

Aus dem Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. D. Nowak

Chronische Autoimmunerkrankungen und Kontakt zu Tieren

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Susanne Solfrank
aus
Starnberg

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Katja Radon MSc

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. M. Diepolder
Priv. Doz. Dr. C. Cohen

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Doris Windstetter

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 19.07.2007

1	EINLEITUNG.....	6
1.1	Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 1	6
1.2	Pathophysiologie des Diabetes mellitus	7
1.3	Pathophysiologie und Therapie des Diabetes Typ 1	7
1.3.1	Krankheitsbild.....	8
1.3.2	Therapie.....	8
1.3.2.1	Konventionelle Insulintherapie.....	9
1.3.2.2	Intensivierte Insulintherapie	9
1.3.2.3	Insulinpumpen	10
1.3.2.4	Pankreastransplantation.....	10
1.3.3	Ätiologie und Pathogenese	11
1.3.4	Immunregulation	13
1.3.5	Hygienehypothese	15
2	ZIELSETZUNG.....	18
3	METHODEN UND MATERIAL	19
3.1	Untersuchungskollektiv.....	19
3.2	Untersuchungsablauf.....	21
3.3	Informationsblatt	22
3.4	Fragebogen.....	22
3.5	Statistische Auswertung.....	23
4	ERGEBNISSE.....	24
4.1	Deskriptive Daten	25
4.2	Risikofaktoren für Diabetes mellitus Typ 1	27
4.2.1	Bekannte Risikofaktoren.....	27

4.2.2	Wohnumfeld und Tierkontakt.....	28
4.3	Multiple logistische Regression	30
4.3.1	Bekannte Risikofaktoren.....	30
4.3.2	Tierkontakt.....	29
5	DISKUSSION.....	34
5.1	Diskussion der Methoden	34
5.1.1	Studienform.....	34
5.1.2	Untersuchungskollektiv.....	35
5.1.3	Response.....	36
5.2	Diskussion der Ergebnisse	36
5.2.1	Bekannte Risikofaktoren.....	36
5.2.1.1	Hoher Body-Mass-Index.....	36
5.2.1.2	Frühes Zufüttern, Stilldauer und Kuhmilchexposition.....	38
5.2.1.3	Besuch einer Kindertagesstätte.....	39
5.2.1.4	Atopische Erkrankungen.....	40
5.2.1.5	Andere Risikofaktoren.....	42
5.2.2	Stadt-Land-Unterschiede	42
5.2.3	Bauernhofkontakt	43
5.2.4	Ausblick.....	43
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	45
7	LITERATUR.....	46
8	ANHANG.....	70
9	DANKSAGUNG.....	91

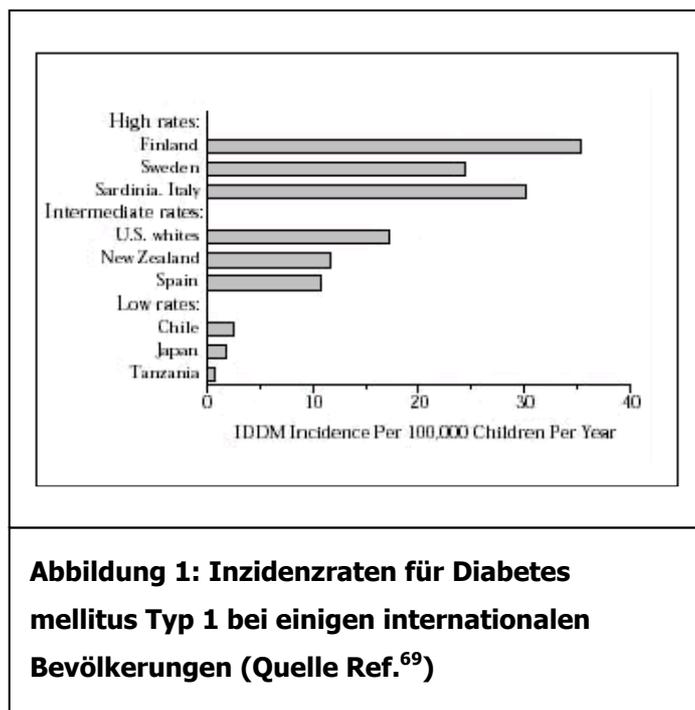
Abkürzungsverzeichnis

BB	Bio Breeding
BMI	Body Mass Index
CI	Confidence Intervall
IFN	Interferon
IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
MHC	Major Histocompatibility Complex
NOD-Mouse	Non Obese Diabetic-Mouse
OR	Odds Ratio

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 1

Mehrere hunderttausend Menschen in Deutschland leiden an Typ 1 Diabetes, darunter befinden sich etwa 25.000 Kinder und Jugendliche im Alter von 0-19 Jahren¹²². Jedes Jahr erkranken fast 2000 weitere Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren an Diabetes vom Typ 1. Weltweit herrschen große Unterschiede in der Inzidenz von Typ 1 Diabetes bei Kindern in dieser Altersklasse: die altersbezogenen Inzidenzraten variierten in den 90ern von 0,1/100000 in Zunyi, China und Caracas, Venezuela, bis zu 36,8/100000 in Sardinien und 36,5/100000 in Finnland¹⁰⁰(siehe Abb. 1⁶⁹).



In den Industrieländern ist die Inzidenzrate mit 3-4% pro Jahr ansteigend^{4;10;102}.

Besonders ausgeprägt ist der Inzidenzanstieg bei jungen Kindern, das heißt, in der Gruppe der 0 bis 4 –Jährigen¹⁰¹.

Damit ist Diabetes Typ 1 eine der häufigsten chronischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Die Ausbildung dieser Erkrankung bedeutet eine lebenslange schwierige Behandlung, die nur bedingt die akuten und chronischen Komplikationen verhindern kann. Jedoch bedeutet die Erkrankung nicht nur eine

Belastung für die Kinder selbst, sondern auch für deren Eltern, die häufig gezwungen sind sich in Ihren Lebensumständen anzupassen⁸¹.

1.2 Pathophysiologie des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist charakterisiert durch abnorm hohe Blutzuckerspiegel.

Beim Gesunden wird bei steigendem Glukosespiegel im Blut (z.B. nach einer Mahlzeit) das in den β -Zellen gebildete Hormon Insulin aus dem Pankreas freigesetzt. Insulin stimuliert Muskel- und Fettzellen Glukose aus dem Blut aufzunehmen und es regt die Leber an, diese zu verstoffwechseln und damit den Blutzuckerspiegel auf normale Werte zu senken.

Bei Menschen mit Diabetes mellitus bleibt der Blutzuckerspiegel hoch. Dies ist entweder der Fall, weil Insulin nicht oder nicht genügend produziert wird (Typ 1) oder weil die Zielzellen eine Resistenz gegen Insulin aufweisen, und somit die Wirkung unzureichend ist (Typ 2). Ebenso können hormonelle Umstellungen im Rahmen einer Schwangerschaft zu einer meist reversiblen Resistenz gegen Insulin und damit zum sog. Gestations-Diabetes führen. Es existieren noch andere Formen, jedoch sind diese selten¹. Am häufigsten ist mit 95% der mit Übergewicht assoziierte Diabetes mellitus Typ 2, gefolgt vom autoimmun bedingten Diabetes Typ 1 der 5% der Fälle ausmacht.

1.3 Pathophysiologie und Therapie des Diabetes Typ 1

Diabetes mellitus Typ 1 macht über 90% der Diabetesfälle im jungen Lebensalter (unter dem 25. Lebensjahr) aus. Ätiopathogenetisch rührt er von einer autoimmunologischen Zerstörung der Beta-Zellen des Pankreas her. Diese β -Zellen, die man in Gruppen zusammengelagert zu sog. Inseln findet, sind die einzigen Insulin produzierenden Zellen des Körpers. Als Folge davon ist Diabetes Typ 1 durch einen absoluten Insulinmangel gekennzeichnet.

Während Antikörper und andere Marker zwar eine Vorhersage und Risikokalkulation hinsichtlich der Diabetesentstehung erlauben^{5;6;128}, fehlen jedoch effektive Präventionsstrategien, die eine Diabetesmanifestation verhindern könnten¹²³.

1.3.1 Krankheitsbild

Die Entwicklung zum Diabetes Typ 1 verläuft, im Gegensatz zum Typ 2 relativ rasch. Die Patienten leiden unter Müdigkeit und Leistungsminderung, Polyurie, Polydipsie, Dehydratation und Gewichtsverlust. Durch Störungen des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes können Sehstörungen und nächtliche Wadenkrämpfe auftreten. Auch Hauterscheinungen, wie Pruritus oder bakterielle und mykotische Hautinfektionen kommen vor. Akute, lebensgefährliche Stoffwechsellentgleisungen zeigen sich in Form von Hypoglykämie und Ketoazidose. Die Angaben zur Häufigkeit und Ausprägung dieser akuten Stoffwechsellentgleisungen variieren stark und sind abhängig von der jeweils untersuchten Population^{30;73;103;117}. Für die Ketoazidose wird eine Häufigkeit von 4-12 bezogen auf 100 Patientenjahre¹¹⁷ angegeben, für die schwere Hypoglykämie liegt diese bei 14-36/ 100 Patientenjahre^{30;117}.

Als Spätkomplikationen der Erkrankung treten Makro- und Mikroangiopathien auf. Koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Glomerulosklerose (Nephropathie: bei 40% nach 25 Jahren, 50% der Todesursachen)⁵⁹, diabetische Retinopathie (bei 20% nach 10 Jahren, bei 45-60% nach 20 Jahren)²⁵, Katarakt (bei mind. 5% der unter 19-jährigen Patienten) und Neuropathien (bei Kindern selten) können die Folgen sein. Die Lebenserwartung diabetischer Kinder ist durchschnittlich noch um bis zu 15 Jahre gegenüber der Normalbevölkerung vermindert¹⁴⁸. Sie hängt insbesondere von den vaskulären und neuronalen Komplikationen ab.

