhang zwischen Hib-Impfung und einem positiven Hautpricktest auf Gräser und Birke (Tab. 6).

Die Sensibilisierung auf Gräser- und Birkenpollen bei Hib-geimpften Kindern konnte jedoch im Blut (RAST) nicht vermehrt beobachtet werden.

Tab. 6: Prozentualer positiver Hautpricktest auf Gräser und Birkenpollen bei Kindern mit und ohne Hib-Impfung

	Hib-Impfung		χ^2 -Test: p-Wert
	ja	nein	
Positiver Prick-Gräser n=222	20,2 %	14,2 %	0,026
Positiver Prick-Birke n=101	9,8 %	4,4 %	0,005

Da Allergien bei besser ausgebildeten Eltern häufiger vorkommen, wurde überprüft, ob der beobachtete Effekt eventuell nur auf eine unterschiedliche Impfbereitschaft bei den verschiedenen sozialen Gruppen zurückzuführen ist. Dafür wurde die Hib-Impfung sowie positive Prick- und RAST-Testung auf Gräser und Birke in drei unterschiedlichen sozialen Gruppen (Ausländer, Deutsche mit niedrigem Bildungsstand und Deutsche mit höherem Bildungsstand) untersucht (Tab. 7 und 8).

Tab. 7: Häufigkeit von Hib-Impfung bei unterschiedlichen sozialen Gruppen

Impfung	Ausländer n=455	Deutsche mit niedrigem Bildungsstand [1] n=277	Deutsche mit höherem Bildungsstand [2] n=723
Hib ja	45,5 %	63,5 %	71,5 %
Hib nein	22,6 %	17,7 %	16,9 %
Hib unbekannt	31,9 %	18,8 %	11,6 %
χ^2 -Test: p < 0,001			

[1]: Volks- und Hauptschulabschluss als maximale Ausbildung der Eltern

[2]: höherer Schulabschluss als Volks- oder Hauptschulabschluss

Tab. 8: Atopie bzw. Allergiesymptome bei Hib-geimpften und nicht Hib-geimpften Kindern in unterschiedlichen sozialen Gruppen

	Ausländer			Deutsche mit niedrigem Bildungsstand [2]			Deutsche mit höherem Bildungsstand [3]		
	Hib-Impfung		χ^2 -Test p-Wert	Hib-Impfung		χ^2 -Test p-Wert	Hib-Impfung		χ^2 -Test p-Wert
	ja n=103	nein n=207		ja n=176	nein n=49		ja n=517	nein n=122	
Atop. Ekzem	3,9 %	1,9 %	0,363	4,0 %	4,1 %	0,974	5,8 %	4,9 %	0,690
Ekzem n.AD [1]	3,9 %	3,9 %	0,994	10,5 %	8,3 %	0,663	21,6 %	16,0 %	0,170
Birke Prick	5,3 %	1,1 %	0,084	11,9 %	10,9 %	0,841	10,7 %	4,9 %	0,073
Birke RASt	4,6 %	5,7 %	0,734	14,0 %	5,6 %	0,170	11,3 %	6,7 %	0,210
Gräser Prick	14,4 %	5,4 %	0,026	17,6 %	21,7 %	0,526	23,1 %	17,6 %	0,227
Gräser RASt	11,5 %	8,6 %	0,525	27,3 %	19,4 %	0,344	21,7 %	18,0 %	0,442

[1]: Ekzem nach Arzt diagnose

[2]: Volks- und Hauptschulabschluss als maximale Schulbildung der Eltern

[3]: höherer Schulabschluss als Volks- oder Hauptschulabschluss

3.5. Einfluss von Infektionskrankheiten

Die Frage nach den Krankheiten Masern, Mumps, Röteln, Keuchhusten, Diphtherie, Scharlach, eitrige Angina, Windpocken und Ringelröteln wurden in allen 376 Fragebögen der Fall-Kontrollgruppe beantwortet.

An Diphtherie erkrankte kein Kind.

Die Kontrollgruppe wurde wieder sowohl der Fallgruppe als auch der in Anamnese-Gruppe und Atopisches-Ekzem-Gruppe aufgeteilten Fallgruppe, gegenübergestellt.

Einen Überblick geben Tab. 9 und 10.

Tab. 9: Prävalenz von Infektionskrankheiten bei Fällen und Kontrollen

Erkrankung	Kontrollen		Fälle		χ^2 -Test p-Wert
	n	%	n	%	
Masern	10	4,7 %	12	7,3 %	0,287
Mumps	7	3,3 %	6	3,7 %	0,851
Röteln	19	9,0 %	11	6,7 %	0,424
Pertussis	50	23,6 %	19	11,6 %	0,003
Pertussis trotz DPT-Impf.	12	9,7 %	7	6,9 %	0,448
Pertussis ohne DPT-Impf.	27	45,8 %	9	22,0 %	0,015
Scharlach	60	28,3 %	54	32,9 %	0,333
Windpocken	166	78,3 %	144	87,8 %	0,016
Eitrige Angina	34	16,0 %	41	25,0 %	0,031
Ringelröteln	25	11,8 %	27	13,8 %	0,193

Tab. 10: Prävalenz von Infektionskrankheiten bei Kontrollgruppe, Ekzem in Anamnese und Atop. Ekzem

Erkrankung	Kontrollen		Ekzem in anamnese		atop. Ekzem-		χ^2 -Test p-Wert
	n	%	n	%	n	%	
Masern	10	4,7 %	9	7,6 %	3	6,7 %	0,554
Mumps	7	3,3 %	4	3,4 %	2	4,4 %	0,928
Röteln	19	9,0 %	9	7,6 %	2	4,4 %	0,585
Pertussis	50	23,6 %	13	10,9 %	6	13,3 %	0,011
Pertussis trotz DPT-Impf.	12	9,7 %	4	5,3 %	3	11,5 %	0,457
Pertussis Ohne DPT-Impf.	27	45,8 %	7	25,0 %	2	15,4 %	0,043
Scharlach	60	28,3 %	42	35,3 %	12	26,7 %	0,352
Windpocken	166	78,3 %	102	85,7 %	42	93,3 %	0,029
Eitrig Angina	34	16,0 %	31	26,1 %	10	22,2 %	0,084
Ringelröteln	25	11,8 %	25	21,0 %	2	4,4 %	0,010

3.5.1. Infektionskrankheiten und Sozialstatus

Um den Sozialstatus als Einflussfaktor auf die Lebenszeitprävalenz von Infektionskrankheiten der Kinder zu untersuchen, wurden die Daten der Fall-/Kontrollstudie innerhalb von zwei sozialen Gruppen untersucht und verglichen. An der Fall-/Kontrollstudie nahmen nur deutsche Kinder teil, deshalb entfällt hier die Ausländergruppe (Tab. 11).

Ein signifikanter Unterschied zwischen der Erkrankungshäufigkeit in den zwei unterschiedlichen sozialen Gruppen zeigt sich bei der Keuchhustenerkrankung. Hier sind Kinder aus sozial schwächeren Familien deutlich häufiger erkrankt (χ^2 -Test, $p=0,018$).

Tab. 11: Prävalenz von Infektionskrankheiten in den einzelnen sozialen Gruppen

Erkrankung	Deutsche mit niedrigem Bildungsstand ^[1]		Deutsche mit höherem Bildungsstand ^[2]		χ^2 -Test p-Wert
	n		n		
Masern	7	9,1 %	15	5,1 %	0,187
Mumps	5	6,5 %	8	2,7 %	0,109
Röteln	10	13,0 %	20	6,8 %	0,076
Pertussis	21	27,3 %	46	15,6 %	0,018
Scharlach	22	28,6 %	91	31,0 %	0,686
Windpocken	58	75,3 %	248	84,4 %	0,064
eitrige Angina	13	16,9 %	62	21,1 %	0,413
Ringelröteln	13	16,9 %	39	13,3 %	0,416

[1]: Volks- und Hauptschulabschluss als maximale Ausbildung der Eltern

[2]: höherer Schulabschluss als Volks- oder Hauptschulabschluss

3.5.2. Masern-, Mumps- und Rötelerkrankung

Masern:

Die Lebenszeitprävalenz der Masernerkrankung lag durchschnittlich bei 5,9 % (n=22) der Gesamtzahl der Kinder.

In der Kontrollgruppe waren von 212 Kindern 4,7 % (n=10) erkrankt, in der Fallgruppe mit 164 Kindern waren es 7,3 % (n=12). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, p=0,287).

Bei der Unterteilung der Fallgruppe in die Anamnesegruppe (n=119) und in die Atopisches-Ekzem-Gruppe (n=45) ergab sich Folgendes: In der Anamnesegruppe waren 7,6 % (n=9) an Masern erkrankt, in der Atopisches-Ekzem-Gruppe waren es 6,7 % (n=3) der Kinder.

Auch hier ist der Unterschied statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, p=0,554).

Mumps:

Die Lebenszeitprävalenz der Mumpserkrankung lag durchschnittlich bei 3,5 % (n=13) der Gesamtzahl der Kinder.

In der Kontrollgruppe waren von 212 Kindern 3,3 % (n=7) an Mumps erkrankt, in der Fallgruppe mit 164 Kindern waren es 3,7 % (n=6). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, p=0,851).

Bei der Unterteilung der Fallgruppe in die Anamnesegruppe (n=119) und in die Atopisches-Ekzem-Gruppe (n=45) ergab sich, dass in der Anamnesegruppe 3,4 % (n=4) und in der Atopisches-Ekzem-Gruppe 4,4 % (n=2) der Kinder an Mumps erkrankt waren.

Auch hier ist der Unterschied statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, p=0,928).

Röteln:

Die Lebenszeitprävalenz der Rötelerkrankung lag durchschnittlich bei 8,0 % (n=30) der Gesamtzahl der Kinder.

In der Kontrollgruppe waren von 212 Kindern 9,0 % (n=19) an Röteln erkrankt, in der Fallgruppe mit 164 Kindern waren es 6,7 % (n=11). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, p=0,424).

Bei der Unterteilung der Fallgruppe in die Anamnesegruppe (n=119) und in die Atopisches-Ekzem-Gruppe (n=45) ergab sich Folgendes: In der Anamnesegruppe waren 7,6 % (n=9) an Röteln erkrankt, in der Atopisches-Ekzem-Gruppe waren es 4,4 % (n=2) der Kinder. Auch hier ist der Unterschied statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, p=0,585).

3.5.3. Keuchhustenerkrankung

Die Lebenszeitprävalenz der Keuchhustenerkrankung lag durchschnittlich bei 8,0 % (n=69) der Gesamtzahl der Kinder.

Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Kindern mit bzw. ohne Ekzemerkrankung (χ^2 -Test, p=0,003). In der Kontrollgruppe waren von 212 Kindern 23,6 % (n=50) an Keuchhusten erkrankt, in der Fallgruppe mit 164 Kindern waren es mit 11,6 % (n=19) deutlich weniger Kinder.

Auch bei der Unterteilung der Fallgruppe in die Anamnesegruppe (n=119) und in die Atopisches-Ekzem-Gruppe (n=45) konnte eine ähnlich hohe Signifikanz nachgewiesen werden (χ^2 -Test, p=0,011). Es ergab sich, dass in der Anamnesegruppe 10,9 % (n=13) und in der Atopisches-Ekzem-Gruppe 13,3 % (n=6) an Keuchhusten erkrankt waren (Abb. 10 und Abb. 11).

Bei den Kindern, welche trotz Pertussisimpfung an Keuchhusten erkrankt waren, zeigte sich in den einzelnen Gruppen kein signifikanter Unterschied (Tab. 9 und Tab. 10).

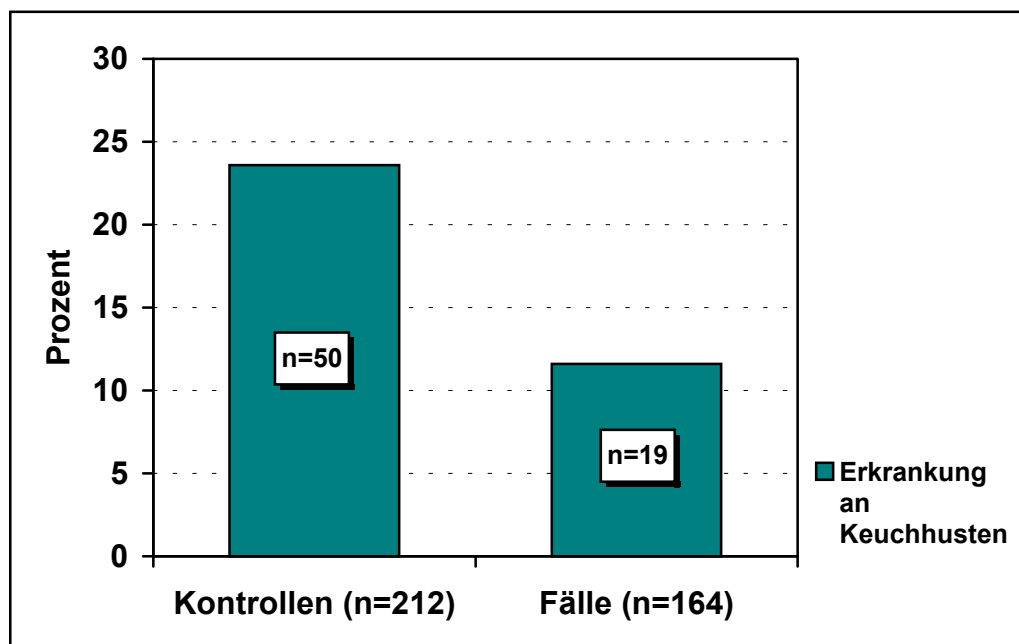


Abb. 10: Erkrankung an Keuchhusten bei Kontrollen und Fällen.

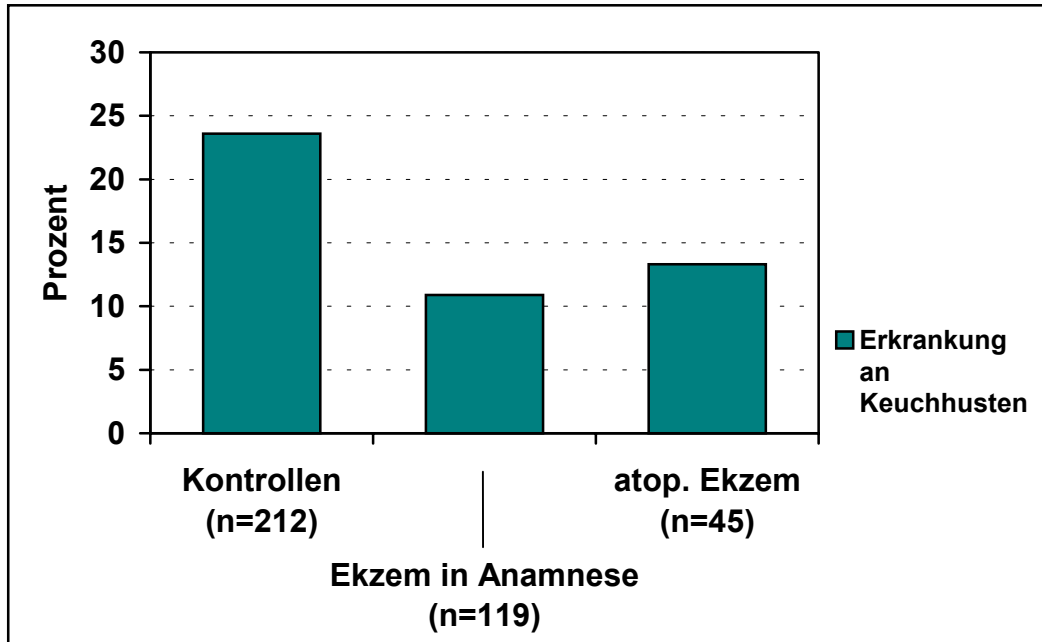


Abb. 11: Erkrankung an Keuchhusten in der Kontrollegruppe, Anamnese- und der Atopisches-Ekzem-Gruppe

Tab. 12: Übersicht des Erkrankungsalters von juckendem Hautausschlag und Keuchhusten bei den 8 Fällen mit bekanntem Erstmanifestationsalter

	Alter der Erstmanifestation eines juckenden Hautausschlags	Erkrankungsalter an Keuchhusten
Fall 1	vor 2. Lj.	im 5. Lj
Fall 2	nach dem 4. Lj.	im 5. Lj
Fall 3	vor 2. Lj	im 4. Lj
Fall 4	vor 2. Lj	im 6. Lj
Fall 5	vor 2. Lj	im 5. Lj
Fall 6	vor 2. Lj	im 6. Lj
Fall 7	vor 2. Lj	im 2. Lj
Fall 8	im 2. – 4. Lj	im 3. Lj

Da sich bei den Fällen eine deutlich niedrigere Lebenszeitprävalenz der Keuchhustenerkrankung zeigte, wurde auch das Erkrankungsalter mit der Kontrollgruppe verglichen. Hier ergab sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen. Der Mittelwert in der Kontrollgruppe lag bei 3,30 Jahren mit einer Standardabweichung von 1,68; bei den Fällen war das mittlere Erkrankungsalter 3,37 Jahre mit einer Standardabweichung von 1,46.