1.3.2 Therapie

Die Insulintherapie ist die einzig wirksame Therapie bei Diabetes Typ 1 im Kindes- und Jugendalter. Sie bedeutet den lebensnotwendigen Ersatz des fehlenden körpereigenen Insulins. Diese Therapie ist lebenslang erforderlich und ihr Erfolg hängt davon ab, in wie weit es gelingt, die physiologische Insulinsekretion zu imitieren. Für Kinder mit Typ 1 Diabetes ist eine an die Bedürfnisse des Körpers angepasste Insulinzufuhr besonders wichtig, um normales Wachstum und eine natürliche Entwicklung zu gewährleisten.

1.3.2.1 Konventionelle Insulintherapie

Bei der konventionellen Insulintherapie werden kurzwirksames Normalinsulin und langwirksames Verzögerungsinsulin in einem festen Mischverhältnis ein- bis zweimal täglich eingesetzt. Der Vorteil dieser Methode ist die einfache Handhabung, der Nachteil ist die starre Wirkung, die den Diabetiker zwingt, sich in seinem Tagesablauf, in Menge und Zeitpunkt seiner Mahlzeiten an einen festen Ablauf zu halten.

Die Erfahrungen der letzten Jahrzehnte zeigten, dass diese konventionelle Insulintherapie, welche keine individuelle Abstimmung von Nahrungsaufnahme, Insulinbehandlung und körperlicher Bewegung gewährleistet, sehr unphysiologisch ist und nicht nur zu großen Einschränkungen für die Lebensführung des Diabetikers führt, sondern auch nur eine relativ schlechte Einstellung des Blutzuckers ermöglicht⁴⁸.

1.3.2.2 Intensivierte Insulintherapie

Die Weiterentwicklung von Insulinpräparaten und Insulinapplikationsformen in den letzten Jahren ermöglichte die Einführung der so genannten intensivierten Insulintherapie, bei welcher der Patient die Insulindosis ständig dem aktuellen Blutzuckerwert anpasst. Diese Therapie erfolgt nach dem sog. Basis-Bolus-Prinzip und ahmt die natürliche Insulinsekretion des Organismus nach, der eine kontinuierliche Sekretion (basale Sekretion) zu Grunde liegt, die zu Mahlzeiten gesteigert und bei körperlicher Betätigung vermindert wird. Hier wirkt 2 bis 3 mal täglich gespritztes Verzögerungsinsulin als Basis, das bei erhöhtem Bedarf nach Mahlzeiten mit schnell wirksamem Normalinsulin (Bolus) kombiniert wird.

Diese Basis-Bolus-Therapie bietet dem Diabetiker die Möglichkeit, seine Mahlzeiten frei zu gestalten, da die Insulinmenge an die verzehrten Kohlenhydrate angepasst wird und nicht umgekehrt. Voraussetzung für diese Therapie ist die regelmäßige Bestimmung des Blutzuckerspiegels und eine gute Schulung des Patienten.

Die DCCT-Studie (Diabetes Control and Complications Trial) fand für diese Behandlungsform eine 40-70%ige Reduktion des Risikos für Folgeerscheinungen (Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie) verglichen mit der konventionellen Therapie. Dieser Vorteil der intensivierten Therapie fand sich sowohl für das

spätere Einsetzen der Komplikationen als auch für deren Fortschreiten. Auf der anderen Seite waren Hypoglykämien bei dieser Therapieform dreimal häufiger^{48;53}.

1.3.2.3 Insulinpumpen

Eine kontinuierliche Insulinzufuhr ist dagegen möglich durch die Benutzung so genannter Insulinpumpen. Diese mit Insulin gefüllten Dosiergeräte von der Größe einer Zigaretenschachtel werden ständig von den Patienten am Körper getragen und geben über eine unter der Haut liegende Kanüle regelmäßig eine bestimmte vorprogrammierte Insulinmenge ab. Darüber hinaus erlauben sie es, vor den Mahlzeiten eine Extradosis Insulin abzurufen. Allerdings haben die Insulinpumpen noch keinen Sensor, der ihnen ermöglichen würde, den Blutzuckerspiegel selbständig zu regulieren und dem Diabetes-Patienten auf diese Weise nahezu völlige Unabhängigkeit von seiner Erkrankung zu verschaffen.

Bei aller Verbesserung der Therapieformen ist es heute noch nicht möglich, die Glukosespitzen, die nach dem Essen beim Diabetiker in typischerweise auftreten, durch die Gabe von Insulin zu vermeiden. Dies liegt daran, dass eine gewisse Zeit vergeht, bis das subkutan gespritzte Insulin ins Blut gelangt und dort seine Wirkung entfalten kann^{19;27;48}.

1.3.2.4 Pankreastransplantation

Die einzige Therapiemöglichkeit, die Diabetes Typ 1 Patienten einen insulinunabhängigen und euglykämischen Zustand ermöglichen kann, ist die Inselzell- bzw. die Pankreastransplantation⁴⁸. Allerdings wird die Indikation für eine alleinige Bauchspeicheldrüsentransplantation durch die potentielle Toxizität der Immunsuppressiva, die die Abstoßung des fremden Organs verhindern sollen, sehr beschränkt.

Da bei Diabetes Nephropathien eine häufige Folgeerscheinung sind, kann bei dialysepflichtig gewordenen Patienten eine kombinierte Pankreas-Nieren-Transplantation vermehrte Lebensqualität mit Unabhängigkeit von Insulin und Dialyse bringen. Dennoch bleibt auf Grund der strengen Indikationsstellung für Transplantationen und der besseren Ergebnisse im Vergleich zur konventionellen Therapie die intensivierete Insulintherapie der derzeitige Standard für Diabetes Typ 1 bei Jugendlichen und Erwachsenen. Da bei Kindern die Nahrungsaufnahme und

Aktivität häufig recht schlecht planbar sind, muss hier je nach Ressource der Familie individuell die optimale Behandlungsform gewählt werden. Auf Grund der guten Erfolge der intensivierten Insulintherapie ist diese jedoch auch bei Kindern erstrebenswert^{48;119;120}.

1.3.3 Ätiologie und Pathogenese

Beim Typ 1 Diabetes handelt es sich um eine multifaktoriell bedingte Krankheit³⁴. Immunologische Studien haben GAD (Glutamic Acid Decarboxylase), IA-2 (Protein-Thyrosin Phosphatase-2) und Insulin als die drei Hauptautoantigene identifiziert, gegen die bereits Jahre vor Krankheitsausbruch Antikörper nachweisbar sind. Noch nicht ausreichend geklärt ist, was die Autoimmunreaktion tatsächlich auslöst; es scheinen aber sowohl genetische als auch immunologische und umweltbedingte Faktoren beteiligt zu sein³⁴. Da bei eineiigen Zwillingen in weniger als der Hälfte der Fälle beide Zwillinge betroffen sind^{116;145}, scheint eine genetische Prädisposition vorzuliegen, zu der ein äußeres Ereignis kommen muss, um die Krankheit auszulösen¹⁰⁵. Dieser Verdacht wird auch durch andere Faktoren gestützt. So nehmen Einwanderer das Erkrankungsrisiko des Landes an, in das sie ziehen^{18;108}. Des Weiteren weisen nördliche Länder eine höhere Prävalenz von Diabetes Typ 1 auf als südliche, und die Inzidenz nimmt auch in Ländern wie Sardinien, die einen relativ stabilen genetischen Hintergrund haben, zu¹³⁶.

Ein spezifisches „Diabetesgen“ konnte noch nicht identifiziert werden; bestimmte HLA Gene (insbesondere HLA-DR3/4 und HLA-DQ B1 02/03) sollen aber bis zu 50% der genetischen Veranlagung bedingen⁴⁹.

Als protektive Faktoren für die Entstehung eines Typ 1 Diabetes gelten der frühe Kindergartenbesuch⁹⁵, ein niedrigerer sozioökonomischer Status²⁹ und lange Stilldauer^{20;91}. Risikofaktoren sind hingegen höheres Alter der Mutter⁵⁰ und höherer Platz in der Geburtenfolge¹⁵⁹, kurze Stilldauer¹⁵³, Nitrate⁷⁶, Nitrosamine³⁷, Vitamin-D-Mangel⁸⁷, Stress und starke Wachstumsphasen¹⁷ und schließlich frühe Kuhmilchexposition^{32;129;149}, bei der eine molekulare Ähnlichkeit zwischen Kuhmilchantigenen und Beta-Zell-Oberflächenantigenen ursächlich sein könnte⁶⁷.

Bei den Umwelteinflüssen wurden bisher v.a. Viren, Diät und β -Zell Toxine als mögliche Auslöser untersucht. Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass insbesondere bestimmte Enteroviren eine Rolle spielen könnten^{62;85}, speziell bei

Personen , bei denen bereits eine gewisse autoimmune Vorschädigung der β -Zellen besteht⁶⁴. Aber auch Picornaviridae (Coxsackie B-Virus), Retroviridae, Togaviridae (Röteln-Virus), Paramyxoviridae (Mumps-Virus), Reoviridae (Rotavirus) und Herpesviridae (Zytomegalie- und Epstein-Barr-Virus) zeigten eine Assoziation mit Diabetes Typ 1 oder einer erhöhten Zahl von Diabetes Autoantikörpern⁶⁴.

Viren sind möglicherweise über die Beeinflussung des Immunsystems auf verschiedenste Arten an der Entstehung von Diabetes Typ 1 beteiligt. Zum einen könnten Viren Beta-Zell spezifische Autoimmunreaktionen auslösen, zum anderen könnten sie die Insulin produzierenden pankreatischen β -Zellen direkt infizieren und zerstören, und so zu Diabetes Typ 1 führen. Obwohl Autoantikörper bei einer großen Mehrzahl der neu erkrankten Patienten nachgewiesen werden können, wurde gezeigt, dass i.d.R. T-Lymphozyten und nicht Autoantikörper der Zerstörung der β -Zellen des Pankreas zu Grunde liegen^{11;98}, dieser Prozess könnte durch eine Dysregulation des Immunsystems bzw. einen globalen T-Zell-Defekt verursacht sein⁷⁹.