Daten zur Erstmanifestation des juckenden Hautausschlages bei den 19 an Keuchhusten erkrankten Kindern (Fallgruppe) lagen nur in 8 Fällen vor. Bei 6 Kindern lag das Alter der Erstmanifestation eines juckenden Hautausschlages deutlich vor dem Erkrankungsalter an Keuchhusten (Tab. 12).

Die Keuchhustenerkrankung war in der höheren sozialen Schicht signifikant seltener vertreten als in der Gruppe mit der geringeren Ausbildung der Eltern (Tab. 11).

Bei der getrennten Untersuchung der Erkrankungshäufigkeit von Fällen und Kontrollen in den einzelnen sozialen Gruppen, blieb die signifikant niedrigere Erkrankungshäufigkeit an Keuchhusten bei den Fällen nur in der höheren sozialen Schicht bestehen (χ^2 -Test, $p=0,034$).

3.5.4. Scharlacherkrankung

Die Lebenszeitprävalenz der Scharlacherkrankung lag durchschnittlich bei 30,3 % ($n=114$) der Gesamtzahl der Kinder.

In der Kontrollgruppe waren von 212 Kindern 28,3 % ($n=60$) an Scharlach erkrankt, in der Fallgruppe mit 164 Kindern waren es 32,9 % ($n=54$) Kinder. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, $p=0,333$).

Bei der Unterteilung der Fallgruppe in die Anamnesegruppe ($n=119$) und in die Atopisches-Ekzem-Gruppe ($n=45$) ergab sich Folgendes: in der Anamnesegruppe waren 35,3 % ($n=42$) der Kinder an Scharlach erkrankt, in der Atopisches-Ekzem-Gruppe waren es 26,7 % ($n=12$). Auch hier ist der Unterschied statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, $p=0,352$).

3.5.5. Windpockenerkrankung

Die Lebenszeitprävalenz der Windpockenerkrankung lag durchschnittlich bei 82,4 % (n=310) der Gesamtanzahl der Kinder.

Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Kindern mit und ohne atopischem Ekzem, wobei die Erkrankungshäufigkeit bei den Ekzemkindern höher lag. In der Fallgruppe waren von 164 Kindern 87,8 % (n=144) an Windpocken erkrankt, in der Kontrollgruppe mit 212 Kindern lag die Erkrankungshäufigkeit mit 78,3 % (n=166) deutlich niedriger (χ^2 -Test, p=0,016).

Auch bei der Unterteilung der Fallgruppe in die Anamnesegruppe (n=119) und in die Atopisches-Ekzem-Gruppe (n=45) zeigte sich die statistische Signifikanz. Es ergab sich, dass in der Anamnesegruppe 85,7 % (n=102) und in der Atopisches-Ekzem-Gruppe 93,3 % (n=42) an Windpocken erkrankt waren (χ^2 -Test, p=0,029). Siehe dazu Abb. 12 und 13.

Bei der Altersverteilung der Windpockenerkrankung zeigte sich eine nahezu gleichmäßige Verteilung zwischen der Kontroll- und der Fallgruppe.

Das mittlere Erkrankungsalter in der Kontrollgruppe lag bei 4,16 Jahren mit einer Standardabweichung von 1,66; in der Fallgruppe war der Mittelwert 4,31 Jahre mit einer Standardabweichung von 1,73.

Wann der juckende Hautausschlag bei den 144 an Windpocken erkrankten Kindern (Fallgruppe) auftrat, war in 68 Fällen bekannt. Zwei Kinder erkrankten an Windpocken vor der Erstmanifestation des juckenden Hautausschlages, bei 5 Kindern lag die Windpockenerkrankung im gleichem Lebensjahr bei den übrigen 61 Kindern nach den ersten Symptomen eines juckenden Hautausschlages.

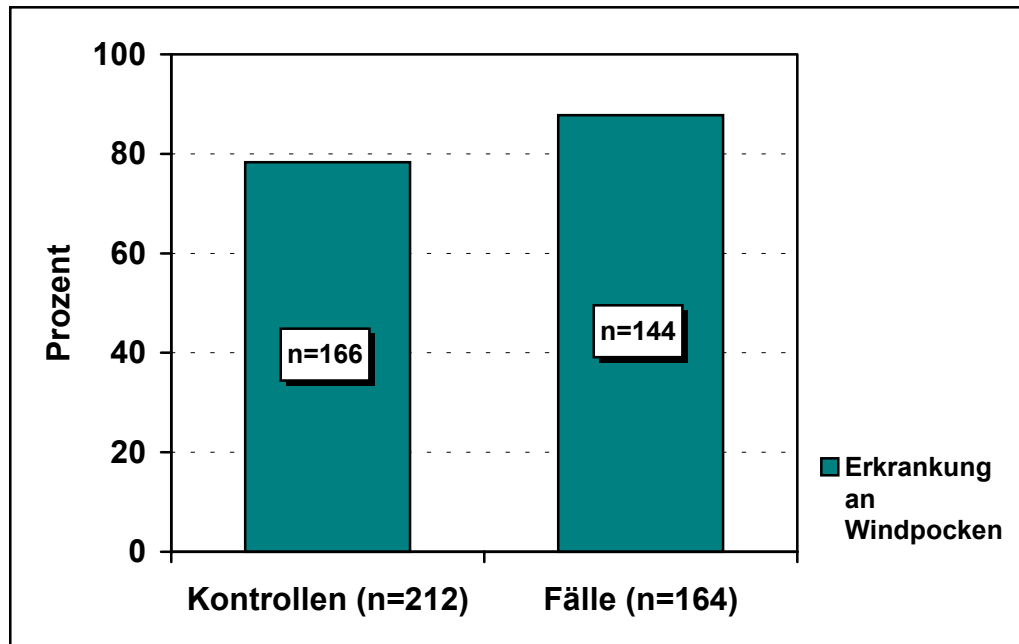


Abb. 12: Erkrankung an Windpocken bei Kontrollen und Fällen

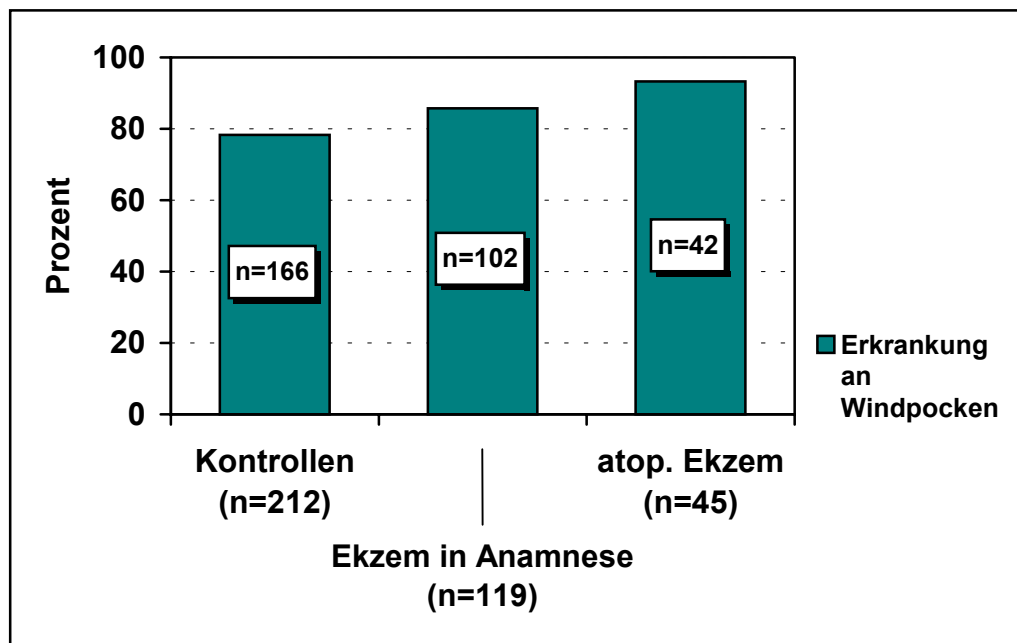


Abb. 13: Erkrankung an Windpocken in der Kontrollgruppe, Anamnese- und Atopisches-Ekzem-Gruppe

3.5.6. Erkrankung mit eitriger Angina

Die Lebenszeitprävalenz der eitrigen Angina lag durchschnittlich bei 19,9 % (n=75) der Gesamtzahl der Kinder.

Atopische Kinder erkrankten deutlich häufiger. In der Fallgruppe waren es von 164 Kindern 25,0 % (n=41), in der Kontrollgruppe erkrankten von 212 Kindern nur 16,0 % (n=34) der Kinder an eitriger Angina. Der Unterschied ist statistisch signifikant (χ^2 -Test, p=0,031).

Auch bei der Unterteilung der Fallgruppe in die Anamnesegruppe (n=119) und in die Atopisches-Ekzem-Gruppe (n=45) bestand ein Unterschied, wenn auch weniger signifikant (χ^2 -Test, p=0,084). Es ergab sich, dass in der Anamnesegruppe 26,1 % (n=31) und in der Atopisches-Ekzem-Gruppe 22,2 % (n=10) an eitriger Angina erkrankt waren. Siehe Abb.14 und Abb. 15.

Die Häufigkeit der Erkrankung an eitriger Angina war bei Kindern mit unterschiedlichem Sozialstatus nahezu identisch.

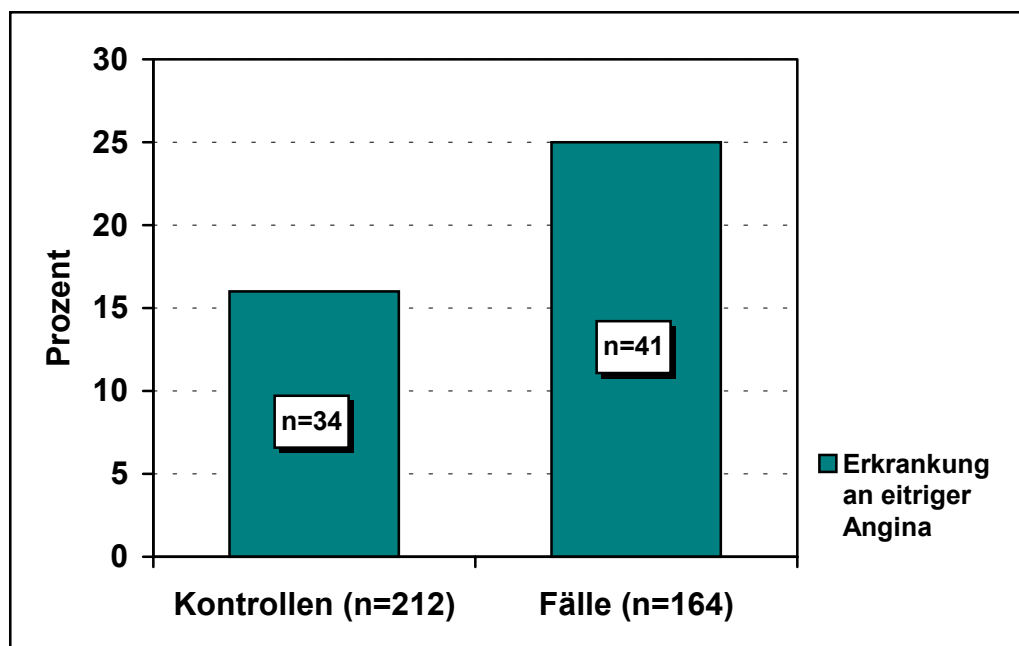


Abb. 14: Erkrankung an eitriger Angina bei Kontrollen und Fällen

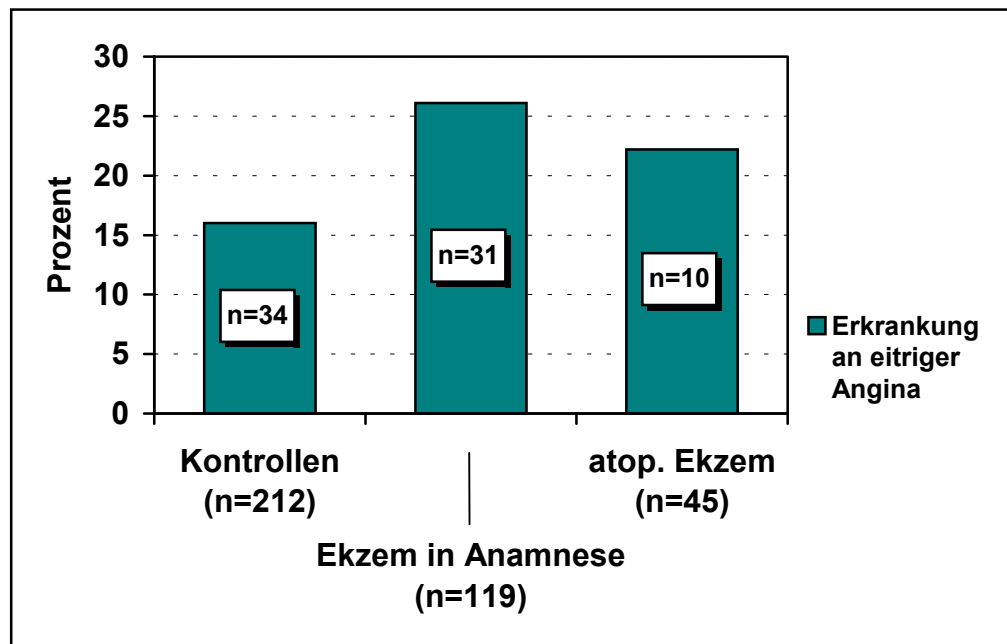


Abb. 15: Erkrankung an eitriger Angina in der Kontroll-, Anamnese- und Atopisches-Ekzem-Gruppe

Kein signifikanter Unterschied zeigte sich in der Altersverteilung der Erkrankung mit eitriger Angina (χ^2 -Test, $p=0,244$). In der Kontrollgruppe erkrankten die Kinder etwas häufiger im ersten Lebensjahr während in der Fallgruppe der Erkrankungsgipfel im vierten und fünften Lebensjahr lag.

Der Mittelwert des Erkrankungsalters lag in der Kontrollgruppe bei 3,56 Jahren mit einer Standardabweichung von 1,64; in der Fallgruppe lag das mittlere Erkrankungsalter bei 4,17 Jahren, die Standardabweichung betrug hier 1,53.

Wann der juckende Hautausschlag bei den 41 an eitriger Angina erkrankten Kindern (Fallgruppe) auftrat, war in 18 Fällen bekannt. Bei einem von diesen 18 Kindern lag das Erkrankungsalter an eitriger Angina vor dem Alter der Erstmanifestation eines juckenden Hautausschlages.

3.5.7. Erkrankung mit Ringelröteln

Die Lebenszeitprävalenz der Ringelröteln lag durchschnittlich bei 13,8 % (n=52) der Gesamtzahl der Kinder.

In der Kontrollgruppe waren von 212 Kindern 11,8 % (n=25) an Ringelröteln erkrankt, in der Fallgruppe mit 164 Kindern waren es 16,5 % (n=27) Kinder. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, p=0,193).

Bei der Unterteilung der Fallgruppe in die Anamnesegruppe (n=119) und in die Atopisches-Ekzem-Gruppe (n=45) ergab sich Folgendes: In der Anamnesegruppe waren 21,0 % (n=25) und in der Atopisches-Ekzem-Gruppe nur 4,4 % (n=2) der Kinder an Ringelröteln erkrankt. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den einzelnen Gruppen (χ^2 -Test, p=0,010).

Das Erkrankungsalter an Ringelröteln lag bei den zwei Kindern aus der Ekzemgruppe im 2. und 5. Lebensjahr. Wann jedoch der juckende Hautauschlag bei den 2 an Ringelröteln erkrankten Kindern zum ersten Mal auftrat, war jedoch nicht bekannt.

Die Häufigkeit der Erkrankung an Ringelröteln war bei Kindern mit unterschiedlichem Sozialstatus nahezu identisch.

3.6. Einfluss von Antibiotika

3.6.1. Antibiotika-Einnahme und Sozialstatus

Um zu untersuchen, inwieweit die Einnahmehäufigkeit von Antibiotika vom Sozialstatus der Eltern beeinflusst wird, wurden die entsprechenden Daten in den zwei unterschiedlichen sozialen Gruppen untersucht. Hier zeigte sich nur eine signifikante Erhöhung der Einnahme von Antibiotika im 2. – 3. Lebensjahr bei der höheren sozialen Schicht (χ^2 -Test $p= 0,015$). Die Kategorie „öfter als 5 mal“ kann aufgrund der geringen Fallzahl vernachlässigt werden. Ein Überblick gibt Tab. 13.

Tab. 13: Prozentuale Häufigkeit von Antibiotika-Einnahme in den sozialen Schichten

Antibiotika-Einnahme		n	Deutsche mit niedrigem Bildungsstand ^[1]	n	Deutsche mit höherem Bildungsstand ^[2]	χ^2 -Test p-Wert
im 1. Lebensjahr	keinmal	43	58,9 %	189	67,0 %	0,127
	1-2 mal	21	28,8 %	79	28,0 %	
	3-4 mal	5	6,8 %	9	3,2 %	
	≥ 5 mal	4	5,5 %	5	1,8 %	
2. u. 3. Lebensjahr	keinmal	31	41,9 %	92	32,4 %	0,015
	1-2 mal	31	41,9 %	159	56,0 %	
	3-4 mal	7	9,5 %	29	10,2 %	
	≥ 5 mal	5	6,8 %	4	1,4 %	
im 4.-6. Lebensjahr	keinmal	24	32,0 %	85	29,7 %	0,543
	1-2 mal	34	45,3 %	149	52,1 %	
	3-4 mal	12	16,0 %	42	14,7 %	
	≥ 5 mal	5	6,7 %	10	3,5 %	

[1]: Volks- und Hauptschulabschluss als maximale Ausbildung der Eltern

[2]: höherer Schulabschluss als Volks- oder Hauptschulabschluss

3.6.2. Häufigkeit von Antibiotika-Einnahme im ersten Lebensjahr

Die Frage nach der Häufigkeit von Antibiotika-Einnahme im ersten Lebensjahr wurden in 359 Fragebögen beantwortet.

In der Kontrollgruppe gaben 67,0 % (n=138) der Personen an, im ersten Lebensjahr keimale Antibiotika verwendet zu haben, in der Fallgruppe waren es 63,4 % (n=97).

1–2mal wurde im erstem Lebensjahr Antibiotika in der Kontrollgruppe von 26,7 % (n=55) und in der Fallgruppe von 30,1 % (n=46) verwendet.

3–4mal kam es im erstem Lebensjahr zur Antibiotika-Anwendung bei 3,9 % sowohl in der Kontroll- (n=8) als auch in der Fallgruppe (n=6).

Der Prozentsatz der Kinder, welche 5mal und öfter Antibiotika im ersten Lebensjahr anwenden mussten, war in beiden Gruppen ähnlich. In der Kontrollgruppe waren es 2,4 % (n=5) und in der Fallgruppe 2,6 % (n=4). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, p=0,910).

Auch bei der Unterteilung der Fallgruppe in die Anamnesegruppe und in die Atopisches-Ekzem-Gruppe zeigte sich im Hinblick auf Antibiotika-Anwendung im ersten Lebensjahr in diesem Datensatz kein signifikanter Zusammenhang zwischen Antibiotika-Anwendung und dem Auftreten von atopischem Ekzem (χ^2 -Test, p=0,991). Siehe dazu Tab. 14.

Tab. 14: Prozentuale Häufigkeit von Antibiotika-Einnahme im ersten Lebensjahr

		Kontrollen n=206	Fälle n=153	Ekzem in Anamnese n=110	atop. Ekzem n=43
Antibiotika- einnahme im ersten Lebensjahr	keinmal	67,0 %	63,4 %	64,5 %	60,5 %
	1–2 mal	26,7 %	30,1 %	29,1 %	32,6 %
	3–4 mal	3,9 %	3,9 %	3,6 %	4,7 %
	≥ 5 mal	2,4 %	2,6 %	2,7 %	2,3 %

3.6.3. Häufigkeit von Antibiotika-Einnahme im zweiten und dritten Lebensjahr

Größere Unterschiede in der Kontroll- und Fallgruppe zeigten sich in der Frage nach Antibiotika-Anwendung im 2. und 3. Lebensjahr, welche 362mal beantwortet wurde. Keine Antibiotika-Einnahme gaben in der Kontrollgruppe 39,1 % (n=81), in der Fallgruppe 27,7 % (n=43) an. 1–2mal wurde auf Antibiotika in der Kontrollgruppe von 48,8 % (n=101) und in der Fallgruppe von 59,4 % (n=92) zurückgegriffen. 3–4maliger Antibiotikagebrauch lag in der Kontrollgruppe bei 11,1 % (n=23) und in der Fallgruppe bei 8,4 % (n=13).

1 % (n=2) der Kontrollgruppe verwendete Antibiotika 5mal und häufiger im 2. – 4. Lebensjahr, während es in der Fallgruppe 4,5 % (n=7) der Kinder waren. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen bei jedoch kleiner Fallzahl (χ^2 -Test, p=0,016).

Die Aufteilung der Fallgruppe in die Anamnese-Gruppe und in die Atopisches-Ekzem-Gruppe ergab, dass von 25,5 % (n=28) der Anamnese-Gruppe und von 33,3 % (n=15) der Atopisches-Ekzem-Gruppe keinmal auf Antibiotika zurückgegriffen wurde. In der Anamnese-Gruppe benötigten 60,9 % (n=67) und in der Atopisches-Ekzem-Gruppe 55,6 % (n=25) 1–2mal Antibiotika im 2. – 3. Lebensjahr.

Ähnlich hoch waren die Prozentsätze beider Gruppen bei 3–4maliger Antibiotika-Anwendung, nämlich 8,2 % (n=9) in der Anamnese-Gruppe und 8,9 % (n=4) in der Atopisches-Ekzem-Gruppe.

5,5 % (n=6) der Anamnese-Gruppe brauchten 5mal und öfter Antibiotika, in der Atopisches-Ekzem-Gruppe waren es 2,2 % (n=1). Der statistische Unterschied war bei der Auswertung in drei Gruppen etwas weniger signifikant (χ^2 -Test, p=0,052). Siehe Tab. 15 und Abb. 15.

Eltern aus höheren sozialen Schichten gaben ihren Kindern signifikant häufiger Antibiotika im 2. und 3. Lebensjahr (Tab.13). Bei der getrennten Untersuchung der Einnahmehäufigkeit bei Fällen und Kontrollen in den einzelnen sozialen Gruppen, blieb die signifikante Erhöhung der Einnahmehäufigkeit von Antibiotika bei den Fällen nur in der höheren sozialen Schicht bestehen (χ^2 -Test, p=0,008).

Tab. 15: Prozentuale Häufigkeit von Antibiotika-Einnahme im zweiten und dritten Lebensjahr

		Kontrollen n=207	Fälle n=155	Ekzem in Anamnese n=110	atop. Ekzem n=45
Antibiotika- einnahme im 2. u. 3. Lebensjahr	keinmal	39,1 %	27,7 %	25,5 %	33,3 %
	1–2 mal	48,8 %	59,4 %	60,9 %	55,6 %
	3–4 mal	11,1 %	8,4 %	8,2 %	8,9 %
	≥ 5 mal	1,0 %	4,5 %	5,5 %	2,2 %

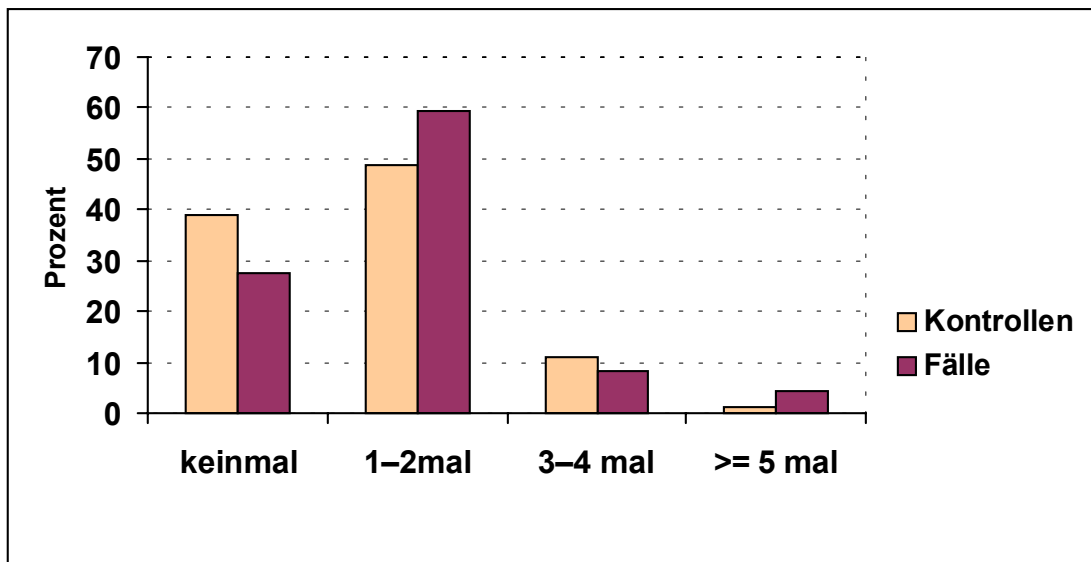


Abb. 16: Häufigkeit von Antibiotika-Einnahme im zweiten und dritten Lebensjahr bei Kontrollen und Fällen

In welchem Alter die Erstmanifestation des atopischen Ekzems lag, konnte bei 72 Kindern ermittelt werden (19,9 %). Bei 43 Kindern (59,7 %) lagen die Symptome des ersten juckenden Hautausschlages vor dem 2. Lebensjahr. Einen detaillierten Überblick gibt Tab. 16.

Da anzunehmen ist, dass Kinder, welche häufig an eitriger Angina erkrankt waren, auch häufiger Antibiotika einnahmen, wurde die Einnahmehäufigkeit von Antibiotika nochmals bei Fällen und Kontrollen untersucht, diesmal unter Ausschluss von Kindern, welche an eitriger Angina erkrankt waren. Auch hier ergab sich eine signifikante Häufung von Antibiotikagebrauch in der Fallgruppe mit 114 Kindern im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 173 Kindern (χ^2 -Test, $p=0,034$).

Von den 362 Kindern, welche Antibiotika im 2. – 4. Lebensjahr einnahmen, erhielten 234 Kinder kein Antibiotika in den ersten 12 Lebensmonaten. Unter diesen Kindern zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen (χ^2 -Test, $p=0,153$).

Auch ergab sich beim Vergleich der Kontrollgruppe mit der Gruppe von Kindern, welche am Untersuchungstag ein atopisches Ekzem aufwiesen (Atopisches-Ekzem-Gruppe) unter Vernachlässigung der Kinder, bei denen das Atopische Ekzem nur anamnestisch (Anamnesegruppe) zu erheben war, kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Antibiotika-Einnahme im 2. und 3. Lebensjahr (χ^2 -Test, $p=0,723$).

Tab. 16: Alter der Erstmanifestation von juckendem Hautausschlag bei Kindern mit Antibiotika-Einnahme im 2. und 3. Lebensjahr

Erstmanifestation juckender Hautausschlag	Antibiotika-Einnahme			
	keinmal n=24	1–2 mal n=38	3–4 mal n=8	≥ 5 mal n=2
vor 2. Lj.	54,2 %	63,2 %	62,5 %	50 %
2. – 4. Lj.	20,8 %	18,8 %	37,5 %	50 %
nach 4. Lj.	25,0 %	18,8 %	0 %	0 %

3.6.4. Häufigkeit von Antibiotika-Einnahme im vierten bis sechsten Lebensjahr

366 Probanden beantworteten die Frage nach Antibiotika-Einnahme im 4. – 6. Lebensjahr.

In der Kontrollgruppe konnten 31,3 % (n=65) ganz auf Antibiotika verzichten, in der Fallgruppe waren es 29,7 % (n=47).

53,8 % (n=112) der Kontrollgruppe benötigten 1–2mal Antibiotika während 46,2 % (n=73) der Fallgruppe Antibiotika gebrauchten.

11,1 % (n=23) der Kontrollgruppe und 19,6 % (n=31) der Fallgruppe verwendeten 3–4mal Antibiotika im 4. – 6. Lebensjahr. Desweiteren behelfen sich in der Kontrollgruppe 3,8 % (n=8) 5mal oder häufiger mit Antibiotika, in der Fallgruppe waren es 4,4 % (n=7).

Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, p=0,130).

Wieder wurde die Fallgruppe in die Anamnesegruppe und in die Atopisches-Ekzem-Gruppe unterteilt und der Kontrollgruppe gegenübergestellt.

Hier ergab sich, dass in der Anamnesegruppe 24,8 % (n=28) und in der Atopisches-Ekzem-Gruppe 42,2 % (n=19) keinmal Antibiotika im 4. – 6. Lebensjahr verwendeten.

48,7 % (n=55) der Anamnesegruppe und 40,0 % (n=18) der Atopisches-Ekzem-Gruppe benötigten Antibiotika 1–2mal zwischen dem 4. – 6. Lebensjahr.

Aus der Anamnesegruppe griffen 21,2 % (n=24) 3–4mal auf Antibiotika zurück, während es in der Atopisches-Ekzem-Gruppe 15,6 % (n=7) der Kinder waren.

Der Prozentsatz an Kindern, die 5mal und häufiger Antibiotika in diesem Zeitraum verwenden mussten, lag in der Anamnesegruppe bei 5,3 % (n=6) und in der Atopisches-Ekzem-Gruppe bei 2,2 % (n=1). Auch hier ist der Unterschied statistisch nicht signifikant (χ^2 -Test, p=0,130). Siehe dazu Tab. 17.

Tab. 17: Prozentuale Häufigkeit von Antibiotika-Einnahme im vierten bis sechsten Lebensjahr

		Kontrollen n=208	Fälle n=158	Ekzem in Anamnese n=113	atop. Ekzem n=45
Antibiotika- einnahme im 4. bis 6. Lebensjahr	keinmal	31,3 %	29,7 %	24,8 %	42,2 %
	1–2 mal	53,8 %	46,2 %	48,7 %	40,0 %
	3–4 mal	11,1 %	19,6 %	21,2 %	15,6 %
	≥ 5 mal	3,8 %	4,4 %	5,3 %	2,2 %

4. DISKUSSION

Ziel dieser Arbeit ist es, die Daten der MIRIAM-Studie auf einen möglichen Zusammenhang zwischen atopischem Ekzem einerseits und frühkindlichen Impfungen, Infektionskrankheiten und der Einnahme von Antibiotika andererseits zu überprüfen.

4.1. Diskussion der Methode

Die Datenerhebung erfolgte durch ausführliche Fragebögen, sowie durch ärztliche Begutachtungen im Rahmen der Einschulungsuntersuchung, was einen großen organisatorischen Vorteil darstellt. Bei 80 – 90 % der Kinder mit atopischem Ekzem liegt der Beginn der Erkrankung vor dem 5. – 7. Lebensjahr (*Rajka G., 1989*). Daher ist die Rekrutierung der Kohorte für eine Studie zur Klärung der Causa des atopischen Ekzems im Rahmen der Schuleingangsuntersuchungen für Erstklässler ideal. In diesem Alter sind allerdings viele Kinder, die in frühern Jahren an einem atopische Ekzem litten, wieder erscheinungsfrei. Daher wurden zur Fallgruppe auch die Kinder gezählt, bei denen in früherer Kindheit ein atopisches Ekzem anamnestisch festgestellt wurde. Ein weiterer Vorteil des Alters der Kohorte liegt in der Tatsache, dass sich die Eltern an durchgestandene Infektionskrankheiten, Impfungen, sowie Antibiotikatherapien noch besser erinnern können als bei jugendlichen Studienteilnehmern.

Problematisch bei der Interpretation der Ergebnisse bleibt bei dieser, wie auch bei den anderen zu dieser Fragestellung veröffentlichten Studien, die selektive Betrachtung einzelner Impfungen und Infektionskrankheiten, wodurch eventuelle Wechselwirkungen oder Synergismen nicht berücksichtigt werden können.

Die Beteiligungsrate der Querschnittstudie lag bei 68 %. Verglichen mit anderen epidemiologischen Studien ist der Rücklauf etwas niedriger, was durch die Ausführlichkeit des Fragebogens und dem damit verbundenen Zeitaufwand zu erklären ist.

Dass die Teilnahmebereitschaft mit dem Grad der persönlichen Betroffenheit steigt, zeigt sich an der höheren Beteiligungsrate der Fallgruppe (77,4 %) im Vergleich zur Kontrollgruppe (71,0 %).