Es gibt Hinweise darauf, dass neben oben genannten Viren, die als Auslöser in Frage kommen, andere frühkindliche Infektionen vor Diabetes Typ 1 schützen könnten^{18,52,113}. Im Tiermodell konnte dies bereits gezeigt werden: So reduzierte sich die Häufigkeit von Diabetes Typ 1 nach Kontakt mit bestimmten Erregern^{130;167;171} (wie *Schistosoma mansoni*¹⁷¹, Lymphozytisches Choriomeningitis Virus (LCMV)^{44;106} und Maus Hepatitis Virus (MHV)¹⁶⁷) bei genetisch prädisponierten Tieren (NOD (Non Obese Diabetic) –Mouse; BB (Bio-Breeding) -Rat).

Da Autoimmunerkrankungen wie Diabetes Typ 1 ebenso wie virale und manche bakterielle Infektionskrankheiten mit einer ausgeprägten T-Helfer-1-Lymphozyten (TH1)-Immunantwort einhergehen, widerspricht dies der so genannten klassischen "Hygienehypothese"^{140;142,156} (siehe unten). Viren als Auslöser von Autoimmunerkrankungen hingegen entsprechen ihrem Postulat: Bei einer viralen (oder bakteriellen) Infektion werden durch die Immunantwort typischerweise Antigen präsentierende Zellen angezogen und das Zytokin-Gleichgewicht wird zugunsten der TH1-Lymphozyten gestört (siehe „Immunregulation“)⁷⁸, was wiederum die Entstehung eines Diabetes Typ 1 begünstigt.

1.3.4 Immunregulation

T-Lymphozyten können morphologisch unterschieden werden, je nachdem welches Oberflächenantigen sie tragen. So sind T-Helferzellen positiv für das Oberflächenantigen $CD4^+$ und T-Suppressorzellen positiv für das Oberflächenantigen $CD8^+$.

Diabetes Typ 1 ist eine Autoimmunerkrankung, bei der die Inselzellen des Pankreas durch autoreaktive $CD4^+$ und $CD8^+$ T-Lymphozyten infiltriert und zerstört werden.

$CD4^+$ T-Helferzellen werden je nach Zytokin-Sekretionsmuster und vermittelter Immunantwort in Typ1- und Typ2-Helferzellen (TH1 und TH2-Zellen) unterteilt^{99;166}. Eine Vielzahl von Studien hat gezeigt, dass TH1-Zellen die primären Mediatoren der β -Zell-Zerstörung sind, die zur Erkrankung führt⁷⁰. TH1-Zellen fördern entzündliche Reaktionen und sind gekennzeichnet durch die Produktion von Interferon (IFN)- γ und Interleukin (IL)-2.

TH2-Zellen hingegen schützen in Tiermodellen vor Typ 1 Diabetes⁷⁸. Sie fördern die humorale Immunantwort und setzen IL-4 und IL-10 frei.

Während IFN- γ und IL-12 die Entwicklung von TH1-Zellen fördern, wird IL-4 für die Differenzierung von TH2-Zellen benötigt. Des Weiteren vermindern die Zytokine IFN- γ (von TH1-Zellen sezerniert) und IL-4 und IL-10 (von TH2-Zellen) gleichermaßen die Differenzierung und die Funktion von TH1- und TH2-Effektorzellen.

Die „Hygienehypothese“ führt den Anstieg von atopischen- und Autoimmunerkrankungen auf das Fehlen von Infektionen zurück, die das Immunsystem durch die Auslösung von Immunregulation in Balance halten¹⁴⁰. Die zentrale Rolle bei dieser Infektionsvermittelten Unterdrückung von Atopie und Autoimmunerkrankungen spielen T-regulatorische (Treg) Zellen und dendritische Zellen, die immunsuppressive Zytokine wie IL-10 und TGF- β (Transforming Growth Faktor- β) produzieren⁶⁶.

Die Reaktionen auf Antigen-präsentierende Zellen bei Gesunden und bei Patienten mit Diabetes Typ 1 scheinen sich zu unterscheiden⁵⁶ (siehe Abbildung 2):

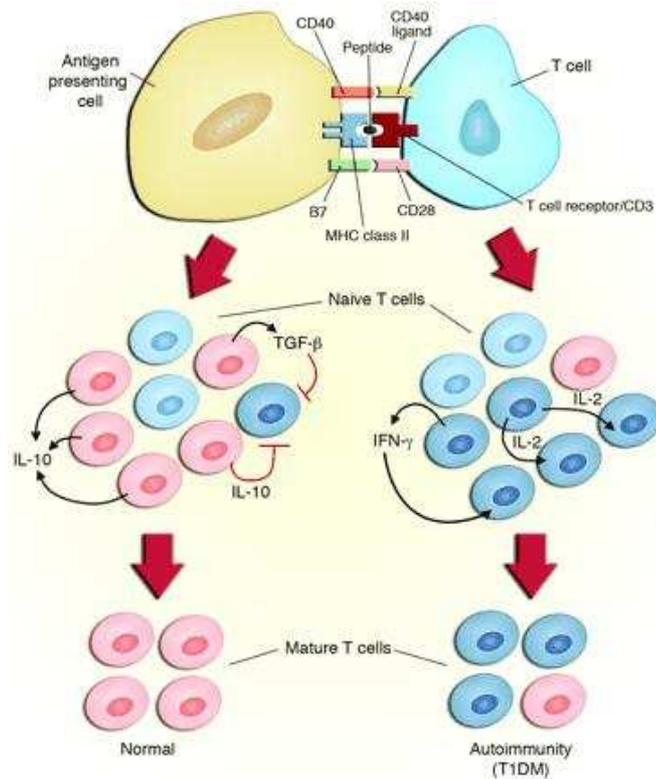


Abbildung 2: Ablauf der Immunregulation bei Antigenpräsentation (Quelle: Ref. 56)

Bei Gesunden differenzierten sich naive T-Zellen (hellblau) zu IL-10 produzierenden Zellen (rosa). Diese setzten die immunregulatorisch wirkenden Zytokine IL-10 und TGF- β frei, welche noch am Ort der Antigenpräsentation jene Zellen hemmten, die eine autoaggressive Immunantwort vermitteln (dunkelblau). Bei Typ-1-Diabetes-Patienten hingegen wurde vorwiegend die Differenzierung von IFN- γ und IL-2 produzierenden Zellen induziert, die die autoaggressive Immunantwort charakterisieren, und nur wenige IL-10 produzierende Zellen. Demnach scheint der Unterschied zwischen Gesunden und Patienten mit Typ-1-Diabetes nicht so sehr im Repertoire von T-Zellen zu bestehen, sondern vielmehr in der unterschiedlichen Differenzierung der Zellen in Reaktion auf Antigene⁸. Es bleibt jedoch dabei, dass die Balance zwischen TH1- und TH2-Zellen eine wichtige Rolle bei der Immunantwort spielt¹⁷⁰. Diese Balance ist Mittelpunkt der "Hygienehypothese".

1.3.5 Hygienehypothese

Die „Hygienehypothese“ postuliert, dass sich TH1 assoziierte Erkrankungen wie Autoimmunerkrankungen und Infektionskrankheiten und TH2 assoziierte Erkrankungen wie atopische Erkrankungen (Asthma, Ekzeme, Nahrungsmittelallergien, allergische Rhinitis) und Wurminfektionen, vergleichbar zweier Waagschalen, gegenüber stehen.

Es wurde postuliert, dass die Aktivierung der TH1-Zellen durch bakterielle und virale Infektionen im Frühkindesalter eine vermehrte Entstehung von TH2-Zellen unterdrückt und somit atopische Erkrankungen verhindert^{164;169}.

Diese so genannte „Hygienehypothese“ wurde zuerst von Strachan 1989 beschrieben, als man einen inversen Zusammenhang zwischen Familiengröße und Risiko für atopische Erkrankungen fand.

Seitdem wurden viele epidemiologische Studien bezüglich dieses Themas veröffentlicht, deren Ergebnisse sich zu folgenden Punkten zusammenfassen lassen:

- a) Ein inverses Verhältnis zwischen Familiengröße und allergischer Rhinitiden als auch für spezifisches IgE wurde in allen Studien gezeigt^{141;165}.
- b) Die Geschwisterfolge scheint invers mit Allergien assoziiert zu sein¹⁵⁵.
- c) Studien bezüglich des Kindergartenbesuchs im Kleinkindesalter und dem Allergierisiko im späteren Leben kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen¹⁴².
- d) Kinder, die auf dem Bauernhof aufwuchsen bzw. die früh Kontakt zu Stalltieren hatten, hatten ein vermindertes Risiko für respiratorische Allergien^{21;22;47;82;115;118;154;157}.
- e) Man fand einen sozioökonomischen Gradienten mit einer höheren Prävalenz von Allergien bei Kindern und Erwachsenen von Familien mit höherem sozioökonomischem Status¹⁴².
- f) Infektionen mit Hepatitis A^{84;88;89}, *Helicobacter pylori*^{77;84;89;92} und *Toxoplasma gondii*^{84;88;89} zeigten sich als protektiv wirkende Faktoren vor atopischen Erkrankungen.

Für allergische Erkrankungen gilt also, dass vermehrte mikrobielle Belastung sich i.d.R. als protektiv erwies. Dies bestätigt die „Hygienehypothese“.

Was allerdings nicht zu den Erkenntnissen dieser Hypothese passt, ist die Tatsache, dass die Prävalenz von Atopien (TH2) nicht mit der von Autoimmunerkrankungen (TH1) korreliert¹³¹. Hier kommen Studien zu keinem einheitlichen Ergebnis. Auch dass für die TH2-Zell assoziierten Wurminfektionen ein protektiver Effekt auf atopische Erkrankungen nachgewiesen wurde, passt nicht ins Bild der „Hygienehypothese“.

Eine Erklärung ist, dass die Veränderungen der Umwelt das Immunsystem derart beeinflusst haben, dass es vermehrt sowohl TH1- als auch TH2-Antworten gegen benigne Antigene produziert¹³⁴.