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Diskussion des Kollektivs

Geschlechterverteilung:

In der Fallgruppe unseres Kollektivs ist das weibliche Geschlecht mit 54 % im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 52 % etwas stärker vertreten. Neueren Untersuchungen zu Folge sind Mädchen im Kindesalter vom atopischem Ekzem offensichtlich geringfügig häufiger betroffen als Jungen. Die Unterschiede sind aber sehr gering. Auch ist nicht von einem unterschiedlichen Impfverhalten der Eltern bei Kindern verschiedener Geschlechter auszugehen. Ebenso sind keine Unterschiede in Erkrankungshäufigkeit an Infektionskrankheiten oder der Gabe von Antibiotika zwischen den beiden Geschlechtern zu erwarten. Aus diesem Grund wird der Geschlechtsunterschied bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Sozialstatus der Eltern:

Wie unter Punkt 1.3 erörtert ist anzunehmen, dass das atopische Ekzem bei Kindern von Eltern mit höherem Bildungsniveau häufiger anzutreffen ist als bei Eltern mit geringerer Schulbildung. Dies spiegelt sich auch im Vergleich zwischen hautgesunden bzw. ekzemerkrankten Kindern (Fallgruppe / Kontrollgruppe) wider. Bei atopischen Kindern hatten 84 % der Eltern eine höhere Schulbildung als Volks- bzw. Hauptschulabschluss, in der hautgesunden Kontrollgruppe waren es nur 75 % der Eltern. Um diesem Einflussfaktor Rechnung zu tragen, wurde er bei der Auswertung gesondert berücksichtigt.

Alter bei Erstmanifestation von atopischem Ekzem:

Bei 80 – 90 % der Kinder mit atopischem Ekzem liegt der Beginn der Erkrankung vor dem 5. – 7. Lebensjahr (*Rajka G., 1989*). Ungefähr 70 % der Betroffenen zeigen erste krankheitsspezifische Symptome bereits im ersten Lebensjahr. Eine Manifestation nach der Pubertät ist selten (*Jung E., 1995; Braun-Falco O. et al., 1996*). Leider wurde in den Fragebögen das Alter der Erstmanifestation eines Ekzems bzw. Altersangaben über erste Symptome einer sich entwickelnden atopischen Dermatitis, wie trockene oder juckende Haut nicht bei allen Fällen abgefragt. Nur die Kinder, die jemals an einem juckenden Hautausschlag litten, der mindestens 6 Monate andauerte, machten Altersangaben hinsichtlich der Erstmanifestation dieses chronischen Hautauschlages. Somit erhielten wir nur bei 45,8 %

der Fälle (n=77) Altersangaben zum Erkrankungsbeginn eines chronischen Ekzems. Dieser geringe Prozentsatz ist sehr bedauerlich, da gerade der Erstmanifestationszeitpunkt eine wichtige Rolle spielt. Zur Beurteilung der Ergebnisse stellt sich stets die entscheidende Frage, ob die atopische Hauterscheinung vor oder nach den Impfungen, den Infektionskrankheiten oder der Antibiotikatherapie auftrat. Von den 77 Kindern, bei denen das Alter der Erstmanifestation bekannt ist, erkrankten fast 82 % vor dem 4. Lebensjahr, was mit den Angaben anderer Studien konform geht.

Zusammenhang von atopischem Ekzem, Allergie und Sensibilisierung:

Kinder mit atopischem Ekzem leiden häufig an Allergien vom Soforttyp, die über das Immunglobulin E (IgE) vermittelt werden. Ganz allgemein treten IgE-vermittelte Erkrankungen bei Atopikern deutlich häufiger auf. Ein Teil der Ekzemkinder leidet zusätzlich an allergischem Asthma, ein Teil an Heuschnupfen (*Borelli S. et al., 1992*).

So zeigte sich bei der Auswertung der Daten erwartungsgemäß, dass die Kinder mit atopischem Ekzem wesentlich häufiger zusätzlich an Allergien erkrankten als die hautgesunden Kinder. In der Fallgruppe wurde bei 39,1 % der Kinder in der Vergangenheit eine Allergie diagnostiziert, während es in der Kontrollgruppe nur 8,5 % der Kinder waren. Auch die Sensibilisierungsraten gegen Gräser und Birkenpollen waren bei den Kindern der Fallgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

4.2.2. Impfungen

In dem Fragebogen wurden die zum Erhebungszeitpunkt von der STIKO empfohlenen Impfungen für Säuglinge und Kinder abgefragt und die Impfhäufigkeit in Kontroll- und Fallgruppe, sowie in der Anamnesegruppe und in der Atopisches-Ekzem-Gruppe untersucht. Ziel war es herauszufinden, ob sich ein Unterschied zwischen hautgesunden und ekzemkranken Kindern im Bezug auf die Impfhäufigkeit aufzeigen lässt, bzw. ob geimpfte Kinder häufiger am atopischen Ekzem leiden. Das Kollektiv der Kinder, welche keinerlei Impfungen erhalten hatten, ist in dieser Studie zu klein ($n=2$), um pauschal Aussagen hinsichtlich eines erhöhten Risikos an atopischen Erkrankungen durch Impfungen zu machen. Eine schwedische Studie fand bei Schülern der anthroposophisch orientierten Waldorfschulen, welche deutlich weniger und zum Teil auch gar nicht geimpft sind, um 38 % weniger allergische Erkrankungen als bei Schülern öffentlicher Schulen (*Alm JS. et al., 1999*). Dieses Ergebnis ist jedoch nicht eindeutig zu interpretieren, da es sich um kein repräsentatives Kollektiv der Allgemeinbevölkerung handelt. Anthroposophisch orientierte Familien haben zum Teil einen völlig anderen Lebensstil, der sich in Ernährung, Kleidung, Freizeitaktivität oder Behandlung von Krankheiten widerspiegelt. All diese Faktoren müssten hierbei als mögliche Einflussfaktoren berücksichtigt werden. In der Allgemeinbevölkerung der westlichen Industriebbevölkerung dürfte es äußerst schwierig sein, ein Kollektiv von ungeimpften Kindern mit entsprechender Kontrollgruppe zu finden.

4.2.2.1. BCG-Impfung

Bezüglich der Impfung gegen Tuberkulose ergab sich in der Auswertung der Fragebögen kein signifikanter Unterschied zwischen Impfhäufigkeit von atopischen Kindern und der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe erhielten 81,9 %, in der Fallgruppe 77,3 %, in der Anamnesegruppe 74,3 % und in der Atopisches-Ekzem-Gruppe 85,4 % eine BCG-Impfung. In dieser Studie konnte somit kein Hinweis gefunden werden, dass die BCG-Impfung einen protektiven Effekt auf die Entwicklung einer atopischen Reaktionslage im kindlichen Organismus hat, wie manche andere Studien aufzeigen (*Shirakawa T. et al., 1997; Aaby P. et al., 2000*). Der bei Atopikern beobachtete Zusammenhang zwischen Tuberkuloseexposition und niedrigerer Lebenszeitprävalenz von Allergien könnte auch auf der Tatsache beruhen, dass bei diesen Patienten eine unterdrückte zelluläre Immunität vorliegt. Die ausbleibende oder abgeschwächte Tuberkulinreaktion wäre somit Ausdruck der defizienten zellulären

Immunität und sollte nicht als Indikator für niedrigere Exposition zu Mycobakterien gewertet werden (*Strannegard Ö. et al., 2001*).

Das Ergebnis der Auswertung dieser Arbeit stimmt mit den Schlussfolgerungen vieler anderer veröffentlichter Studien überein, die keinen Zusammenhang zwischen der BCG-Impfung und dem atopischen Ekzem belegen. (*Alm JS. et al., 1997 ; Strannegard IL. et al., 1998 ; Yilmaz M. et al., 2000 ; Omenaas E. et al., 2000 ; Grüber C. et al., 2002 ; Wonk G. W. K. et al., 2001 ; von Mutius E. et al., 2000*).

Vom Ergebnis unabhängig ist die hohe BCG-Durchimpfungsrate aufgefallen. Die BCG-Impfung gehört seit 1988 nicht mehr zu den von der STIKO empfohlenen Impfungen, wurde jedoch bei nahezu 80 % der Kinder mit Geburtsjahr zwischen 1989 und 1990 noch durchgeführt. Es zeigte sich auch, dass Kinder aus niedrigeren sozialen Schichten häufiger BCG geimpft waren.

4.2.2.2. DT-/DPT-Impfung

Bei den Impfung gegen Diphtherie (D), Tetanus (T) und Pertussis (P) erhielten alle Kinder den Kombinationsimpfstoff DT bzw. DPT. Ausnahme waren zwei Kinder aus der Kontrollgruppe, welche überhaupt keine Impfungen bekamen. Die prozentuale Impfhäufigkeit von Kindern mit bzw. ohne Ekzem war sowohl bei der DT- wie auch bei der DPT-Impfung ähnlich hoch und statistisch nicht signifikant. Es fand sich kein Hinweis, dass eine der Impfungen das Atopie-Risiko erhöht.

Eine isolierte Tetanus-, Diphtherie- oder Pertussisimpfung gab es weder in der Fall- noch in der Kontrollgruppe. Da die Impfstoffe heutzutage fast ausschließlich in Kombination verabreicht werden, lassen sich kaum Rückschlüsse ziehen, ob einzelne Impfstoffe als Verursacher eventueller Nebenwirkungen verantwortlich sind. Durch die hohe Impfungsrate der Kinder gegen Tetanus- und Diphtherie lassen sich im Grunde nur Aussagen treffen hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Pertussisimpfung und dem Auftreten von atopischem Ekzem. So wurde auch in dieser Auswertung nicht zwischen geimpften und nicht geimpften Kindern verglichen, sondern indirekt zwischen DT- und DPT-geimpften Kindern, da die Fallzahl der nicht geimpften Kinder nur zwei betrug.

Die Pertussisimpfung ist aber auch diejenige, die am häufigsten im Zusammenhang mit der weltweiten Zunahme allergischer Erkrankungen genannt wird. Die bisherigen Anhaltspunkte beziehen sich auf den bis 1994 verwendeten Ganzkeimimpfstoff (Pw), welchen auch die Kinder dieser Studie bekamen. In einer retrospektiven englischen Studie konnte die Pertussisimpfung mit Ganzkeimimpfstoff eindeutig als Risikofaktor für Atopie identifiziert

werden (*Farooqi I.S. et al., 1998*). Bei dieser Studie fiel jedoch auf, dass andere, in vielen Publikationen genannte Prädiliktionsfaktoren wie mütterliches Rauchen, Geschwisteranzahl, und Sozialstatus hier keinen Einfluss hatten.

In einer weiteren englischen Studie hatten gegen Keuchhusten geimpfte Kinder ein fünffach erhöhtes Risiko, Asthma zu erwerben, für das atopische Ekzem konnte jedoch keine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit durch die Pertussisimpfung festgestellt werden (*Odent MR. et al., 1994*).

In einer neuseeländischen Untersuchung entwickelte mehr als jedes vierte von 1.232 DPT-geimpften Kindern eine allergische Erkrankung: Bei 23 % der Geimpften ereigneten sich Asthmaanfälle, bei 30 % kam es zu Arztkontakten wegen allergischer Beschwerden. In Bezug auf das Auftreten von atopischem Ekzem war der Unterschied zwischen geimpften und nicht geimpften Kindern weniger ausgeprägt (*Kemp T. et al., 1997*). Auch eine Studie aus den USA zeigt, dass das Risiko einer Asthmaerkrankung bei DPT-geimpften Kindern doppelt so hoch war, wie bei Kindern, welche keine Impfung erhielten (*Hurwitz E. et al., 2000*). Es muss kritisch angemerkt werden, dass die ungeimpfte Vergleichsgruppe dieser beiden Studien zu klein ist, um die Aussagen verlässlich zu werten. Aus diesen wie auch aus anderen Studien (*Nilsson L. et al., 1998[b]; Henderson J. et al., 1999; Ryan EJ. et al., 2000; Krämer U, et al., 2002*) lässt sich somit kein Zusammenhang zwischen der Pertussisimpfung und einem erhöhten Risiko für atopisches Ekzem aufzeigen. Das Ergebnis unserer Auswertung geht somit mit dem bislang fehlenden Nachweis eines Zusammenhanges konform.

4.2.2.3. Polio-Impfung

Die Durchimpfungsrate der Kinder gegen Polio war bei allen zu vergleichenden Gruppen sehr hoch (zwischen 99 % und 100 %). Aufgrund der zu kleinen Zahl Polio-ungeimpfter Kinder (n=3) kann deshalb keine Aussage über einen Zusammenhang zwischen der Impfung und Atopie gemacht werden.

4.2.2.4. MMR-Impfung

Die Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln wird zumeist als Kombinationsimpfstoff verabreicht. In unserer Auswertung erhielten 89,8 % der Kinder diesen Kombinationsimpfstoff und nur 10,2 % (n=30) erhielten weder die MMR-Impfung noch eine isolierte Impfung gegen eine dieser Krankheiten. Somit ist die Zahl der nicht geimpften Kinder wieder sehr gering.

MMR-Impfung erhielten 264 Kinder: 90,6 % der Kontrollgruppe und 88,8 % der Fallgruppe, 92,0 % der Anamnesegruppe und 79,4 % der Atopisches-Ekzem-Gruppe.

Es ergab sich somit keine Hinweise auf einen disponierenden Einfluss der MMR-Impfung auf das Auftreten des atopischen Ekzems, allenfalls ließe sich ein geringer protektiver Einfluss der MMR-Impfung diskutieren.

Unser Ergebnis geht konform mit einer Auswertung der Daten der ISAAC-Studie, welche ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Masernimpfung und dem Auftreten von atopischem Ekzem nachweisen konnte (*Anderson H. R. et al., 2001*). Die meisten anderen Studien erörtern eher die Frage eines möglichen Zusammenhanges zwischen Atopie und Masernerkrankung anstatt Masernimpfung (siehe Punkt 4.2.3.1). Unterschiedliche Auswirkungen von Masernerkrankung und Masernimpfung zeigt eine Studie aus Guinea-Bissau (*Shaheen SO. et al., 1996*). Hier bewirkte die Masernerkrankung – jedoch nicht die Masernimpfung – eine geringere Inzidenz von Atopie. Es ist immunologisch nicht geklärt, wie sich Impfung und Erkrankung unterscheiden.

4.2.2.5. Hib-Impfung

Auch bei der Auswertung der Daten hinsichtlich der Hib-Impfung, konnte kein Hinweis gefunden werden, dass diese in einem Zusammenhang mit atopischem Ekzem steht.

Die prozentuale Impfhäufigkeit bei Kindern mit bzw. ohne Ekzem ergab keinen signifikanten Unterschied: 80,9 % der Kontrollgruppe, 84,5 % der Fallgruppe, 84,6 % der Anamnesegruppe und 84,2 % der Atopisches-Ekzem-Gruppe waren gegen *Hämophilus influenzae* geimpft.

Es wurden auch die Daten der Querschnittstudie (n=1.673) untersucht, ob sich Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Impfungen und Atopie bzw. Allergie zeigen.

Hierbei wurden die Variablen „atopisches Ekzem“ (Ekzem am Untersuchungstag), und „Ekzem nach Arzt diagnose“ (ein Arzt hat jemals bei dem Kind ein Ekzem diagnostiziert),

sowie positiver Prick- und RAST-Test auf Gräser und Birkenpollen mit den Impfdaten verglichen.

Es fiel ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Hib-Impfung und einem positiven Hautpricktest auf Gräser und Birkenpollen auf, der sich bei den anderen Impfungen nicht ergab. Einen positiven Pricktest auf Gräser hatten bei den Hib-geimpften Kindern 20,2 %, während er bei den ungeimpften Kindern nur bei 14,2 % lag (χ^2 -Test, $p=0,026$). Der positive Pricktest auf Birkenpollen lag bei den Hib-geimpften Kindern bei 9,8 % und bei den ungeimpften Kindern bei nur 4,4 % (χ^2 -Test, $p=0,005$). Dieser statistisch signifikante Unterschied zwischen Hib-geimpften Kindern und denen, welche die Hib-Impfung nicht erhielten, könnte bedeuten, dass die Hib-Impfung zu einer erhöhten Allergiebereitschaft führt, welche sich im positiven Hautpricktest auf Gräser und Birkenpollen widerspiegelt.

Einen möglichen Einflussfaktor, der das Ergebnis verzerren könnte, stellt der Sozialstatus der geimpften Kinder dar. Zahlreiche Studien belegen, dass Kinder aus niedrigeren sozialen Schichten weniger häufig an Allergien leiden (*Bergmann K. E. et al, 1993, Williams H. C. et al, 1994*). Aus diesem Grund wurde die Hib-Impfhäufigkeit in den einzelnen sozialen Gruppen untersucht. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied: Deutsche Kinder aus Familien mit höherem Bildungsstand waren zu 71,5 % gegen Hib geimpft, deutsche Kinder aus Familien mit niedrigerem Bildungsstand nur zu 63,5 % und ausländische Kinder nur zu 45,5 %. Die Gründe für die unterschiedliche Impfhäufigkeit in den verschiedenen sozialen Schichten sind nicht offensichtlich. Die Hib-Impfung wird von der STIKO öffentlich erst seit 1990 empfohlen, und zwar ab dem dritten Lebensmonat für alle Säuglinge und Kleinkinder. Die Geburtsjahrgänge der Probanden dieser Studie sind 1989 und 1990. Somit war für die Eltern unserer Probanden die Hib-Impfung neu und relativ unbekannt. Möglicherweise sind Eltern aus höheren sozialen Schichten besser über „Neuheiten“ in der medizinischen Vorsorge ihrer Kinder informiert. Die Umsetzung der neusten Impfeempfehlungen in den Kinderarztpraxen scheint eine gewisse Zeit in Anspruch zu nehmen, wie an der fortgesetzten BCG-Impfung trotz abgesetzter Impfeempfehlung durch die STIKO zu sehen ist. Auch werden die kindlichen Impfungen häufig nicht vom Kinderarzt sondern vom Hausarzt der Familie durchgeführt, welcher möglicherweise im Bezug auf oft wechselnde Empfehlungen der kindlichen Impfprogramme nicht immer auf dem neuesten Kenntnisstand ist.