Sowohl atopische Erkrankungen als auch Autoimmunerkrankungen haben in den letzten Jahren speziell in den industrialisierten Ländern stark zugenommen⁵¹. Dies legt die Vermutung nahe, dass Autoimmunerkrankungen und Atopien gemeinsame Risikofaktoren haben, die die Tendenz des Immunsystems fördern sowohl mit einer überschießenden TH1- als auch TH2-Antwort gegenüber nicht pathologischen Antigenen zu reagieren¹³⁴.

Bei Betrachtung der Risikofaktoren fallen Gemeinsamkeiten zwischen Diabetes Typ 1 und atopischen Erkrankungen auf: Der protektive Effekt von Wurmerkrankungen (*Schistosoma haematobium*, *Schistosoma mansoni*, u.a.) fand sich auch bei Diabetes Typ 1¹⁷¹ und eine italienische Fall-Kontroll-Studie fand einen inversen Zusammenhang zwischen Diabetes Typ 1 und der Infektion mit *Helicobacter pylori*⁴¹, der sich auch schon für Atopien nachweisen ließ^{77;84;89;92}. Des Weiteren wurde, wie schon bei atopischen Erkrankungen, ein inverses Verhältnis zwischen Geburtenfolge und Diabetes Typ 1 gezeigt^{50;139;159}. Auch fand sich ein sozioökonomischer Gradient mit höherer Prävalenz von Diabetes Typ 1 in Familien mit höherem sozioökonomischem Status²⁹.

Der geringere Kontakt mit Pathogenen und die folglich fehlende Ausbildung des Immunsystems durch regulatorisch wirkende Zytokine scheint also ursächlich für die höhere Prävalenz sowohl atopischer- als auch Autoimmunerkrankungen in industrialisierten Ländern zu sein¹⁶⁹.

Zu den Unterschieden bezüglich der Prävalenz von Diabetes Typ 1 bei Stadt- und Landbevölkerung existieren einige Studien in verschiedenen Ländern. Die Ergebnisse fielen unterschiedlich aus. Während in Schottland¹¹⁰, Yorkshire (UK)⁹⁴, Finnland¹²⁵ und bei litauischen Frauen¹¹⁴ ein vermindertes Risiko der Stadtbevölkerung festgestellt wurde, fanden Studien in Indien¹⁵¹, Italien¹⁴⁶, Griechenland³¹, Colorado (USA)⁵⁴ und bei litauischen Männern¹¹⁴ ein erhöhtes Risiko der Stadtbevölkerung an Diabetes Typ 1 zu erkranken.

Es gibt unseres Wissens bislang keine Untersuchungen, die bei Diabetikern speziell den Bauernhof als Wohnort bzw. den frühkindlichen Tierkontakt als protektiven Faktor untersucht haben. Die oben genannten Parallelen bezüglich der Risikofaktoren von Atopie und Autoimmunerkrankungen wie Diabetes Typ 1 legen nahe zu untersuchen, ob der bei Asthma und Allergien protektiv wirkende „Stalleffekt“ auch bei Diabetes Typ 1 zu finden ist. Studien hierzu existieren bislang nicht.

Die Ursachen des protektiven Effektes des bäuerlichen Umfelds auf atopische Erkrankungen liegen vermutlich in der vermehrten Exposition gegenüber mikrobiellen Bestandteilen auf dem Bauernhof. Pathogene wie *Toxoplasma gondii*¹¹⁵, Endotoxine als Zellwandbestandteile gram-negativer Bakterien^{22;157;161}, Muraminsäure¹⁵⁰ und β -Glucane wurden beschrieben. Diese wirken vermutlich stimulierend auf die Zytokinantwort des kindlichen Immunsystems. So verläuft zum Beispiel die Toxoplasmose Infektion (sofern sie nicht intrauterin stattfindet) meist asymptomatisch bedeutet aber für den Körper eine lebenslange Stimulation des Immunsystems, was unter Umständen den Organismus davor schützt sich gegen körpereigene Zellen (wie z.B die β -Zellen des Pankreas) zu wenden.

Es lässt sich daher postulieren, dass eine Stimulation des Immunsystems durch mikrobielle Expositionen im landwirtschaftlichen Umfeld auch protektiv mit Diabetes mellitus Typ 1 assoziiert ist.

Unsere Fall-Kontroll-Studie, durchgeführt in ländlichen Gebieten in Süddeutschland sollte nun klären, ob dieser protektive Stalleffekt auch bei Diabetes mellitus Typ 1 zu finden ist.

2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob eine höhere Exposition gegenüber mikrobiellen Bestandteilen, wie sie auf landwirtschaftlichen Tierhaltungsbetrieben zu beobachten ist, mit einem verminderten Erkrankungsrisiko für Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern verbunden ist.

Mittels Fragebogen wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen regelmäßigem Kontakt zu Tieren oder zu Tierställen und Diabetes Typ 1 besteht.

Sollte sich ein Hinweis ergeben, dass der bei Atopien stark protektiv wirkende „Bauernhofeffekt“ auch bei Autoimmunerkrankungen wie Typ 1 Diabetes zu finden ist, so könnte dies bei der Prävention des Diabetes Typ 1 von entscheidender Bedeutung sein.

3 Methoden und Material

3.1 Untersuchungskollektiv

Die Zielpopulation bildeten insgesamt 844 Patienten, die sich wie in Tabelle 1 dargestellt zusammensetzten. Insgesamt beteiligten sich 5 Zentren an der Studie. Die Zahl der Kontrollen wurde etwas höher angesetzt, um das erwartungsgemäß niedrigere Interesse der Kontrollen an der Studienteilnahme auszugleichen.

In die Fall-Kontroll-Studie einbezogen wurden Probanden aus ländlichen Gebieten der Studienregion im Alter zwischen 6 und 16 Jahren. Dieser Altersbereich wurde gewählt, um das Erinnerungsbias zu minimieren, da sich die Fragen teilweise auf frühkindliche Expositionen bezogen. Die Kinder sollten mindestens 6 Jahre alt sein, da Ereignisse wie Kinderkrippenbesuch und Kontakt zu Tieren schon stattgefunden haben sollten. Als Kontrollen wurden Kinder ausgewählt, die unter keinerlei chronischen Erkrankungen litten und für kleinere chirurgische Eingriffe in die jeweiligen Kliniken kamen. Um den Selektionsbias zu minimieren, bestand die Kontrollgruppe aus Patienten mit einem breiten Spektrum von Diagnosen (Frakturen, Verstauchungen, Schnittwunden, Verbrennungen, Phimosen oder Appendizitiden).

	Typ 1 Diabetiker "Fälle"	Chirurgische Patienten "Kontrollen"	Gesamt
Zentren	Kinderdiabetologie Südbayern n	Kinderchirurgie/ traumatologie n	n
Dr. von Haunersches Kinderspital München	158	185	343
Kinderkranken- haus St. Marien in Landshut	66	100	166
Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg	89	78	167
Klinikum St. Elisabeth Neuburg a. d. Donau	46	55	101
Kinderklinik des Klinikums Rosenheim	27	40	67
Gesamt	386	458	844
Geschlecht			
weiblich	160 (23%)	155 (22%)	315 (45%)
männlich	178 (26%)	204 (29%)	382 (55%)
Alter	6-16 Jahre	6-16 Jahre	

Tabelle 1: Teilnehmende Zentren mit angeschriebenen Patienten

3.2 Untersuchungsablauf

Die Eltern aller Probanden wurden schriftlich-postalisch kontaktiert und um ihr schriftliches Einverständnis sowie das Ausfüllen eines Fragebogens gebeten.

Eine Woche, nachdem die Fragebögen mit dem Anschreiben, der Einverständniserklärung und einem frankierten Rückkuvert versandt worden waren, wurde an diejenigen, welche den Fragebogen bis dahin nicht zurückgeschickt hatten (Non-Responder), eine Erinnerungspostkarte verschickt (siehe Abbildung 3). Drei Wochen nach dem ersten Anschreiben folgte ein zweites Erinnerungsschreiben, welchem ein neuer Fragebogen, eine neue Einverständniserklärung und ein weiteres Rückkuvert beigelegt waren. Fünf Wochen nach dem ersten Anschreiben (zwei Wochen nach dem zweiten Erinnerungsschreiben) wurde der Fragebogen bei den chirurgischen Patienten, welche diesen bis dahin noch nicht zurückgeschickt hatten, telefonisch erhoben. Die Telefonate beschränkten sich auf die "Kontrollen", da zu diesem Zeitpunkt bei den "Fällen" die Teilnahme bereits bei über 90% lag.

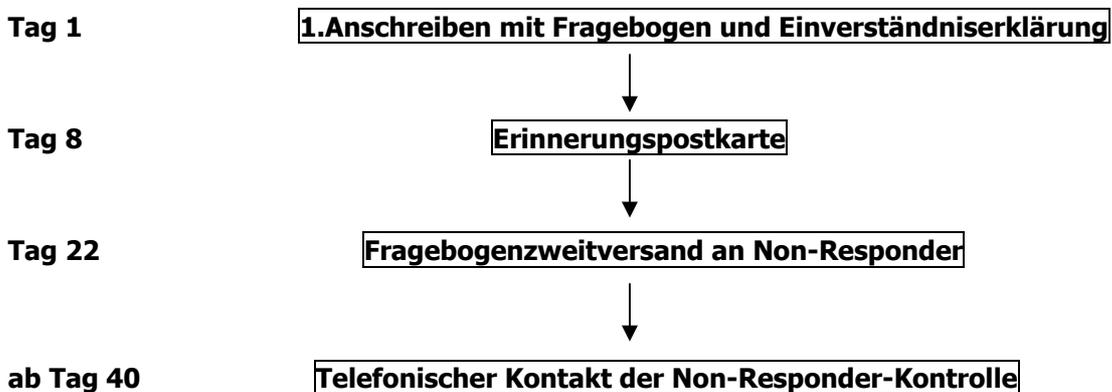


Abbildung 3: Untersuchungsablauf

Durch diese Maßnahmen erreichten wir Responseraten von insgesamt 91,1% bei den diabetischen vs. 90,5% bei den chirurgischen Patienten.

3.3 Informationsblatt

Zusammen mit dem Fragebogen wurde ein Anschreiben verschickt, das an die Eltern der Kinder gerichtet war. In diesem wurde über die Ziele und den Ablauf der Studie informiert sowie auf die Freiwilligkeit der Teilnahme hingewiesen (s. Anhang). Zusätzlich wurde an die über 12-Jährigen ein eigenes Anschreiben gerichtet, das die oben genannten Punkte für Kinder verständlich schilderte (s. Anhang).

3.4 Fragebogen

Der Elternfragebogen enthielt 23 Fragen aus bereits validierten Fragebogeninstrumenten wie z.B. der ISAAC- (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), ALEX- (Allergies and Endotoxin-Study), Parsival- und der BABYDIAB-Studie. Hierbei wurden insbesondere das Auftreten von Allergien sowie Details zum Diabetes mellitus erfragt. Ergänzt wurden diese Fragen durch Items zu potenziellen Störgrößen. Darüber hinaus wurde die genaue Exposition gegenüber Tieren (Haus- und Stalltiere) sowohl heute als auch in den ersten Lebensjahren erfragt. Insgesamt umfasste der Fragebogen folgende Teile (siehe auch Anhang):

- Allgemeines (Geburtstag, Staatsangehörigkeit, Geschlecht, Größe und Gewicht, Geburtsgewicht, termingerechte Geburt)
- Gesundheit (Bestehender Diabetes Typ I oder II bzw. allergische Rhinitis des Probanden)
- Familie (Geschwister, familiäre Belastung mit Diabetes (Typ I oder II) und / oder allergischer Rhinitis)
- Umfeld (derzeitige Wohnlage, Bauernhof als Wohnort im ersten Lebensjahr oder als jetziger Wohnort, regelmäßiger Kontakt und Zeitperiode des Kontaktes zu Nutz- und/oder Haustieren, Kinderkrippenaufenthalt)
- Ernährung (Stilldauer, Verzehr von Kuhmilch im ersten Lebensjahr, Konsum von Lebensmitteln aus dem eigenen Garten.)

Vor Einsatz des Fragebogens wurde dieser in einer ersten Testphase an zehn Eltern getestet, die am 11.03.2004 in der Christiane Herzog Ambulanz und der allgemeinen pädiatrischen Ambulanz des Dr. von Haunerschen Kinderspitals angesprochen wurden. Dieser Vortest ergab, dass der Fragebogen in ca. 10 Minuten ausgefüllt werden kann. In einer anschließenden Phase wurden dort zehn andere Eltern gebeten, diesen Fragebogen dem Untersucher genau zu erläutern. Aus diesen Tests ergaben sich ein paar kleinere Änderungen, die die Antwortmöglichkeiten besser erklärten und wichtige Details der Fragen stärker hervorhoben. So wurden Anmerkungen zu Fragen (wie z.B. „ Wenn Ihr Kind keine älteren Geschwister hat, bitte 0 eintragen“, oder „mehrere Antworten pro Zeile möglich“) hinzugefügt bzw. wo sie schon vorhanden waren, optisch hervorgehoben. Auch bei den Fragen selbst wurden wichtige Teilaspekte unterstrichen (wie z.B. „Hat Ihr Kind im ersten Lebensjahr auf einem Bauernhof gelebt?“). Bei Frage 22, die sich auf den Kuhmilchkonsum im ersten Lebensjahr bezog, wurde die Antwortmöglichkeit „ gar keine Kuhmilch“ hinzugefügt.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilian-Universität München geprüft und erhielt ein positives Votum.

3.5 Statistische Auswertung

Die Fragebögen wurden nach Doppeleingabe mit anschließendem Fehlerabgleich in das Statistikprogramm SPSS übertragen.

Die Daten wurden zunächst deskriptiv ausgewertet. Anschließend erfolgte der Vergleich zwischen Fällen und Kontrollen mittels multipler logischer Regression unter Adjustierung für folgende potenzielle Confounder: Zentrum, Alter am 1. Mai 2004, Geschlecht, Kindergartenbesuch, Wohnort (Kleinstadt oder Dorf), Stilldauer (ohne Zufütterung), familiäre Belastung mit Diabetes Typ 1 und BMI (Body-Mass-Index). Die vollständig adjustierten Odds Ratios wurden mit denen nur für Alter und Geschlecht adjustierten verglichen. Wichen sie um mehr als 10% ab, wurde die Störgröße in der Analyse belassen.

4 Ergebnisse

Insgesamt konnten 466 Fragebögen ausgewertet werden.

Um die Unterschiede bezüglich der Umwelteinflüsse zwischen Stadt und Land auszuschließen, wurden alle Probanden, die in der Großstadt lebten, aus den Analysen ausgeschlossen (55 Fälle, 75 Kontrollen). So wurde erreicht, dass sich die Fälle und Kontrollen nur bezüglich der Bauernhof vermittelten möglichen Risikofaktoren unterschieden, während sonstige Umwelteinflüsse weitestgehend konstant blieben.

Insgesamt erfüllten 319 Fälle und 299 Kontrollen die Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2). Neunundzwanzig (8 Fälle und 21 Kontrollen) konnten nicht mit einbezogen werden, da sie aus dem Studiengebiet weggezogen waren, den Fragebogen auf Grund von Verständigungsschwierigkeiten nicht beantworten konnten oder nur unzureichende Adressangaben vorhanden waren.

Des Weiteren wurden nur Probanden mit deutscher Staatsbürgerschaft mit einbezogen, da die Nationalität in Deutschland mehr die ethnische Zugehörigkeit als den Geburtsort widerspiegelt und die Fallzahl anderer Nationalitäten zu gering war, um sie gesondert zu betrachten (8 Fälle, 5 Kontrollen).

	Fälle		Kontrollen	
	n	%	n	%
Studienteilnehmer #	319		299	
Ausgeschlossen*	16		26	
Eingeschlossene Patienten	303	100	273	100
Teilnahme (Response)	276	91.1	247	90.5
unvollständige Angaben	34	11.2	23	8.4
In die Auswertung einbezogen	242	79.9	224	82.1

Tabelle 2: Zustandekommen der in die Auswertung aufgenommenen Studienpopulation

Einschlusskriterien: Wohnhaft in ländlichen Gebieten, Alter: 6-16 Jahre, Patienten in einem von fünf Zentren der Diabetologie Südbayern (Fälle) oder der Kinderchirurgie /-traumatologie der gleichen Klinik.

* **Nicht geeignet:** Wegzug aus dem Studiengebiet, nicht deutsche Nationalität, unzureichende Adressangaben, Verständigungsprobleme.

4.1 Deskriptive Daten

Die deskriptiven Daten des Untersuchungskollektivs sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Statistisch signifikant unterschieden sich Fälle und Kontrollen hier bezüglich des Alters, des Body-Mass-Index (BMI) und der Prävalenz von Typ 1 Diabetes-Erkrankungen der Eltern. 7% der Diabetiker hatten mindestens ein Elternteil mit Diabetes mellitus Typ 1, während dies bei nur 0,9 % der Kontrollen der Fall war. Die Fälle waren etwas älter als die Kontrollen und wiesen häufiger einen höheren BMI auf.

Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen gab es bezüglich des Geschlechts und der Anzahl der Geschwister.

	Diabetiker	Kontrollen
n=466	n=242	n=224
Mittelwert; (SD)		
Alter (in Jahren) ***	11,2; (2,8)	10,0; (2,8)
Alter bei Diagnose (in Jahren)	6,7; (3,4)	n.z.
Diabetesdauer (in Jahren)	5,0; (3,3)	n.z.
BMI (kg/m ²) ***		
≤ 16,3 (1.Quartile)	16,9	34,8
≤ 18,1 (2. Quartile)	26,0	26,3
≤ 20,5 (3. Quartile)	24,4	24,6
> 20,5 (4. Quartile)	32,6	14,3
Geschlecht		
Weiblich (%)	44,2	42,4
Geschwister		
ältere Geschwister (%)	48,3	52,7
jüngere Geschwister (%)	47,9	51,3
Typ 1 Diabetes der Eltern*** (%)	7,0	0,9

Tabelle 3: Deskriptive Daten des Untersuchungskollektivs

n.z.= nicht zutreffend

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

4.2 Risikofaktoren für Diabetes mellitus Typ 1

4.2.1 Bekannte Risikofaktoren

Die bereits bekannten als Risiko- bzw. protektiv wirkenden Faktoren für Diabetes wurden als solche weitgehend bestätigt. So zeigte sich der Besuch eines Kindergartens bzw. einer Spielgruppe als schwach protektiv ($p < 0,05$). Dies galt insbesondere für den Besuch einer solchen Einrichtung vor dem dritten Lebensjahr. Auch Zufüttern in der frühen Stillzeit (während der ersten 3 Monate) bestätigte sich als Risikofaktor ($p < 0,05$). Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Diabetikern und Kontrollen fanden sich für das Geburtsgewicht, vorzeitige Geburt (3 Wochen vor Termin), eine kurze Stilldauer, Rohmilchkonsum im ersten Lebensjahr und allergischer Rhinitis.

	Diabetiker (n=242)	Kontrollen (n=224)
%		
Geburtsgewicht <2500 g	12,4	13,4
allergische Rhinitis	12,4	14,7
Kindergarten*	84,6	89,0
0-2 Jahre	20,7	31,7
3-5 Jahre	62,8	55,8
Nie [#] oder >6 Jahre	16,5	12,5
Stillen/Milchkonsum		
Stillen <7 Monate	65,2	62,5
Zufüttern vor 3. Monat*	50,8	39,7
Rohmilchkonsum im 1. Lebensjahr	2,5	3,1

Tabelle 4: Bekannte Risikofaktoren für Diabetes Typ 1 in der untersuchten Studienpopulation

[#]Nie = bei Diabetikern auch der Kindergartenbesuch nach Diagnosestellung

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

4.2.2 Wohnumfeld und Tierkontakt

Bezüglich des Wohnortes und des Tierkontaktes fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen (siehe Tabelle 5).