Dass Eltern mit höherem Bildungsstand besser über die ärztlichen Vorsorgemaßnahmen informiert sind, spiegelt sich auch in dem Prozentsatz der Eltern wieder, welche nicht wussten

ob ihre Kinder die Hib-Impfung erhielten. Nur 11,6 % der Eltern mit höherem Bildungsstand wussten nicht, ob ihr Kind Hib-geimpft ist, während es unter den deutschen Eltern mit niedrigerem Bildungsstand 18,8 % , bei den ausländischen Eltern sogar 31,9 % waren. Der hohe Prozentsatz bei den Ausländern könnte auch auf ein sprachliches Verständigungsproblem mit den Ärzten zurückzuführen sein.

Unter Berücksichtigung der einzelnen sozialen Schichten zeigte sich bei den deutschen Kindern kein Unterschied zwischen Hib-geimpften und nicht geimpften Kindern bezüglich eines positiven Haut-Pricktests oder einer positiven RAST-Testung auf Gräser und Birkenpollen. Bei den ausländischen Studienteilnehmern war jedoch weiterhin der positive Pricktest auf Gräser bei den Hib-geimpften Kindern deutlich erhöht gegenüber den nicht geimpften Kindern (χ^2 -Test, $p=0,026$). Ausländische Kinder leiden im Allgemeinen weniger an Allergien und zeigen im Vergleich zu den deutschen Kindern geringere positive Hautpricktestungen. Eine Erklärung, warum gerade diese Kinder durch die Hib-Impfung vermehrt zu positiven Hautpricktestungen auf Gräser neigen, ist zunächst nicht offensichtlich, zumal der Pricktest auf Birkenpollen sowie die RAST-Untersuchungen zwischen geimpften und nicht geimpften Kindern nicht signifikant ist.

In der Literatur lässt sich bis jetzt nur eine weitere Studie finden, welche sich mit der Hib-Impfung als möglichem Risikofaktor für Allergien befasst. Im Rahmen einer Querschnittstudie über den Langzeiteffekt von Luftverschmutzung an 5- bis 14-jährigen Schulkindern in Ostdeutschland wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der Hib-Impfung und atopischen Erkrankungen bzw. allergischen Sensibilisierungen untersucht. Es zeigte sich ein geringfügig erhöhtes Risiko für Asthma, pfeifende Atmung, Heuschnupfen und allergische Sensibilisierungen (RAST-Test positiv auf gängige Allergene). Die Ergebnisse waren allerdings nur für Asthma signifikant. Für das atopische Ekzem ließ sich in dieser Studie – wie auch bei unseren Daten – kein Zusammenhang zur Hib-Impfung zeigen. Im Unterschied zu unseren Ergebnissen hatte hier die Schulbildung der Eltern jedoch keinen Einfluss auf die Hib-Impfhäufigkeit (Laubereau B. et al., 2002).

Zur Klärung der hier gefundenen Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang der Hib-Impfung mit dem Auftreten von Allergien bedarf es weiterer Studien.

4.2.3. Infektionskrankheiten

Seit der Einführung der Impfungen sind die klassischen Kinderkrankheiten in den westlichen Industrieländern selten geworden. Dies spiegelt sich auch in der geringen Lebenszeitprävalenz der Erkrankungen wie Masern, Mumps oder Röteln in dem bearbeiteten Datensatz wieder. Daraus ergibt sich – wie auch in anderen Studien – das Problem der kleinen Fallzahl, was die Aussagekraft der Ergebnisse schmälert.

Nicht geimpfte Kinder, welche dadurch diese Kinderkrankheiten häufiger durchleben, stammen meist aus einem besonderen Kollektiv, wie zum Beispiel Familien mit anthroposophischem Lebensstil, und sind somit nur bedingt zu repräsentativen Vergleichen mit dem Gesellschaftsdurchschnitt geeignet.

Das gleiche gilt für Kinder aus Entwicklungsländern, bei denen Schutzimpfungen im vollen Umfang aus finanziellen Gründen nicht möglich sind. Auch in diesem Fall ist eine Übertragung von Untersuchungsergebnissen auf die hier lebende Bevölkerung nur bedingt sinnvoll, da diese Ergebnisse vor dem Hintergrund völlig anderer Lebensverhältnisse ermittelt werden.

Dies ist mit ein Grund, weshalb in der vorliegenden Studie auch Krankheiten untersucht wurden, gegen die keine Impfung möglich oder nötig ist (Scharlach, eitrige Angina, Windpocken, Ringelröteln).

4.2.3.1. Masern-, Mumps-, Rötelnkrankung

Masern:

Insgesamt erkrankten 22 Kinder des Kollektivs an Masern. Keines davon hatte einen Impfschutz. Hautgesunde und ekzemkranke Kinder erkrankten mit der gleichen Häufigkeit.

In der Literatur findet sich keine Studie aus Europa, die einen Zusammenhang zwischen der Masernerkrankung und späterer Entwicklung atopischer Hauterscheinungen glaubhaft macht, wie es in der bekannten Studie aus Guinea-Bissau der Fall ist (*Shaheen SO. et al., 1996*).

Paunio et al. zeigte zwar in einer großen Querschnittstudie aus Finnland, dass das Risiko für atopisches Ekzem nach einer Masernerkrankung deutlich erhöht ist (*Paunio M. et al., 2000*).

Das Ergebnis wurde jedoch von einigen anderen Autoren stark angezweifelt, die eine deutliche Fehlerquelle durch falsche Diagnosestellung der Masernerkrankung sehen (*Remes S. et al., 2000; Benn C.S. et al., 2001*).

Das Ergebnis dieser Auswertung geht somit mit den meisten anderen europäischen Studienergebnissen konform (*Farooqi IS. et al., 1998; Bodner C. et al., 1998; Matricardi P. et al., 2000; Mc Keever T. et al., 2002*).

Mumps- und Rötelnkrankung:

An Mumps erkrankten 3,5 % (n=13), an Röteln 8,0 % (n=30) Kinder unserer Studie. Da die Prävalenz bei Kindern mit bzw. ohne Ekzem nahezu gleich verteilt war, ließ sich kein Hinweis auf eine erhöhte Atopieneigung nach Mumps- oder Rötelnkrankung finden. Auch in den bisher veröffentlichten Studien zeigte sich kein deutlicher Zusammenhang (*Matricardi P. et al., 2000, Mc Keever T. et al., 2002, Bager P. et al., 2002*), wobei Bager P. et al. und Bodner C. et al. die Rötelnkrankung als Risikofaktor für atopische Hauterkrankungen sehen, wenn die Erkrankung im ersten bzw. vor dem dritten Lebensjahr lag (*Bager P. et al., 2002, Bodner C. et al., 1998*).

4.2.3.2. Keuchhustenerkrankung

In unserer Studie waren 69 Kinder an Keuchhusten erkrankt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Erkrankungshäufigkeit zwischen Fällen und Kontrollen: diejenigen mit atopischem Hautekzem waren deutlich seltener an Keuchhusten erkrankt (n=19) als die hautgesunde Kontrollgruppe (n=50). Hieraus kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die Keuchhustenerkrankung vor atopischem Ekzem schützt. Das mittlere Erkrankungsalter an Keuchhusten lag bei den Ekzemkindern wie auch bei den hautgesunden Kindern bei 3 Jahren. Atopische Hauterscheinungen treten bei Kindern jedoch meist schon früher, oft bereits im ersten Lebensjahr auf (*Jung E., 1995*). Von den 19 an Keuchhusten erkrankten Kindern der Fallgruppe lagen von 8 Kindern Angaben zum Alter bei Erstmanifestation des juckenden Hautausschlages vor. Von diesen litten aber mindestens 6 Kindern bereits vor dem Auftreten der Keuchhustenerkrankung an atopischem Ekzem.

Inwieweit atopische Kinder weniger anfällig für die Keuchhustenerkrankung sind, bleibt ebenfalls fraglich. Eine mögliche Erklärung könnte im sozialen Umfeld der atopischen Kinder liegen. Der Keuchhusten ist eine stark kontagiöse Erkrankung und wird durch Tröpfcheninfektion vor allem unter Kindern schnell übertragen. Es wäre denkbar, dass atopische Kinder weniger Kontakt zu anderen Kindern haben, da sie oft aus besser situierten Familien stammen, somit häufiger Einzelkinder sind und seltener in Kinderkrippen betreut werden. Dies wäre auch eine mögliche Erklärung dafür, warum Kinder aus höheren sozialen Schichten seltener an Keuchhusten erkranken. Jedoch sind Kinder aus höheren sozialen Schichten auch häufiger gegen Keuchhusten geimpft.

Die Häufigkeit der Keuchhustenimpfung sowie der Prozentsatz der Kinder, welche trotz Keuchhustenimpfung an dieser Krankheit erkrankten, waren bei Fällen und Kontrollen nahezu gleich, so dass die Impfung nicht als Erklärung für die geringere Prävalenz der Keuchhustenerkrankung bei atopischen Kindern herangezogen werden kann.

Die Studie von Farooqi I.S. et al. konnte keinen Zusammenhang zwischen der Keuchhustenerkrankung und dem Auftreten von atopischen Hauterscheinungen aufzeigen, während Bodner C. et al. zwar ein erhöhtes Atopie-Risiko nach Keuchhustenerkrankung bei der Auswertung einer weiteren englischen Studie findet, aber nur, wenn die Erkrankung nach dem dritten Lebensjahr liegt (*Farooqi IS. et al., 1998; Bodner C. et al., 1998*).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich in dem vorliegenden Datenmaterial kein Anhaltspunkt finden lässt, wonach sich eine Keuchhustenerkrankung positiv oder negativ auf das Auftreten eines atopischen Ekzems auswirkt.

4.2.3.3. Scharlach

An Scharlach erkrankten 114 Kinder unserer Studie (30,3 %). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Lebenszeitprävalenz bei Kindern mit und ohne Ekzem (χ^2 -Test, $p=0,333$). Somit lässt sich hier kein Zusammenhang zwischen Atopie und der Scharlacherkrankung aufzeigen.

4.2.3.4. Windpocken

Die Lebenszeitprävalenz der Windpockenerkrankung war mit 82,4 % ($n=310$) der Kinder hoch und spiegelt die hohe Kontagiosität der Erkrankung wieder. Es zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied in der Erkrankungshäufigkeit zwischen Kindern mit und ohne Ekzem (χ^2 -Test, $p=0,016$).

Bei atopischen Kindern war die Windpockenerkrankung (87,8 %, $n=144$) deutlich häufiger vertreten als bei der hautgesunden Kontrollgruppe (78,3 %, $n=166$).

Dies könnte die Schlussfolgerung nahe legen, dass die Windpockenerkrankung ein Risikofaktor zur Entwicklung atopischer Hautreaktionen darstellt. Betrachtet man jedoch das Erkrankungsalter der Kinder so lag dies im Durchschnitt im 5. Lebensjahr. Es zeigte sich hier kein Unterschied zwischen den atopischen Kindern und der Kontrollgruppe. Wie oben bereits erwähnt liegt das Alter der Erstmanifestation von atopischen Hautausschlägen meist früher,

oft schon im ersten Lebensjahr. Von den 144 Kindern mit Ekzem, welche an Windpocken erkrankt waren, ist bei 68 Kindern der Zeitpunkt der Erstmanifestation eines juckenden Hautausschlages, der länger als 6 Monate andauerte, bekannt. Nur 2 Kinder erkrankten an Windpocken vor der Erstmanifestation des juckenden Hautausschlages, bei 5 Kindern lag die Windpockenerkrankung im gleichen Lebensjahr, bei den übrigen 61 Kindern nach den ersten Symptomen eines atopischen Ekzems.

Diese Zahlen sprechen für eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Windpockenerkrankung nicht ursächlich für das Auftreten von atopischem Ekzem gesehen werden kann.

Inwieweit atopische Kinder häufiger an Windpocken erkranken, bleibt zu diskutieren, denn andere Studien, die ebenfalls die Windpockenerkrankung als Risikofaktor für atopisches Ekzem untersuchten, fanden keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen diesen beiden Erkrankungen (*Farooqi I.S. et al., 1998; Bodner C. et al., 1998; Matricardi P. et al., 2000; Bager P. et al., 2002; Mc Keever T. et al., 2002*).

Eine mögliche Erklärung der Beobachtung, dass Kinder mit atopischen Ekzemen häufiger an Windpocken erkranken, könnte in der fehlenden Diagnosestellung dieser Kinderkrankheit bei sonst hautgesunden Kindern liegen. Oft verläuft die Windpockenerkrankung bei Kindern afebril, mit nur geringem Krankheitsgefühl und wenig Exanthem und könnte von Eltern hautgesunder Kinder eher übersehen werden als von Eltern mit „Ekzemkindern“, welche den Hautzustand ihrer Kinder sorgsamer überwachen. Noch ist nicht endgültig geklärt, ob atopische Kinder an Windpocken schwerer und mit massiverer Hautbeteiligung erkranken. Erklärbar wäre dieses Phänomen, durch die erhöhte Anfälligkeit der Ekzemhaut in Folge der zellulären Abwehrstörung bzw. aufgrund anderer immunologischer Auffälligkeiten. (Vieluf D., 1991). Durch das eindrucksvollere Krankheitsbild könnte es auch sein, dass den Eltern atopischer Kinder die Windpockenerkrankung besser in Erinnerung bleibt.

4.2.3.5. Eitrige Angina

An eitriger Angina erkrankten 75 Studienteilnehmer (19,9 %), wobei atopische Kinder deutlich häufiger erkrankt waren (25,0 %, n=41) als die Kinder der Kontrollgruppe (16,0 %, n=34). Der Sozialstatus ergab keinen Einfluss auf die Erkrankungshäufigkeit.

Von den atopischen Kindern mit Erkrankung an eitriger Angina machten 18 Eltern Angaben zur Erstmanifestation der Atopie. Bei genauer Analyse des Erkrankungsalters von eitriger Angina und dem Alter der Erstmanifestation des atopischen Ekzems, zeigte sich, dass nur bei einem von 18 Kindern das Erkrankungsalter an eitriger Angina vor dem Alter der Erstmanifestation eines juckenden Hautausschlages lag.

Somit kann aus dem Ergebnis nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die Erkrankung an eitriger Angina ein Risikofaktor für das Entstehen von atopischen Hauterscheinungen darstellt.

Atopiker haben jedoch durch ihre zellulären Immundefekte eine erhöhte Neigung zu bakteriellen Infektionen, was sich vor allem durch chronisch rezidivierende Eiterinfektionen der Haut, ausgelöst durch Staphylokokken, bemerkbar macht. In der bisher veröffentlichten Literatur liegen jedoch keine gesicherten Daten vor, inwieweit Kinder mit atopischem Ekzem anfälliger sind, an eitriger Angina, welche zumeist ebenfalls eine Staphylokokkeninfektion ist, zu erkranken. Hierfür wären weitere Studien wünschenswert.

4.2.3.6. Ringelröteln

Die Erkrankungshäufigkeit an Ringelröteln war bei Kindern mit und ohne Ekzem nahezu gleich, so dass sich kein Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dieser Erkrankung und dem atopischen Ekzem ergab.

Bei genauerer Analyse der Fälle zeigte sich jedoch, dass die Kinder welche am Untersuchungstag ein atopisches Ekzem aufwiesen (Atopisches-Ekzem-Gruppe) signifikant seltener an Ringelröteln erkrankt waren (χ^2 -Test, p=0,010). Nur zwei dieser 45 Kinder (4,4 %) waren an Ringelröteln erkrankt, das eine Kind im zweiten, das andere im fünften Lebensjahr. Da keine Altersangaben zur Erstmanifestation des atopischen Ekzems bei diesen Kindern vorliegen und die Fallzahl auch sehr gering ist, kann das Ergebnis nicht interpretiert werden.

4.2.4. Antibiotikagebrauch

Antibiotika-Einnahme im ersten Lebensjahr

Wir versuchten anhand der MIRIAM-Studie der Frage nachzugehen, inwieweit Antibiotikagebrauch in der Kindheit sich negativ auf die Entwicklung eines atopischen Ekzems auswirkt. Die Eltern der Probanden machten Angaben darüber, in welchem Alter und in welcher Häufigkeit ihr Kind Antibiotika bekommen hatte. Besondere Aufmerksamkeit richtete sich auf das erste Lebensjahr, welches eine kritische Zeitspanne für die Entwicklung von Atopie darstellt (*Aberg N. 1989*).

Es zeigte sich, dass die Anzahl von Kindern, welche im ersten Lebensjahr Antibiotika einnahmen, bei ungefähr 30 % lag. Diese Prozentzahl entspricht den Erhebungen anderer Studien (*Wickens K. et al., 1999; Droste J.H.J. et al., 2000; Hawkins N. et al., 1995*).

In unserer Auswertung unterschied sich die Einnahmehäufigkeit nicht zwischen hautgesunden Kindern und Ekzemkindern. Somit kann kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Antibiotika-Einnahme im ersten Lebensjahr und der Entwicklung von atopischem Ekzem anhand unserer Daten aufgezeigt werden.

Auch andere Studien, welche die Antibiotika-Einnahme im ersten Lebensjahr gesondert untersuchten, konnten für das atopische Ekzem kein erhöhtes Risiko feststellen.

Bei 863 australischen Kindern konnte kein Zusammenhang zwischen Antibiotika-Einnahme in den ersten Lebensmonaten und dem Auftreten von Asthma oder Heuschnupfen gefunden werden (*Ponsonby AL. et al., 1999*).

Eine Querschnittstudie an 5- bis 10-jährigen Kindern der Rudolf Steiner Schule in Neuseeland zeigte zwar ein stark erhöhtes Risiko für Asthmaerkrankung, nicht aber für Heuschnupfen oder atopisches Ekzem nach Antibiotika-Einnahme im ersten Lebensjahr (*Wickens K. et al., 1999*).

Bei einer kürzlich veröffentlichten prospektiven Studie aus Amerika, an der 448 Kinder mit positiver Familienanamnese für Atopie teilnahmen, konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen Antibiotika-Einnahme im ersten Lebensjahr und atopischen Erkrankungen im 5. Lebensjahr bzw. erhöhten Gesamt-IgE-Werten im Serum festgestellt werden (*Celedon JC. et al., 2002*).

Eine weitere neue Studie aus England fand zunächst einen Zusammenhang zwischen Antibiotika-Einnahme im ersten Lebensjahr und dem Auftreten atopischer Erkrankungen. Dieser Zusammenhang war von der Dosis abhängig. Wurde im ersten Lebensjahr 4mal oder häufiger eine Antibiotikatherapie bei dem Kind durchgeführt, erkrankte es häufiger an

Asthma, Heuschnupfen oder atopischem Ekzem. Unter Berücksichtigung der Konsultationshäufigkeit des Arztes war dieser Zusammenhang jedoch nicht mehr statistisch signifikant (*Mc. Keever T.M. et al., 2002*).

Das Ergebnis unserer Auswertung über Antibiotikagebrauch im ersten Lebensjahr stimmt zusammenfassend mit den Ergebnissen neuester Studien überein.

Es gibt jedoch auch Studien, welche eine deutlich signifikante Zunahme atopischer Erkrankungen nach frühkindlicher Antibiotika-Einnahme feststellten. Das relative Risiko war um so größer, je häufiger Antibiotika eingenommen werden musste. Das Hauptaugenmerk lag bei diesen Studien allerdings auf Asthma und nicht auf atopischem Ekzem: Bei einer retrospektiven Studie aus Belgien an 7- und 8-jährigen Kindern mit einer positiven Familienanamnese für Heuschnupfen stand die Einnahme von Antibiotika im ersten Lebensjahr in starkem Zusammenhang mit allen drei atopischen Erkrankungen (*Droste J.H.J. et al., 2000*).

Auch eine deutsche Querschnittstudie an 2.814 Kindern zwischen 5 und 14 Jahren fand einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen Antibiotika-Einnahme im ersten Lebensjahr und Asthma, atopischem Ekzem sowie Heuschnupfen. Besonders deutlich war das erhöhte Risiko atopischer Erkrankungen, wenn die Antibiotika in den ersten 6 Lebensmonaten eingenommen wurden. Der Gesamt IgE-Spiegel sowie die spezifischen IgE-Werte im Serum und der Haut-Prick-Test auf diverse Allergene waren bei den Kindern durch die Antibiotika-Einnahme jedoch nicht erhöht (*Wjst M. et al., 2001*).

Bei der Interpretation der Studienergebnisse darf allerdings nicht vergessen werden, dass das relativ erhöhte Risiko (odds ratio) lediglich die Stärke eines Zusammenhangs und nicht die Kausalität beschreibt. Es wäre genauso denkbar, dass atopisch veranlagte Kinder empfänglicher für virale und bakterielle Infektionen sind, und die Atopie somit nicht Folge, sondern Ursache des Antibiotikabedarfs darstellt. Auch deutet die Häufigkeit von Antibiotika-Einnahme auf die Anzahl von viralen Infektionen des kindlichen Organismus hin. So zeigt eine Studie von 1982, dass die meisten Erkrankungen, für die bei Kindern Antibiotika verschrieben wurden, letztendlich viral bedingt waren (*Abbott G. et al., 1982*). Es ist fraglich, ob inzwischen eine kritischere Indikationsstellung bei der Verschreibung von Antibiotika in die Kinderarztpraxen Einzug gehalten hat.

Der Zusammenhang zwischen viralen Infektionen des kindlichen Respirationstraktes, besonders der RSV-Infektionen (Respiratory syncytial virus), und Asthma, wurde und wird viel diskutiert. Es gibt deutliche Hinweise, dass besonders RSV-Infektionen in früher Kindheit das Risiko, im späteren Leben an Asthma zu erkranken, stark erhöhen (*Sigurs N.*

et al., 1995). Dies könnte erklären, warum Antibiotika-Einnahme als Risikofaktor für Asthma, nicht aber für das atopische Ekzem in retrospektiven Studien gefunden wird (*Wickens K. et al., 1999*). Die Indikation der Antibiotika-Einnahme ist bei all diesen Studien eine wichtige Information, die leider bei der Auswertung oft nicht berücksichtigt bzw. bei der Datensammlung nicht erhoben wurde. Die fehlende Kausalangabe der Antibiotikatherapie stellt auch ein Defizit unserer Studie dar.

Antibiotika-Einnahme im 2. und 3. Lebensjahr

Bei einer englischen Studie, bei der sowohl der Antibiotikatypp als auch die Indikation zur Antibiotikatherapie mit berücksichtigt wurde, fand sich ein deutlich erhöhtes Risiko für alle atopischen Erkrankungen nach Antibiotika-Einnahme in den ersten beiden Lebensjahren (*Farooqi I.S. et al., 1998*).

Die Auswertung von deutschen Daten der ISAAC-Studie im Bezug auf die Fragestellung nach einem Zusammenhang von Antibiotika-Einnahme und Atopie erbrachte folgendes Ergebnis: Kinder, welche in den ersten drei Lebensjahren mindestens 6mal eine Antibiotikatherapie erhielten, hatten ein 8-fach erhöhtes Risiko, im Schulalter an Asthma zu leiden. Ein ähnlicher, wenn auch weniger starker Zusammenhang zeigte sich zwischen Antibiotika-Einnahme im ersten Lebensjahr und der ärztlichen Diagnose von Heuschnupfen und atopischem Ekzem. Dies könnte an der Tatsache liegen, dass atopische Erkrankungen oft gemeinsam auftreten. Haut-Prick- und RAST-Testungen blieben von häufiger Antibiotika-Einnahme unbeeinflusst (*von Mutius E. et al., 1999*).

Bei der Auswertung unserer Daten zeigte sich zunächst ein signifikanter Unterschied zwischen Kindern mit und ohne Ekzem, welche im 2. und 3. Lebensjahr Antibiotika einnahmen, (χ^2 -Test, $p=0,016$). Die Kinder der Kontrollgruppe nahmen seltener Antibiotika ein als die atopischen Kinder. Besonders deutlich wurde der Unterschied in der Gruppe, welche ganz auf Antibiotika verzichten konnte, und in der Gruppe, welche 5 mal und häufiger Antibiotika einnehmen musste. Hier war die Fallzahl mit 2 Kindern aus der Kontrollgruppe und 7 Kindern aus der Atopikergruppe jedoch sehr gering.

Leider konnte nur bei ca. 20 % der atopischen Kinder ermittelt werden, wann bei ihnen die Erstmanifestation des juckenden Hautausschlages lag. Bei 60 % dieser Kinder waren die ersten Symptome bereits vor dem 2. Lebensjahr aufgetreten, so dass hier keine Kausalität zur Antibiotika-Einnahme im 2. – 4. Lebensjahr gesehen werden kann. Möglich ist auch, dass atopische Kinder durch zelluläre Abwehrstörung schwerer an bestimmten Infektionskrankheiten leiden und dadurch die Gabe von Antibiotika häufiger notwendig wird.

Wie oben erörtert (siehe Punkt 4.2.3.5) erkrankten atopische Kinder öfter an eitriger Angina, welche in der Regel mit Antibiotika behandelt wird. Aus diesem Grund untersuchten wir das Kollektiv auch unter Ausschluss der Kinder, welche an eitriger Angina erkrankt waren.

Die Signifikanz des Ergebnisses blieb erhalten.

Betrachtet man allerdings nur die Kinder, bei denen eine Antibiotikatherapie erstmals im 2. und 3. Lebensjahr durchgeführt wurde, die also in den ersten 12 Lebensmonaten keine Antibiotika erhielten, fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen hautgesunden Kindern und Ekzemkindern mehr.

Spekulation bleibt, inwieweit häufiger Arztbesuch auch zu gehäuften Diagnosen allergischer Erkrankungen führt. Unter Vernachlässigung der Kinder, bei denen das atopische Ekzem nur anamnestisch zu erheben war, zeigte sich beim Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe, welche am Untersuchungstag ein atopisches Ekzem aufwies (Atopisches-Ekzem-Gruppe) kein Unterschied bezüglich Antibiotikatherapie im 2. und 3. Lebensjahr. Zusätzlich zeigte sich der Sozialstatus als nicht unerheblicher Einflussfaktor. Kinder aus höheren sozialen Schichten nahmen häufiger Antibiotika ein. Dies könnte mit der besorgteren Überwachung des Gesundheitszustandes der Kinder, welche oft Einzelkinder sind, zusammenhängen.

Eine prospektive Studie aus Deutschland fand bei 7-jährigen Kindern kein erhöhtes Risiko, durch Antibiotika-Einnahme in den ersten drei Lebensjahren an Asthma zu erkranken. Hier wurden nur Antibiotikatherapien in die Studie mit aufgenommen, welche aus anderen Gründen als Infektionen des tiefen Respirationstraktes verabreicht wurden (*Illi S. et al, 2001*).

Antibiotika-Einnahme im 4. bis 6. Lebensjahr

Hier zeigte sich kein Unterschied in der Einnahmehäufigkeit bei Kindern mit bzw. ohne Ekzem.

Die Auswertung unserer Daten sowie der Überblick über bisherige Studien findet keinen eindeutigen Beleg für ein erhöhtes Risiko, nach frühkindlicher Einnahme von Antibiotika an atopischem Ekzem zu erkranken. Die meisten Studien sind entweder retrospektiv und/oder richten ihr Hauptaugenmerk auf Asthma. Prospektive Studien mit genauer Datenerhebung von Einnahmehäufigkeit, Alter bei Einnahme, Indikation der Einnahme und welcher Typ von Antibiotika verordnet wurde, wären zur endgültigen Klärung der Sachlage sinnvoll. Ferner sind Angaben über die Häufigkeit und Ursache einer Arztkonsultation sowie in welchem Alter das erste Mal Zeichen von atopischen Hautsensationen beim Kind beobachtet wurden

und ob das Kind an weiteren atopischen Erkrankungen wie Asthma oder Heuschnupfen leidet, wichtige Informationen zur verlässlichen Interpretation der Zusammenhänge.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis sind in den letzten Jahrzehnten stark gestiegen. Die Gründe hierfür sind unklar. Diskutiert werden viele Faktoren, die mit modernen westlichen Lebensumständen assoziiert sind. Epidemiologische und klinische Studien bringen Hinweise, dass die Zunahme allergischer Erkrankungen durch eine verminderte Auseinandersetzung des kindlichen Immunsystems mit Infektionskrankheiten zusammenhängen könnte. Verantwortlich dafür sind verbesserte hygienische Lebensumstände, moderne Impfprogramme sowie die weit verbreitete Anwendung von Antibiotika in früher Kindheit bei diversen Infektionen. Untermuert wird diese als „Hygiene-Hypothese“ bezeichnete Theorie durch immunologische Auffälligkeiten. Virale und bakterielle Infektionen können die Induktion von allergenspezifischen Th2-Zellen verhindern, indem sie ein Überwiegen der TH1-Zellen des Immunsystems bewirken.

Ziel dieser Arbeit war es, die Daten der MIRIAM-Studie auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einem atopischen Ekzem und bestimmten frühkindlichen Impfungen, Infektionskrankheiten und der Einnahme von Antibiotika zu überprüfen.

Die MIRIAM-Studie wurde vom Bundesministerium für Forschung und Technologie (BMFT) gefördert und von der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München zwischen 1996 und 2000 durchgeführt.

Die MIRIAM-Studie setzt sich zusammen aus einer Fall-Kontrollstudie (n=376), die insbesondere Daten zu Infektionskrankheiten und dem Gebrauch von Antibiotika erhebt, und einer vorausgegangenen Querschnittstudie, aus welcher die Daten der Impfanamnese dieser Arbeit entstammen. Die Impfungen BCG, DPT, DT, Polio, MMR und Hib, sowie die Infektionskrankheiten Masern, Mumps, Röteln, Keuchhusten, Scharlach, eitrige Angina, Windpocken und Ringelröteln wurden auf einen möglichen Zusammenhang zum atopischen Ekzem untersucht. Ebenso wurde der Zeitpunkt der Impfung bzw. das Erkrankungsalter sowie der Sozialstatus bei der Auswertung mit berücksichtigt.

Die Fallgruppe setzt sich aus zwei Untergruppen zusammen: zum einen die Atopisches-Ekzem-Gruppe, hier wurde bei den Kinder am Untersuchungstag ein atopisches Ekzem diagnostiziert (n=45); zum anderen, die Gruppe, in der ein atopisches Ekzem in der Vergangenheit bestanden hatte, also anamnestisch zu erfassen war. Diese Gruppe wurde mit „Anamnesegruppe“ bezeichnet (n=119). Die Auswahl der Probanden für die Kontrollgruppe erfolgte nach dem Zufallsprinzip unter den Kindern, bei denen am Untersuchungstag kein

atopisches Ekzem vorlag und auch in der Vergangenheit niemals ein solches diagnostiziert wurde (n=212).

Impfungen:

Bei keiner der untersuchten Impfungen zeigte sich bei den Kindern der Fall/Kontroll-Studie ein signifikanter Zusammenhang zur Lebenszeitprävalenz ekzematöser Hauterscheinungen. Aufgefallen ist jedoch die erhöhte Sensibilisierungsrate auf Gräser und Birkenpollen (Prick-Test) bei Hib-geimpften Kindern im Vergleich zu Kindern, die die Hib-Impfung nicht erhielten. Dieser Effekt war in abgeschwächter Form auch in Untergruppen, die nach Sozialstatus gebildet wurden, vorhanden, jedoch nur bei den ausländischen Kindern hoch signifikant.

Die einzige veröffentlichte Studie, welche sich mit der *Hib-Impfung* als möglichem Risikofaktor für die Entstehung von Allergien beschäftigt, konnte ein gering erhöhtes Risiko für Asthma, Heuschnupfen und allergische Sensibilisierung nach der Hib-Impfung aufzeigen. Die Auswertung in dieser Arbeit liefert zusätzliche Hinweise, jedoch sind weitere Studien nötig, um eine definitive Aussage hinsichtlich der Hib-Impfung als Risikofaktor für Allergie und Atopie zu machen.

Infektionskrankheiten:

Das *Masernvirus* steht im Verdacht, das Immunsystem durch verlängerte Th2-Zell-Aktivität zu beeinflussen, so dass das Auftreten atopischer Erkrankungen begünstigt wird. Bei der Auswertung der hier vorliegenden Daten konnte kein Zusammenhang zwischen der Masernerkrankung und dem Auftreten von ekzematösen Hauterscheinungen gefunden werden.

Auch Röteln, Ringelröteln, Mumps und die Erkrankung an Scharlach zeigten sich nicht als Risikofaktoren für ein atopisches Ekzem.