Das Leben auf einem bewirtschafteten Hof war nicht mit der Erkrankung an Diabetes vom Typ 1 assoziiert. So wohnten zwar tendenziell mehr betroffene Kinder auf einem Hof, jedoch erreichte dieser Unterschied keine statistische Signifikanz. Dies galt auch für den Bauernhof als Wohnort im ersten Lebensjahr.

Für den regelmäßigen Kontakt zu Tieren fand sich keine Assoziation zur Erkrankung. So hatten Diabetiker und Kontrollen gleichermaßen regelmäßigen Kontakt zu Stall- und Haustieren. Auch nach Zeitraum und -dauer des Kontaktes aufgegliedert konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

	Diabetiker (n=242)	Kontrollen (n=224)
%		
Wohnort		
Dorf	67,8	72,8
Kleinstadt	32,2	27,7
Leben auf einem Bauernhof		
aktuell	10,3	6,7
im 1. Lebensjahr	11,3	8,9
Haustierkontakt[#]		
Hunde	47,1	53,6
Katzen	59,9	64,7
Hasen	40,5	38,8
Stalltierkontakt[#]		
Rinder	12,4	16,5
Schweine	5,0	7,6
Schafe oder Ziegen	7,4	8,5
Pferde	16,1	15,6
Geflügel	15,7	15,2
Zeitraum des regelmäßigen Kontaktes zu Stalltieren		
im 1. Lebensjahr	15,7	16,1
2.-6. Lebensjahr	23,6	26,8
heute	23,1	22,8

Tabelle 5: Wohnort und Tier- bzw. Stallkontakt der Studienpopulation

[#]Jemals regelmäßig (mindestens 1 mal pro Woche)

4.3 Multiple logistische Regression

Es wurden mit Hilfe der multiplen logistischen Regression Modelle für die Beziehung zwischen Tier- bzw. Bauernhofkontakt und Diabetes Typ 1 erstellt.

Die Modelle wurden für potentielle Confounder wie Zentrum, Alter, Geschlecht, Kindergarten, Geschwisterzahl und Säuglingsernährung adjustiert.

In den multivariaten Modellen bestätigten sich die Ergebnisse aus den bivariaten Analysen sowohl für die bekannten Risikofaktoren als auch für die Faktoren Tierkontakt, Wohnort, Rohmilchkonsum und Leben auf dem Bauernhof (siehe Abbildung 4).

4.3.1 Bekannte Risikofaktoren

Statistisch signifikanteste Risikofaktoren waren das frühe Zufüttern zum Stillen (in den ersten drei Monaten) (OR [95% CI] ; 1,7 [1,1-2,6]), die familiäre Belastung mit Diabetes Typ 1 (OR [95% CI] ; 9,3 [1,9-44,2]) und ein erhöhter BMI (siehe Abbildung 4). Der Kindergartenbesuch zeigte sich nicht als protektiver Faktor.

Zwischen Diabetes Typ 1 und allergischer Rhinitis bestand eine leichte inverse, jedoch nicht statistisch signifikante Relation.

4.3.2 Tierkontakt

Es zeigte sich für Fälle und Kontrollen keinerlei Unterschied bezüglich des Bauernhofes als Wohnort im ersten Lebensjahr. Auch für den Tierkontakt bzw. Stallkontakt und Rohmilchkonsum im ersten Lebensjahr fand sich keinerlei Assoziation zur Erkrankung (siehe Tabelle 6 und Abbildung 4).

Nach genauerer Betrachtung des Kontaktes zu den einzelnen Tieren (Kühe, Schweine, Schafe, Geflügel, Pferde, Katzen, Hunde, Hasen) ergab sich für keines eine signifikante Beziehung zu Diabetes Typ 1 (siehe Tabelle 7).

	OR	95% CI	
Diabetes der Eltern	9,3	1,9	44,2
Zufüttern <2 Monaten	1,7	1,1	2,6
Kindergartenbesuch			
nie*	1,0		
im Alter von 0-2 Jahren	0,6	0,3	1,2
im Alter von 3-6 Jahren	1,0	0,57	1,9
BMI			
≤16,3 (1.Quartile)	1,0		
≤18,1 (2. Quartile)	1,9	1,1	3,3
≤20,5 (3.Quartile)	1,6	0,8	3,2
>20,5 (4.Quartile)	3,6	1,7	7,5
Wohnhaft mit Bauernhof im 1. Lebensjahr	1,48	0,67	3,72
Wohnhaft Land ohne Bauernhof	0,71	0,44	1,16
Regelmäßiger Tierkontakt⁺			
im 1. Lebensjahr	1,1	0,5	2,5
im 2.-6. Lebensjahr	0,85	0,43	1,7
Rohmilchkonsum im 1. Lebensjahr	0,97	0,28	3,3
Rhinitis	0,55	0,3	1,03

Tabelle 6: Ergebnisse der Modelle der Multiplen Logistischen Regression für den untersuchten Stall- bzw. Tierkontakt und assoziierten Faktoren sowie bekannte Risikofaktoren für Diabetes mellitus Typ 1

*nie: Kinder die niemals oder erst nach dem 5. Lebensjahr einen Kindergarten besuchten

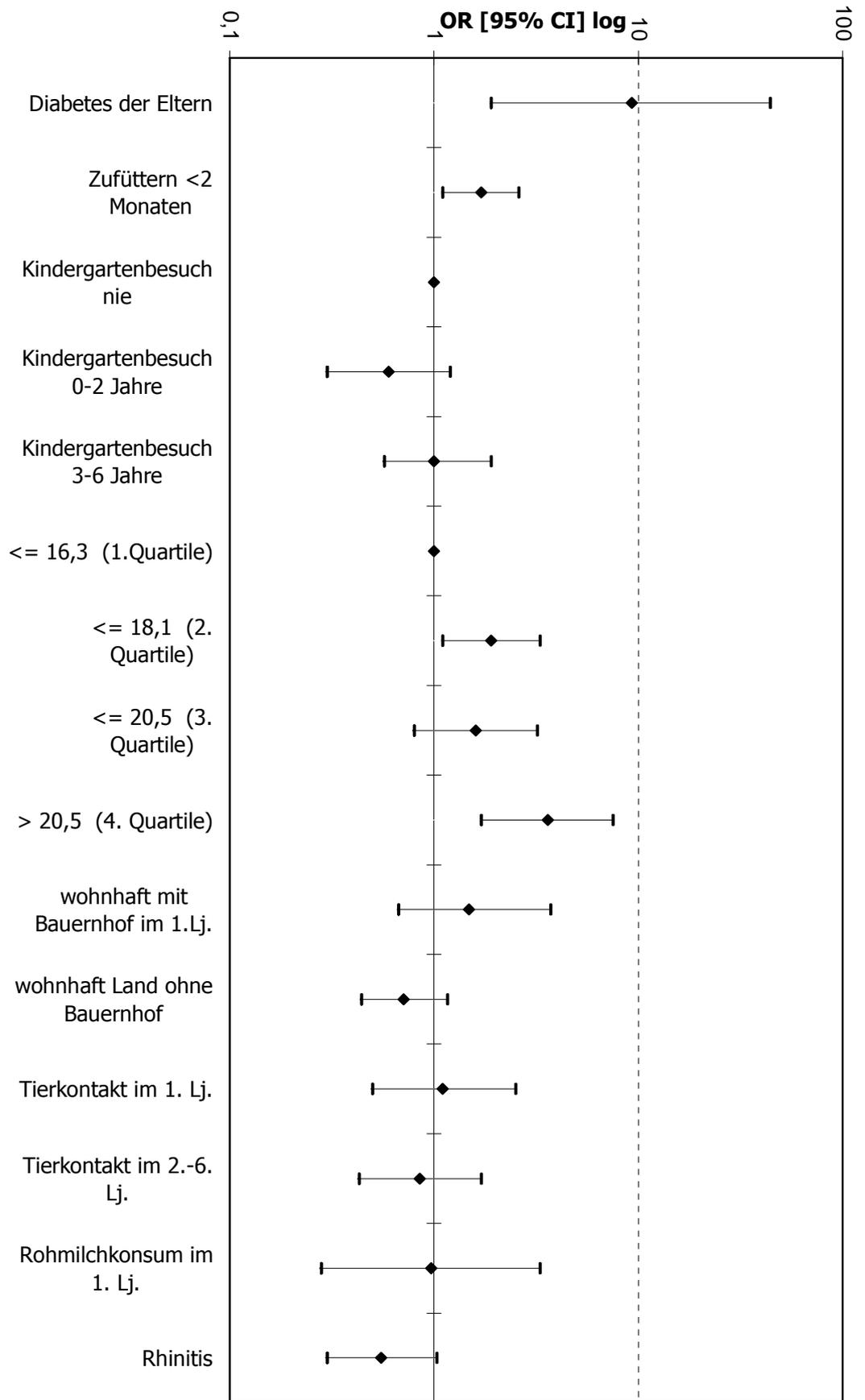
⁺Regelmäßig: mindestens 1 mal pro Woche

	OR	95% CI	
Stalltierkontakt[#]			
Rinder	0,63	0,32	1,34
Schweine	0,52	0,19	1,38
Schafe oder Ziegen	0,99	0,41	2,40
Pferde	1,05		15,6
Geflügel	1,47	0,76	2,8
Haustierkontakt[#]			
Hunde	0,63	0,44	1,04
Katzen	0,86	0,55	1,35
Hasen	1,19	0,76	1,87

Tabelle 7: Ergebnisse der Modelle der Multiplen Logistischen Regression für den untersuchten Tierkontakt

[#]Jemals regelmäßig (mindestens 1 mal pro Woche)

Abbildung 4: OR und 95% CI für Risikofaktoren des Diabetes mellitus Typ 1 sowie für Stall- /Tierkontakt assoziierte Faktoren



5 Diskussion

Die „Hygienehypothese“ postuliert, dass frühe umweltbedingte Stimulation durch Infektionen notwendig ist, um ein reifes und ausgeglichenes Repertoire von Immunantworten zu erlangen⁵¹. Epidemiologische Studien wiesen nach, dass die regelmäßige Exposition gegenüber Infektionen in der frühen Kindheit sowohl für Diabetes^{3;52;95} als auch für Asthma^{13;63} protektiv wirkt. Dies und einige weitere gemeinsame Risikofaktoren für Atopien und Diabetes Typ 1, die sich offenbar durch immunmodulatorische Prozesse sowohl auf TH1 assoziierte (z.B. Autoimmunerkrankungen wie Diabetes Typ 1) als auch auf TH2 assoziierte Erkrankungen (z. B. Allergien) auswirken, waren der Hintergrund dieser Studie.