Bei der *Keuchhustenerkrankung* fiel auf, dass die Kinder der Fallgruppe deutlich seltener erkrankt waren, als die hautgesunden Kinder. Unter Berücksichtigung des Erkrankungsalters von Keuchhusten und von chronisch juckendem Hautausschlag liegt die Vermutung nahe, dass die Kinder erst nach der Erstmanifestation der ekzematösen Hauterscheinungen an Keuchhusten erkrankten. Dies macht die Keuchhustenerkrankung als protektiven Faktor für das atopische Ekzem unwahrscheinlich.

An *eitriger Angina* erkrankten die Kinder der Ekzemgruppe signifikant häufiger als die Kinder der hautgesunden Kontrollgruppe. Der Sozialstatus hatte hier keinen Einfluss auf die Erkrankungshäufigkeit der Kinder. Das Erkrankungsalter lag fast ausschließlich nach der Erstmanifestation eines juckenden Hautausschlages, somit wird die Erkrankung an eitriger

Angina als Risikofaktor für Ekzemerkrankungen unwahrscheinlich. Möglicherweise neigen jedoch Kinder mit atopischem Ekzem verstärkt zu eitriger Angina.

Bei der Erkrankung an *Windpocken* zeigte sich ebenfalls eine höhere Erkrankungsrate der „Ekzemkinder“. Doch auch hier tritt die Windpockenerkrankung wieder fast ausschließlich nach der Erstmanifestation eines juckenden Hautausschlages auf. Dies spricht wieder gegen eine Kausalität im Sinne einer erhöhten Atopiebereitschaft nach Windpockenerkrankung.

Inwieweit die Windpockenerkrankung bei Ekzemkindern schwerer verläuft als bei sonst hautgesunden Kindern und ob dadurch diese Kinderkrankheit bei Ekzemkindern häufiger diagnostiziert wird als bei hautgesunden Kindern, bleibt zu diskutieren, könnte aber die hier gefundenen Ergebnisse erklären.

Antibiotika:

Antibiotika stehen im Verdacht, durch Reduktion der Dauer und Intensität bakterieller Infektionen die Gedächtniszellen des Immunsystems zu beeinträchtigen. Dies könnte zu einem Ungleichgewicht des TH1/TH2-Gefüges und somit zu einer erhöhten Atopieneigung führen. Ein anderer Forschungspunkt ist die Auswirkung der Antibiotika auf die Darmflora mit der Folge einer verschlechterten TH1-Immunantwort.

Es gibt in Studien belegte Hinweise auf eine erhöhte Atopierate durch Antibiotikatherapie in früher Kindheit, auch wenn diese Studien insgesamt gesehen uneinheitlich sind.

Bei der Auswertung unserer Daten zeigte sich, dass die Gabe von Antibiotika im ersten Lebensjahr nicht als Risikofaktor für Hautekzeme zu erkennen war.

Wurden Antibiotika jedoch im zweiten und dritten Lebensjahr verabreicht, zeigte sich eine signifikante Assoziation zum atopischem Ekzem. Unter Vernachlässigung der Kinder, bei denen das atopische Ekzem nur anamnestisch zu erheben war, zeigte sich beim Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe, welche am Untersuchungstag ein atopisches Ekzem aufwies (Atopisches-Ekzem-Gruppe), kein Unterschied bezüglich Antibiotikatherapie im 2. und 3. Lebensjahr. Auch erwies sich der Sozialstatus als erheblicher Einflussfaktor. Kinder aus höheren sozialen Schichten nahmen häufiger Antibiotika ein.

Schlussfolgerung:

Bei der Auswertung der Daten dieser Arbeit konnten keine überzeugenden Hinweise gefunden werden, wonach die Zunahme der Prävalenz des atopischen Ekzems durch bestimmte Impfungen, Infektionskrankheiten oder die Anwendung von Antibiotika erklärbar wäre.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Aaby P., Shaheen S.O., Heyes C.B., Goudiaby A., Hall J., Shiell A.W., Jensen H., Marchant A.
Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau
Clin Exp Allergy. 30, (2000), 644-650
- (2) Aaby P. [a], Samb B., Simondon F., Coll Seck AM., Knudsen K., Whittli H.
Non-specific beneficial effect of measles immunisation: analysis of mortality studies from developing countries
BMJ. 311, (1995), 481-485
- (3) Aaby P. [b]
Assumption and contradictions in measles and measles immunization research: is measles good for something?
Soc Sci Med. 41, (1995), 673-686
- (4) Abbott G., Fergusson D., Horwood L.
General practitioner prescribing practices for childhood respiratory infection
NZ Med J. 95, (1982), 185-188
- (5) Aberg N.
Birth season variation in asthma and allergic rhinitis
Clin Exp Allergy. 19, (1989), 643-648
- (6) Alm JS., Lilja G., Pershagen G., Scheynius A.
Early BCG vaccination and development of atopy
Lancet, 350, (1997), 400-403
- (7) Alm JS., Swartz J., Lilja G., Shceynius A., Pershagen G.
Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle
Lancet, 353, (1999), 1485-1488
- (8) Anderson HR., Poloniecki JD., Strachan DP., Beasley R., Björkstén B., Asher I.
Immunization and symptoms of atopic disease in children: Results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood
Am J Public Health. 91, (2001), 1126-1129
- (9) Bager P., Westergaard T., Rostgaard K., Hjalgrim H., Melbye M.
Age at childhood infection and risk of atopy
Thorax, 57, (2002), 379-382
- (10) Beasley R., Keil U., von Mutius E., Pearce N.
Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC
Lancet, 351, (1998), 1225-1232

- (11) Benn CS., Bager P., Lisse I., Aaby P.
Measles and atopy – rash on rash?
Allergy, 56, (2001), 800-801
- (12) Bergmann KE., Bergmann RL., Bauer CP., Dorsch W., Forster J., Schmidt E., Schulz J., Wahn U.
Atopie in Deutschland. Untersuchungen zur Vorhersagemöglichkeit einer Atopie bei Geburt
Dt Ärztebl. 18, (1993), 866-870
- (13) Bergmann RL., Edenharter G., Bergmann KE., Lau S., Wahn U.
Socioeconomic status is a risk factor for allergy in parents but not in their children
Clin Exp Allergy. 30, (2000), 1740-1745
- (14) Bjöksten B., Naaber P., Sepp E., Mikelsaar M.
The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children
Clin Exp Allergy. 29, (1999), 342-346
- (15) Bodner C., Godden D., Seaton A.
Family size, childhood infection and atopic diseases
Thorax, 53, (1998), 28-32
- (16) Boehncke W.-H.
Ätiologie und Pathogenese des atopischen Ekzems, Immunologische Veränderungen,
In: «Atopische Dermatitis»
Zollner T.M, Boehncke W.-H, Kaufmann R, (Hrsg.)
Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin; Wien, 2002, S. 25-29
- (17) Borelli S., Rakoski J.
Neurodermitis: Ursachen, Behandlung, Selbsthilfe.
Niederhausen / TS.: FALKEN, 1992, S. 20-22
- (18) Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H.
Dermatitis und Ekzemerkrankungen, Atopisches Ekzem
In: «Dermatologie und Venerologie»
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1996, 4. Auflage, S. 448-450
- (19) Breuer K., Kapp A., Werfel T.
Bacterial infection and atopic dermatitis
Allergy, 56, (2001), 1034-1041
- (20) Buser K., Werner S., Volk P.
Krankheit und soziale Lage- Sonderfall Neurodermitis
Gesundheitswesen, 60,(1998), 311-316
- (21) Butland BK., Strachan DP., Lewis S., Bynner J., Butler N., Britton J.
Investigation into the increase in hay-fever and eczema at age 16, observed between 1958 and 1970 British birth cohorts
BMJ. 315, (1997), 717-721

- (22) Celedon JC., Litonjua AA., Ryan L., Weiss ST., Gold DR.
Lack of association between antibiotic use in the first year of life and asthma, allergic rhinitis, or eczema at age 5 years
Am J Respir Crit Care Med. 166, (2002), 72-75
- (23) Cookson WH.
The genetics of atopic dermatitis: strategies, candidate genes, and genome screens
J Am Acad Dermatol. 45, ((2001), 7-9
- (24) Crespi M., Struthers JK., Smith AN., Lyons SF.
Interferon status after measles virus infection
S Afr Med J. 73, (1988), 711-712
- (25) Droste J.H.J., Wieringa H., Weyler J.J., Nelen V.J., Vermeire P.A., Van Bever H.
Does the use of antibiotics in childhood increase the risk of asthma and allergic disease?
Cinical and Experimental Allergy, 30, (2000), 547-1553
- (26) European Task Force on atopic dermatitis, Coordinations: Stalder J.F., Taieb A.
Severity Scoring of Atopic Dermatitis : The SCORAD Index
Dermatology, 186, (1993), 23-31
- (27) Farooqi I.S., Hopkin JM.
Early childhood infection and atopic disorder
Thorax, 53, (1998), 927-932
- (28) Forastiere F., Agabiti M., Corbo GM.
Socioeconomic status , number of siblings, and respiratory infections in early life as determinants of atopy in children
Epidemiology. 8, (1997), 566-570
- (29) Griffin DE., Ward BJ.
Differential CD4 T cell activation in measles
J. Infect Dis. 168, (1993), 275-281
- (30) Griffin DE., Ward BJ., Esolen LM.
Pathogenesis of measles virus infection: an hypothesis for altered immune responses
J. Infect Dis. 170 (1994), 24-31
- (31) Grüber C., Meinschmidt G., Bergmann R., Wahn U., Stark K.
Is early BCG-vaccination associated with less atopic disease? An epidemiological study in German preschool children with different ethnic backgrounds
Pediatr Allergy Immunol. 13, (2002), 177-181
- (32) Grüber C., Schmidt D., Plieth A., Taner C., Sommerfeld C., Wahn U.
Lack of correlation between tuberculin skin-test reactivity and serum IgE or atopic disease
Am J Respir Crit Care Med. 163, (2001) A887 (Abstract)

- (33) Harada M., Kishimoto Y., Makino S.
Prevention of overt diabetes and insulinitis in NOD mice by single BCG vaccination
Diabetes Res Clin Pract. 8, (1990), 85-89
- (34) Hawkins N., Golding J.
A survey of the administration of drugs to young infants. The Alspac Survey Team.
Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood
Br J Clin Pharm. 40, (1995), 79-82
- (35) Henderson J., North K., Griffiths M., Harvey I., Golding J.
Pertussis vaccination and wheezing illnesses in young children: prospective cohort study
BMJ. 318, (1999), 1173-1176
- (36) Henz B.M., Grabbe J.
Das atopische Ekzem.
In: «Pädiatrische Allergologie und Immunologie»
Wahn U, (Hrsg.), Seger V, Wahn V.
Urban und Fischer Verlag, München-Jena, 3.Auflage, 1999, S.320-322
- (37) Herten von L., Klaukka T., Mattila H., Haahtela T.
Mycobacterium tuberculosis infection and the subsequent development of asthma and allergic conditions
J Allergy Clin Immunol. 104, (1999), 1211-1214
- (38) Herz U., Gerhold C., Braun A., Wahn U., Renz H., Paul K.
BCG infection suppresses allergic sensitization and development of increased airway reactivity in an animal model
J Allergy Clin Immunol. 102, (1998), 867-874
- (39) Herz U., Lacy P., Renz H., Erb K.
The influence of infection on development and severity of allergic disorders
Current Opinion in Immunology. 12, (2000), 632-640
- (40) Holt P., G., Sly P. D., Björkstén B.
Atopic versus infectious disease in childhood: a question of balance?
Pediatr Allergy Immunol. 8, (1997) 53-58
- (41) Howarth P.H.
Is allergy increasing? Early life influences
Clin Exp. Allergy. 28, (1998), Suppl. 2-7
- (42) Hurwitz E.L., Morgenstern H.
Effects of diphtheria-tetanus-pertussis or tetanus vaccination on allergies and allergy-related respiratory symptoms among children and adolescents in the United States
J Manipulative Physiol Ther. 23, (2000), 81-90

- (43) Illi S., von Mutius E., Lau S., Bergmann R., Niggemann B., Sommerfeld C., Wahn U.
Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to the school age: a birth cohort study
BMJ. 322, (2001), 390-395
- (44) Imani F., Kehoe K.E.
Infection of human B-lymphocytes with MMR vaccine induces IgE class switching
Clin. Immunol. 100, (2001), 355-361
- (45) Imani F., Proud D., Griffin D.E.
Measles virus infection synergizes with IL-4 in IgE class switching
J. Immunol. 162, (1999), 1597-1602
- (46) Jung E. (Hrsg.):
In: «Dermatologie», Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1995,
3. Auflage, S. 367-368
- (47) Kaufmann S.H.E.
Immunologische Grundlagen der Infektabwehr
In: «Klinische Infektiologie»
Marre R, Mertens T, (Hrsg.), Trautmann M, Vanek E.
Urban u. Fischer Verlag, München-Jena, 2000, 1. Auflage, S.52-53
- (48) Kemp T., Pearce N., Fitzharris P., Crane J., Fergusson D., St. George I., Wickens K, Beasley R.
Is Infant Immunisation a Risk Factor for Childhood Asthma or Allergy?
Epidemiology, 8, (1997), 678-680
- (49) Kilpi T., Kero J., Jokinen J., Syrjänen R., Takala A.K., Hovi T., Isolauri E.
Common respiratory infections early in life may reduce the risk of atopic dermatitis
CID. 34, (2002), 620-626
- (50) Krämer U., Behrendt H., Ranft U., Schäfer T., Ring J.
Pertussis vaccination is not associated with a higher prevalence of allergies in six-year-old children from West Germany
In: «New trends in allergy V»
Ring J, Behrendt H. (Hrsg.)
Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000, 21-26
- (51) Krämer U. [a], Heinrich J., Wjst M., Wichmann H-E.
Age of entry to day nursery and allergy in later childhood
Lancet, 352, (1998), 450-454
- (52) Krämer U. [b], Schäfer T., Behrendt H., Ring J.
The influence of cultural and educational factors on the validity of symptom and diagnosis questions for atopic eczema
Br J Dermatol. 139, (1998), 1040-1046

- (53) Laubereau B., Grote V., Hölscher G., Hölscher B., Frye C., Wichmann H.E., Heinrich J.
Vaccination against Haemophilus Influenzae Type B and atopy in East German schoolchildren
Eur J Med Res. 7, (2002), 387-392
- (54) Leung D.Y.M., Soter N.A.
Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis
J AM Acad Dermatol. 44, (2001) Suppl. S1-S12
- (55) Lewis S.A., Britton J.R.: Measles infection, measles vaccination and the effect of birth order in the aetiology of hay fever
Clinical and Experimental Allergy, 28, (1998), 1493-1500
- (56) Lindsay D., Parton R., Wardlaw A.
Adjuvant Effect of pertussis toxin on the production of anti-albumin IgE in mice and lack of direct correlation between PCA and ELISA
Int. Arch. Allergy Immunol. 105,(1994), 281
- (57) Matricardi P., Rosmini F., Ferrigno L., Nisini R., Rapicetta M., Chionne P., Stroffolino T., Pasquini P., D'Amelio R.
Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus
BMJ. 314, (1997), 999-1003
- (58) Matricardi P., Rosmini F., Riondino S., Fortini M., Ferrigno L., Rapicetta M., Bonini S.
Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study
BMJ. 320, (2000), 412-417
- (59) Mc Gready S.J., Buckley R.H.
Depression of cell-mediated immunity in atopic eczema
J Allergy Clin Immunol. 56, (1975), 393-406
- (60) Mc Keever T.M., Lewis S.A., Smith C., Collins J., Heatlie H., Frischer M., Hubbard R.
Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: A birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database
J Allergy Clin Immunol. 109, (2002), 43-50
- (61) Moosmann T.R., Sad S.
The expanding universe of T-cell subsets: TH1, TH2 and more
Immunol Today. 17, (1996), 138-146
- (62) Morren M.A., Przybilla B., Bamelis M., Heykants B., Reynaers A., Degreef H.
Atopic dermatitis: triggering factors
J. Am. Acad. Dermatol. 31, (1994), 467-473