Ziel war es zu prüfen, ob der bei atopischen Erkrankungen auftretende, protektive „Bauernhofeffekt“ auch bei Diabetes Typ 1 zu finden wäre.

Die hierzu in den ländlichen Gebieten Südbayerns durchgeführte Fall-Kontroll-Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen Bauernhof assoziierten Faktoren und Diabetes Typ 1 erkennen.

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Studienform

Für die vorliegende Studie wurde das Design einer Fall-Kontroll-Studie gewählt, um den möglichen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Tier- bzw. Stallkontakt und der Erkrankung an Diabetes Typ 1 zu untersuchen.

Das wichtigste Kennzeichen der Fall-Kontroll-Studie besteht darin, dass sie mit erkrankten Personen (Fällen) beginnt und diese mit Gesunden (Kontrollpersonen) vergleicht.

Wichtig für ein aussagekräftiges Ergebnis bei diesem Studiendesign ist die sorgfältige Auswahl von Kontrollpatienten, da Fälle und Kontrollen sich so weit als irgend möglich entsprechen sollten. Auch ein systematischer Fehler bezüglich der Exposition muss bei der Auswahl der Studienteilnehmer vermieden werden¹⁵⁸. Um in diesem Sinne die Effizienz zu erhöhen, wurden alle Kinder, die nicht in ländlichen Gebieten lebten (n=234), vom Untersuchungskollektiv ausgeschlossen. Durch diese Maßnahme konnte angenommen werden, dass Kontrollen und Fälle in

gleicher Weise exponiert waren. In allen Zentren wurden die Kontrollpatienten durch die chirurgische Abteilung gestellt. Bei vier von fünf Zentren existierte in der Umgebung weder eine andere chirurgische Klinik noch ein anderes Zentrum für Diabetes Typ 1. Demzufolge kann davon ausgegangen werden, dass die Kontrollen in der gleichen Klinik behandelt worden wären, wäre bei ihnen Diabetes Typ 1 diagnostiziert worden¹⁵⁸. Die Analysen auf diese vier Kliniken zu beschränken änderte die Risikoschätzung nicht.

Bei dieser Studie handelte es sich um eine Befragung der Probanden mittels postalisch zugestelltem Fragebogen. Dies hat zur Folge, dass die Daten nicht objektiviert werden können.

Die im Fragebogen verwendeten Fragen waren größtenteils validiert und wurden schon in mehreren Studien erfolgreich eingesetzt^{22;61;163}.

5.1.2 Untersuchungskollektiv

In die Studie einbezogen wurden Probanden aus ländlichen Gebieten (<100000 Einwohner) Südbayerns im Alter zwischen 6 und 16 Jahren.

Ein Problem einer Fall-Kontroll-Studie liegt in der retrospektiven Erhebung der Exposition. Da es sich in unserem Fall teilweise um frühkindliche Exposition handelte, wählten wir das 16. Lebensjahr als Altersobergrenze, so dass die Exposition nicht zu weit zurücklag und somit den Erinnerungsbias verringert wurde. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Zurückliegen der Ereignisse die Angaben bezüglich der Exposition beeinflusst hat. Da die Zahl der Neuerkrankungen von Diabetes Typ 1 im Studiengebiet jedoch pro Jahr nur ca. 50 Fälle umfasst, konnte die Altersgrenze der Studie nicht weiter gesenkt werden, da sonst kein ausreichend großes Untersuchungskollektiv zur Verfügung gestanden hätte.

Um einen Selektionsbias zu minimieren, bestand die Kontrollgruppe aus Patienten mit einem breiten Spektrum von Diagnosen (Frakturen, Verstauchungen, Schnittwunden, Verbrennungen, Phimosen oder Appendizitiden). Ebenso stammten die Daten von mehreren Kliniken, was einen Selektionsbias bezüglich des Patientenkollektivs einer einzelnen Klinik minimiert.

Da die Eltern der Fälle im Allgemeinen nicht mit einer Beziehung zwischen Bauernhof assoziierten Faktoren und Diabetes Typ 1 rechneten, ist ein selektives

Berichten von Fällen und Kontrollen hinsichtlich der Exposition (Reportingbias) nicht zu erwarten.

5.1.3 Response

Die Rücklaufquote war sowohl bei Fällen als auch bei Kontrollen mit über 90% (Fälle: 91,1%; Kontrollen:90,5%) hervorragend. Diese hohe Response macht es unwahrscheinlich, dass nur eine bestimmte Gruppe (die z.B. besonders viel Kontakt zu Tieren hatte und sich deshalb mehr für die Thematik interessiert) sich an der Studie beteiligte. Somit kann davon ausgegangen werden, dass kein Selektionsbias stattgefunden hat und die Teilnehmer repräsentativ für die Studienpopulation waren.

Zudem konnte eine große Anzahl von Probanden aus ländlichen Gebieten in die Analyse aufgenommen werden. Die Zahl derer mit regelmäßigem Kontakt zu Tieren und Ställen vor dem sechsten Lebensjahr betrug rund 120.

Da unsere Probandenzahl durch die Beschränkung auf Teilnehmer aus ländlichen Gebieten geringer ausfiel als ursprünglich geplant, kann ein Mangel an statistischer Power nicht ausgeschlossen werden. Demzufolge wäre es möglich, dass schwache Effekte evtl. nicht erkannt wurden.

Eine höhere Fallzahl war jedoch nicht möglich, da im Studienraum nicht mehr Patienten vorhanden waren.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Bekannte Risikofaktoren

Unsere Studie bestätigte nach Adjustierung für potentielle Confounder einige der bekannten umweltbedingten Risikofaktoren für Diabetes Typ 1 wie z.B. das frühe Zufüttern zur Muttermilch und hoher BMI (Body-Mass-Index)^{39;86;135}.

5.2.1.1 Hoher Body-Mass-Index

Ein höherer BMI wurde wiederholt von Studien als Risikofaktor für Diabetes Typ 1 beschrieben^{72;83;160}. In den letzten Jahrzehnten konnte die Zunahme der Prävalenz von Übergewicht bei Kindern und Erwachsenen mit Diabetes Typ 1, ebenso wie ein Anstieg des BMI in der Allgemeinbevölkerung beobachtet werden¹⁴³. Parallel

dazu kam es in den letzten Jahren zu einem Anstieg der weltweiten Inzidenz von Diabetes Typ 1⁴. Insgesamt wird ein Zusammenhang zwischen starker Gewichtszunahme, der zunehmenden Häufigkeit von Diabetes Typ 1 und der zunehmenden Verlagerung des Manifestationsalters in die frühe Kindheit beschrieben¹⁴⁷. Zu erklären wäre dies durch die erhöhte sekretorische Anforderung an β -Zellen, die durch die Übergewicht vermittelte Insulin-Resistenz stärker gefordert sind. Die erhöhte Stoffwechsellleistung der β -Zellen wiederum könnte zu einer vermehrten Antigenpräsentation und damit zu einer beschleunigten autoimmunen Schädigung führen¹⁵. Auch wurden Faktoren wie die Umstellung auf intensivierete Insulintherapie, strenge metabolische Kontrolle, hohe Insulindosen, weibliches Geschlecht oder genetische Prädisposition mit einem höheren BMI in Verbindung gebracht^{24;40;57}. Die Pathophysiologie der Gewichtszunahme bei Diabetes-Patienten, die mit Insulin behandelt werden, ist komplex. Evtl. lässt sie sich auf verminderten Kalorienverlust im Urin oder häufigere Hypoglykämien, die eine zusätzliche Nahrungsaufnahme nötig machen, zurückführen. Eine andere mögliche Erklärung wären neuropsychologische Effekte der peripheren Hyperinsulinämie⁵⁸.

Ein hoher BMI scheint demnach sowohl Risikofaktor^{83;160} als auch Folge⁵⁸ eines Diabetes mellitus Typ 1 zu sein.

Keine Assoziation fanden wir hingegen für das Geburtsgewicht und Diabetes Typ 1. Dies stimmt mit Ergebnissen einiger anderer Fall-Kontroll-Studien überein, die ebenfalls keine signifikante Assoziation zeigten^{12;80;96;168}. Andererseits existieren auch Fall-Kontroll-Studien, die eine Verbindung zwischen hohem Geburtsgewicht oder hohem Geburtsgewicht als Zeichen einer langen Gestationsdauer und erhöhtem Risiko für Diabetes Typ 1 feststellten^{35;38;111}.

Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse liegt vermutlich in der Größe der Studien. Da die gefundene Assoziation relativ schwach war, würden sehr hohe Probandenzahlen benötigt, um genügend statistische Aussagekraft (Power) zu erhalten, um diesen schwachen Effekt überhaupt darstellen zu können¹³⁸. Die meisten zu diesem Thema veröffentlichten Fall-Kontroll-Studien, einschließlich unserer, können kein ausreichend großes Untersuchungskollektiv vorweisen¹³⁸.

5.2.1.2 Frühes Zufüttern, Stilldauer und Kuhmilchexposition

Ein anderer Risikofaktor, der in unserer Studie bestätigt wurde, war das frühe Zufüttern zur Muttermilch. Bezüglich der Stilldauer per se oder der Exposition gegenüber Rohmilch fanden wir keine Assoziation zur Erkrankung.