- (63) Mutius von E, Illi S., Hirsch T., Leupold W., Keil U., Weiland S.K.
Frequency of infections and risk of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in children
Eur Respir J. 14, (1999), 4-11
- (64) Mutius von E., Pearce N., Beasley R., Cheng S., Ehrenstein von U., Björkstén B., Weiland S., on behalf of the ISAAC Steering Committee
International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema
Thorax, 55, (2000), 449-453
- (65) Nilsson L. [a], Gruber C., Granstrom M., Björkstén B., Kjellman N.
Pertussis IgE and atopic disease
Allergy, 53, (1998), 1195-1201
- (66) Nilsson L. [b], Kjellman NI., Björkstén B.
A randomized controlled trial of the effect of pertussis vaccines on atopic disease
Arch Pediatr Adolesc Med. 152, (1998) 734-738
- (67) Odent MR., Culpin EE., Kimmel T.
Pertussis vaccination and asthma: Is there a link?
JAMA. 272, (1994), 592-593
- (68) Omenaas E., Jentoft H.F., Vollmer W.M., Buist A.S., Gulsvik A.
Absence of relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults
Thorax, 55, (2000), 454-458
- (69) Oyama N., Sudo N., Sogawa H., Kubo C.
Antibiotic use during infancy promotes a shift in the TH1/TH2 balance towards Th2-dominant immunity in mice
J Allergy Clin Immunol. 107, (2001), 153-159
- (70) Paunio M., Heinonen OP., Virtanen M., Leinikki P., Patja A., Peltola H.
Measles history and atopic disease, a population based cross sectional study.
Jama. 283, (2000), 343-346
- (71) Peat JK., Toelle BG., Gray EJ. et. al.
Prevalence and severity of childhood asthma and allergic sensitisation in seven climatic regions of New South Wales
Med J Aust. 163, (1995), 22-26
- (72) Pekkanen J., Remes S., Kajosaari M., Husman T., Soininen L.
Infections in early childhood and risk of atopic disease
Acta Pediatr. 88, (1999), 710-714

- (73) Ponsonby AL., Couper D., Dwyer T., Carmichael A., Kemp A.
Relationship between early life respiratory illness, family size over time, and the development of asthma and hay fever: a seven year follow up study
Thorax, 54, (1999), 664-669
- (74) Prescott SL., Macaubas C., Smallacombe T., Holt BJ., Sly PD., Holt PG.
Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children
Lancet, 353, (1999), 196-200
- (75) Rajka G.
Essential aspects of atopic dermatitis.
Springer, Berlin 1989
- (76) Ravn P., Boesen H., Pedersen BK., Andersen P.
Human T cell responses induced by vaccination with Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin
J Immunol. 158, (1997), 1949-1955
- (77) Remes S., Makela M., Marshall J.
Measles and atopy in Finland, letter to the editor
Allergy, 55, (2000), 973-974
- (78) Renz H.
Immunologische Grundlagen allergischer Erkrankungen.
In: «Pädiatrische Allergologie und Immunologie»
Wahn U, (Hrsg.), Seger V, Wahn V.
Urban und Fischer Verlag, München·Jena, 3.Auflage, 1999, S.122-123
- (79) Ring J (Hrsg)
Angewandte Allergologie
MMV München, 2. Auflage, 1988,S.: 27
- (80) Ring J., von Zumbusch A.
In: «Neurodermitis. Ursachen und Therapien»
Verlag C. H. Beck, 2000, S. 25
- (81) Ring J. [a] (Hrsg.)
Epidemiology allergischer Erkrankungen
MMV, München, 1991
- (82) Ring J. [b], Ruzicka T., Przybilla B.
The Pathophysiology of Atopic Eczema: Synopsis.
In: «Handbook of Atopic Eczema», Ruzicka T, Ring J, Przybilla B. (Hrsg.),
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1991, 330-338

- (83) Ring J., Vieluf D., Höger P.
Ätiopathophysiologische Konzepte beim atopischen Ekzem.
In: « Neurodermitis, Expertise zur gesundheitlichen Versorgung und Vorsorge bei Kindern mit atopischem Ekzem », Studienreihe Allergie und Umwelt,
Ring J. (Hrsg.)
Studienreihe Allergie und Umwelt, ecomed, X, 1998, S. 10-18
- (84) Ring J.
Allergy and Modern Society: Does Western Life Style Promote the Development of Allergies?
Int Arch Allergy Immunol. 113, (1997), 7-10
- (85) Ring J., Behrendt H.
Allergy and IgE Production: Role of infection and enviromental pollution?
Allergo J. 2, (1993), 27-30
- (86) Ryan EJ., Nilsson L., Kjellman N., Gothefors L., Mills KH.
Booster immunization of children with an acellular pertussus vaccine enhances Th2 cytokine production and serum IgE responses against pertussis toxin but not against common allergens
Clin Exp Immunol. 121, (2000), 193-200
- (87) Ryan M., Murphy G., Ryan E., Nilsson L., Shackley F., Gothefors L., Oymar K., Miller E., Storsaeter J., Mills KH.
Distinct T-cell subtypes induced with whole cell and acellular pertussis vaccines in children
Immunology, 93, (1998), 1-10
- (88) Schäfer T., Vieluf D., Behrendt H., Krämer U., Ring J.
Atopic eczema and other manifestations of atopy. Results of a study in East- and West-Germany
Allergy, 51,(1996), 532-539
- (89) Schäfer T.
Epidemiologie des atopischen Ekzems
In: «Neurodermitis. Expertise zur gesundheitlichen Versorgung und Vorsorge bei Kindern mit atopischem Ekzem»
Ring J. (Hrsg.),
Studienreihe Allergie und Umwelt, ecomed, X, 1998, S.51-52
- (90) Schatz M., Zeiger RS.
Asthma and allergy in pregnancy
Clin Perinatol. 24, (1997), 407
- (91) Schultz Larsen F., Holm N.V., Henningsen K.
Atopic Dermatitis. A genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample
J Am Acad Dermatol. 15, (1986), 487-494

- (92) Schultz Larsen F.
Zwillingsstudien zur Epidemiologie des atopischem Ekzems
in: «Epidemiologie allergischer Erkrankungen. Nehmen Allergie zu?»
Ring J (Hrsg.),
MMV, München, 1991, 110-115
- (93) Schuster A, Hofmann A., Reinhardt D.
Does pertussis infection induce manifestation of allergy?
Clin Investig. 71, (1993) 208-213
- (94) Serafini U.
Do infections protect against asthma and atopy?
Allergy, 52, (1997), 955-957
- (95) Shaheen S.O., Aaby P., Hall A.J., Barker D.J.P., Shiell A.W., Goudiaby A.
Measles and atopy in Guinea-Bissau
Lancet, 347, (1996), 1792-1796
- (96) Shaheen S.O.
Changing patterns of childhood infection and the rise in allergic disease
Clin Exp. Allergy. (1995), 1034-1037
- (97) Shehadeh N., Calcinora F., Bradley BJ., Bruchlim I., Vardi P., Laffert KJ.
Effect of adjuvant therapy on development of diabetes in mouse and man
Lancet, 343, (1994), 706-707
- (98) Shirakawa T., Enomoto T., Shimazu S., Hopkin J.M.
The Inverse Association Between Tuberculin Responses and Atopic Disorder
Science; 275, (1997), 77-79
- (99) Sigurs N., Bjarnason R., Sigurbergsson F., Kjellman B., Bjorksten B.
Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus
bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls
Pediatrics, 95, (1995), 500-505
- (100) Strachan DP.
Hay fever, hygiene, and household size
BMJ. 299, (1989), 1259-1260
- (101) Strannegard IL., Larsson LO., Wennergren G., Strannegard O.
Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection
with atypical mycobacteria.
Allergy, 53, (1998), 249-254
- (102) Strannegard Ö., Strannegard IL.
The causes of increasing prevalence of allergy: is atopy a microbial deprivation
disorder?
Allergy, 56, (2001), 91-102

- (103) Sudo M, Sawamura S., Tanaka K., Aiba Y., Cubo C., Koga Y.
The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction.
J Immunol. 99, (1997), 179-185
- (104) Thestrup-Pederson K., Ring J.
Atopic Dermatitis: Summary of the 1st Georg Fajka Symposium 1998 and a Literature Review
Acta Derm Venereol. 79, (1999), 257-264
- (105) Vieluf D., Ruzicka T.
Complications and diseases associated with atopic eczema
In: «Handbook of Atopic Eczema», Ruzicka T, Ring J, Przybilla B. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1991, 54-79
- (106) Ward BJ., Griffin DE.
Changes in cytokine production after measles virus vaccination: predominant production of IL-4 suggests induction of a TH2 response
Clin Immunol Immunopathol. 67, (1993), 171-177
- (107) Wickens K., Pearce M., Crane J., Beasley R.
Antibiotic use in early childhood and the development of asthma
Clim Exp Allergy. 9, (1999), 766-771
- (108) Williams H.C.
Atopic eczema – why we should look to the environment
BMJ. 311 (1995), 1241-1242
- (109) Williams H.C.
Is the prevalence of atopic dermatitis increasing?
Clin Exp Dermatol. 17, (1992), 385-391
- (110) Williams H.C., Strachan D.P., Hay JR.
Childhood eczema: disease of the advantaged?
Br. J. Dermatol. 308, (1994), 1132-1135
- (111) Wjst M., Dold S., Reitmeir P., Fritzsche C., von Mutius E., Thiemann H-H.
Pertussis infection and allergic sensitization
Ann Allergy. 73, (1994), 450-454
- (112) Wjst M., Hoelscher B., Frye C., Wichmann H.-E., Dold S., Heinrich J.
Early antibiotic treatment and later asthma.
Eur J Med Res. 6, (2001), 263-271
- (113) Wonk G.W.K., Hui D.S.C., Tam C.M., Chan H.H., Fok T.F., Chan-Yeung M., Lai C.K.W.
Asthma, atopy and tuberculin responses in Chinese schoolchildren in Hong Kong
Thorax, 56, (2001), 770-773

- (114) Woolcock A.J., Peat J.K., Trevillon L.M.
Changing prevalence of allergies worldwide
Prog Allergy Clin Immunol. 3, (1995), 167-171
- (115) Yilmaz M., Bingol G., Altintas D., Kendirli S.G.
Correlation between atopic diseases and tuberculin responses
Allergy, 55, (2000), 664-667
- (116) Yoneyama H., Suzuki M., Fujii K., Odajima Y.
The effect of DPT and BCG vaccination on atopic disorder.
Alerugi. 49, (2000), 585-592

7. ANHANG

Anhang A: Überblick der MIRIAM-Studie in Augsburg

1996 Querschnittstudie Augsburg (6 Jährige)

- ◆ Befragung und Untersuchung aller Schulanfänger (n=1.673)
 - Elternfragebogen
 - Hautbefund
 - Prick, RAST
 - Cotinin im Urin
- ◆ Erfassung der Wohnsituation (n=1.126)
 - Interview, NO₂-Konzentration in der Küche

1998 eingebettete Fall/Kontroll-Studie (9 Jährige)

- ◆ Befragung und Untersuchung von 164 Fällen und 213 Kontrollen
 - Elternfragebogen
 - Interviewfragebogen
 - Hautbefund
 - Arsen, Cadmium, Quecksilber, tt-Muconsäure, Cotinin im Morgenurin
- ◆ Erfassung der Wohnsituation aller Fälle und Kontrollen
 - Interview
 - Innen- und Außenkonzentration von NO₂/VOC
 - Allergenkonzentration in Kinderbettmatratzen

1999 Engebettete Panelstudie (10 Jährige)

- ◆ Tägliche Tagebuchdaten von 62 Fällen (41komplett) über ein ¹/₂ Jahr
 - Symptome und mögliche Einflussgrößen
 - Temperatur und Feuchte
- ◆ Monatliche Messung von NO₂ und Hausstaubmilbenkonzentration bei 21 Fällen

Wiederholte Querschnittstudie (6 Jährige)

- ◆ Befragung aller Schulanfänger (n=1.302)
- ◆ Befragung und Untersuchung einer Zufallsauswahl von Kindern und Müttern (n=236)
 - Kinder: -Hautbefund, Prick, RAST, Epicutantest
 - Mütter: Fragebogen, Prick, RAST

Anhang B: Auszüge aus den Fragebögen der MIRIAM-Studie:

B/1: Fragen aus der Querschnittstudie:

5.1 Welche Impfung erhielt Ihr Kind?

BCG (Tuberkulose)?	Ja <input type="checkbox"/> , erstmals 19__	Nein <input type="checkbox"/>
DPT (Diphtherie-Keuchhusten-Wundst.)?	Ja <input type="checkbox"/> , erstmals 19__	Nein <input type="checkbox"/>
DT (Diphtherie- Wundstarrkrampf)?	Ja <input type="checkbox"/> , erstmals 19__	Nein <input type="checkbox"/>
Polio (Kinderlähmung)?	Ja <input type="checkbox"/> , erstmals 19__	Nein <input type="checkbox"/>
Hib (Haemophilus influenzae Typ b)?	Ja <input type="checkbox"/> , erstmals 19__	Nein <input type="checkbox"/>
Mumps?	Ja <input type="checkbox"/> , erstmals 19__	Nein <input type="checkbox"/>
Röteln?	Ja <input type="checkbox"/> , erstmals 19__	Nein <input type="checkbox"/>
Masern?	Ja <input type="checkbox"/> , erstmals 19__	Nein <input type="checkbox"/>

- 5.2** Ist oder war Ihr Kind **ständig oder zeitweise** von Impfungen befreit? Ja Nein
 Wenn **ja**, von welchen? _____

- 8.** Hat ein Arzt bei Ihrem Kind **jemals** eine Allergie festgestellt? Ja Nein

Wenn **ja**, war es eine...

Pollen-Allergie?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Hausstaubmilben-Allergie?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Tierhaar-Allergie?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Schimmelpilz-Allergie?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Nahrungsmittelallergie?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Insektengift-Allergie mit lebensbedrohlicher Allgemeinreaktion?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Kontaktallergie (z.B. Nickel-Allergie)?	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Sonstige Allergie: _____		

Wann wurde eine Allergie **zum ersten Mal** festgestellt? 19__ (Jahr bitte eintragen)

- 27.** Hatte Ihr Kind **irgendwann einmal** einen juckenden Hautausschlag, der stärker oder schwächer über mindestens sechs Monate auftrat? Ja Nein

Wenn **ja**, trat dieser juckende Hautausschlag bei Ihrem Kind **irgendwann einmal** an einer der folgenden Körperstellen auf: Ellenbeuge oder Kniekehle, an den Hand- oder Fußgelenken, im Gesicht, am Hals? Ja Nein

In welchem Alter trat bei Ihrem Kind dieser juckende Hautausschlag **zum ersten Mal** auf?

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| Vor dem 2. Lebensjahr? | <input type="checkbox"/> |
| Im 2. bis 4. Lebensjahr? | <input type="checkbox"/> |
| Nach dem 4. Lebensjahr? | <input type="checkbox"/> |

*B/2: Fragen aus der Fall/Kontroll-Studie:***55. Wie oft hatte Ihr Kind eine Infektionskrankheit, die mit Antibiotika behandelt wurde?**

	im ersten Lebensjahr	Im 2 .bis 3. Lebensjahr	im 4. bis 6. Lebensjahr	zur Zeit
Keinmal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1 – 2 mal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 - 4 mal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 mal oder öfters	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

56. Hatte Ihr Kind eine der folgenden Krankheiten?

	im Lebensjahr	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Masern		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mumps (Ziegenpeter)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Röteln		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Keuchhusten		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diphtherie		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Scharlach		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eitrige Angina		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Windpocken		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ringelröteln		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Priv.Doz. Dr. Krämer, welche mir stets geduldig zur Seite stand, und mich während der Arbeit bestmöglichst betreute.

Für die freundliche Überlassung des Themas bedanke ich mich besonders bei Frau Prof. Dr. Behrendt. Ebenso danken möchte ich allen ärztlichen Kollegen der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München, welche die MIRIAM-Studie im Auftrag der klinischen Kooperationsgruppe Umweltdermatologie der GSF/TUM, durchgeführt und betreut haben. Erst durch ihre umfassende Datenerhebung wurde diese Arbeit ermöglicht.

Ich bedanke mich bei Frau Link für die Hilfe bei der statistischen Auswertung, sowie bei Anja Bayer für die Durchsicht der fertigen Arbeit.

Zuletzt bedanke ich mich bei meiner wundervollen Familie für all den guten Zuspruch.

LEBENS LAUF

Angaben zur Person

Vor- und Zuname: Victoria Marina Haberl
Geburtstag: 08.08.1970
Geburtsort: München
Wohnort: 82194 Gröbenzell, Enzianstr. 9
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Schulbildung

1977-1981 Grundschule in Gröbenzell
1981-1983 Maria-Ward-Gymnasium in München
1983-1991 Gymnasium Gröbenzell
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
1989-1990 Ankara Highschool in der Türkei im Rahmen eines
Schüleraustausches mit der Organisation „American
Field Service“ (AFS)

Berufsausbildung

1991-1994 Ausbildung zur Krankenschwester
Krankenpflegeschule am Bezirkskrankenhaus Haar bei
München
Abschluss: Krankenpflegeexamen

Berufstätigkeit

1994-1995 Entwicklungshelferin bei der Organisation „Action
Africa in Need“ (AAIN) in Uganda / Sudan

Studium

1995-1997 Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilian-
Universität in München (Vorklinik),
1997-2003 Studium der Medizin an der Technischen Universität
München (Klinik);
02.2002-02.2003 Praktisches Jahr:
·Chirurgie: Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
·Innere Medizin: Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
·Gynäkologie: Krankenhaus Rechts der Isar

ÄiP

seit 05.2003 Krüsmann-Klinik, München (Gynäkologie)

München, Dezember 2003