1984 wurde eine kurze exklusive Stilldauer das erste Mal als Risikofaktor für Diabetes Typ 1 beschrieben²⁰ und diese Ergebnisse wurden seit damals von mehreren epidemiologischen Fall-Kontroll-Studien bestätigt^{16;75}. Die erste Interpretation dieser Beobachtung war, dass die in der Muttermilch enthaltenen spezifischen sekretorischen IgA- Antikörper und die aktivierten T- und B-Lymphozyten vor der Erkrankung schützten²⁰. Während der letzten Jahren war eine alternative Erklärung dieser Assoziation, dass die frühe Einführung von Kuhmilch-Antigenen verantwortlich sein könnte^{74;152}. Diese alternative Hypothese wurde gestützt durch Untersuchungen mit BB (Bio Breeding)-Ratten, die zeigten, dass die Inzidenz von Diabetes bei diesen durch die Fütterung von Aminosäuren anstelle von intakten Proteinen signifikant abnahm. Hingegen nahm die Inzidenz bei Fütterung von Magermilchpulver zusätzlich zu der Aminosäuremischung signifikant zu⁴⁵. Sowohl bei BB-Ratten als auch bei NOD- Mäusen, bei denen ähnliche Ergebnisse erzielt wurden⁴⁶, wurden hohe Werte von Antikörpern gegen BSA (bovine serum albumine) gefunden. Auch wurden bei Kindern mit Diabetes Typ 1 erhöhte Werte von verschiedenen Kuhmilch-Antigenen festgestellt^{126;127}. Es war daher von großem Interesse, dass gezeigt wurde, dass BSA eine Aminosäuresequenz (ABBOS) mit bestimmten, körpereigenen DR- und DQ-Sequenzen der MHC (major histocompatibility complex)-Klasse-II-Proteine gemeinsam hatte und dass die Antikörper gegen diese BSA-Region mit der β -Zell-Membran kreuzreagieren konnten⁶⁷. Daraufhin wurde angenommen, dass die ABBOS-Peptide bei früher Einführung in ein noch unreifes Verdauungssystem eine Immunreaktion hervorrufen, die durch das β -Zell-Oberflächenantigen verstärkt wird und dadurch die Zerstörung von Beta-Zellen induziert. Im Widerspruch zu dieser Theorie stehen Studien, die anti-BSA-Antikörper auch bei nicht an Diabetes erkrankten Verwandten von Typ 1 Diabetikern und bei Personen mit anderen Autoimmunerkrankungen fanden⁹. Des Weiteren wurde bei Typ 1 Diabetikern keine zelluläre Immunität gegenüber BSA oder ABBOS gefunden⁹. Der genaue

Mechanismus, durch den das frühe Zufüttern von Kuhmilch zum Risikofaktor wird, ist somit noch nicht eindeutig geklärt.

Eine andere Studie belegte einen Zusammenhang zwischen dem frühen Zufüttern von glutenhaltiger Nahrung und Diabetes Typ 1¹⁷². Dieser Zusammenhang fand sich jedoch nur, wenn glutenhaltige Kost bereits vor dem dritten Lebensmonat eingeführt wurde, bei Verabreichung nach dem sechsten Lebensmonat war dieser Effekt nicht mehr zu beobachten.

Insgesamt scheint bei der positiven Assoziation^{153;172} zwischen Diabetes Typ 1 und dem Zufüttern vor dem dritten Lebensmonat das beim Neugeborenen noch unreife Verdauungssystem ursächlich beteiligt, speziell der Übertritt von Fremdeiweiß aus dem Darm scheint hierbei eine wichtige Rolle zu spielen¹⁷².

Bezüglich der Stilldauer selbst, unabhängig davon ob exklusiv oder mit Beikost, existieren unterschiedliche Studienergebnisse: Einige zeigten einen protektiven Effekt einer langen Stilldauer^{91;153}, andere wiederum konnten diesen nicht nachweisen⁶⁰. Bei uns war die Stilldauer nicht mit der Erkrankung an Diabetes Typ 1 assoziiert. Auch für die Einführung von Kuhmilch im ersten Lebensjahr, für die wir keinen Zusammenhang zur Erkrankung fanden, zeigten bisherige Studien unterschiedliche Ergebnisse^{34;60;104}.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, dass das frühe Zufüttern eine Assoziation zu Diabetes Typ 1 zeigt, wohingegen die frühe Exposition gegenüber Kuhmilch und die Stilldauer an sich nicht in allen Studien mit der Erkrankung assoziiert waren.

5.2.1.3 Besuch einer Kindertagesstätte

Ein tendentiell vermindertes Risiko für Diabetes Typ 1 fand sich in unserer Studie für diejenigen, die bereits früh einen Kindergarten besuchten.

Andere Studien fanden ebenfalls eine negative Assoziation zwischen der Häufigkeit des Besuches von Kindertagesstätten und Typ 1 Diabetes^{4;16;95}. Dieser protektive Effekt des Kindergartens könnte möglicherweise durch die höhere Zahl der sozialen Kontakte im frühen Kindesalter und die damit einhergehende höhere Exposition gegenüber infektiösen Antigenen vermittelt werden. Eine von McKinney et al.⁹⁵ gefundene Relation von Dosis und Wirkung, bei der die Deutlichkeit der

Protektivität mit steigender Zahl der Kontakte zunahm, stützt diese Erklärung. Kindertagesstätten sind möglicherweise u.a. deshalb ein guter Anhaltspunkt für die Exposition gegenüber Infektionen, da asymptomatische oder kleinere Infektionen, die sonst nicht berichtet, bemerkt oder später nicht mehr erinnert werden, auf diese Weise indirekt erfasst werden⁹³.

Eine Meta-Analyse der Fall-Kontroll-Studien bezüglich der Assoziation zwischen Diabetes Typ 1 und dem Besuch einer Kindertagesstätte kam zu dem Ergebnis, dass einige Studien zwar einen statistisch signifikanten, protektiven Effekt zeigten, die Studien jedoch zu heterogen aufgebaut waren, um eine gemeinsame Schlussfolgerung zu erlauben⁶⁵.

5.2.1.4 Atopische Erkrankungen

Komplexe Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Komponenten des Immunsystems kontrollieren die Produktion von TH1- (assoziiert mit Autoimmunerkrankungen) und TH2-Zellen (assoziiert mit allergischen Erkrankungen). Diese Interaktionen könnten eine inverse Assoziation von atopischen und Autoimmunerkrankungen erklären, wie sie von verschiedenen Studien^{2;42;43;107} berichtet wurde. Allerdings können die beiden Erkrankungen auch nebeneinander existieren⁷¹. Bereits in den 30er Jahren deuteten Studienergebnisse darauf hin, dass Probanden mit Diabetes weniger häufig unter Asthma litten als die Kontrollen und umgekehrt⁵⁵. Nicht alle dieser frühen Studien waren konsistent und viele hatten methodische Schwächen wie z.B. keine oder unpassende Kontrollgruppen, und manche schlossen vermutlich auch Patienten mit Diabetes Typ 2 mit ein.

Eine Erklärung für die inverse Beziehung der beiden Erkrankungen gab es zunächst nicht, jedoch führte das auftauchende TH1/TH2-Modell zu einer Zunahme des Interesses an den Zusammenhängen. Einige Studien lieferten Daten, die das Konzept der „Hygienehypothese“ unterstützten: Sie zeigten eine Assoziation zwischen vermindertem Risiko für Diabetes Typ 1 und dem Vorhandensein einer oder mehrerer atopischer Erkrankungen^{2;43;90;97;107}. Jedoch deutet einiges darauf hin, dass die Assoziation je nach Art der atopischen Erkrankung variiert. Speziell atopisches Ekzem^{2;42;97;107} und Asthma^{2;43;90;97} schienen invers mit Diabetes verbunden. Dagegen kamen Studien bezüglich der

Assoziation von allergischer Rhinitis und Diabetes Typ 1 zu keinem einheitlichen Ergebnis: Während die EURODIAB ACE Studie einen inversen Zusammenhang fand², zeigte eine Schwedische Studie eine höhere Prävalenz von allergischer Rhinitis bei Kindern mit Diabetes Typ 1¹⁴⁴, wieder andere konnten keinen Zusammenhang der beiden Erkrankungen feststellen^{107;133}. In unserer Studie war allergische Rhinitis negativ, jedoch nicht signifikant mit Diabetes assoziiert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass epidemiologische Studien zu widersprüchlichen Ergebnissen bezüglich der Assoziation zwischen Diabetes Typ 1 und atopischen Erkrankungen kommen, insbesondere bei Betrachtung der unterschiedlichen Formen von Atopie. Eine Meta-Analyse bezüglich dieses Themas fand eine geringe, aber signifikante Reduktion der Asthma-Häufigkeit bei Kindern mit Diabetes. Nicht signifikant vermindert war das Risiko für atopisches Ekzem und Atopie. Für die allergische Rhinitis konnte keine Assoziation festgestellt werden²⁶.

Die Ursache für unterschiedliche Ergebnisse der einzelnen Studien könnte bei verschiedenen Faktoren wie z.B. einer niedrigen Probandenzahl, der Methode der Datengewinnung oder dem Altersbereich der Teilnehmer zu finden sein¹²¹.

Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die Assoziationen zwischen Diabetes Typ 1 und den verschiedenen Formen atopischer Erkrankungen variieren. Dies wäre durch den atopischen Erkrankungen zu Grunde liegende Immunmechanismen zu erklären die sich, obwohl alle mit einer TH2-Antwort einhergehen, zu unterscheiden scheinen¹⁴.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Zusammenhänge bei weitem komplexer zu sein scheinen, als es das von der „Hygienehypothese“ postulierte TH1/TH2-Modell vorgibt^{112;162}.

Es wäre z.B. möglich, dass eine spezifische TH2- assoziierte Erkrankung das Risiko für eine spezifische TH1- assoziierte Erkrankung zu senken vermag, ohne dass notwendigerweise die TH1- Erkrankung umgekehrt auch das Risiko für die TH2- Erkrankung senkt. Beziehungen dieser Art könnten theoretisch durch eine Vielzahl verschiedener Faktoren erklärt werden, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten wirken, so wie genetische und umweltbedingte Risikofaktoren, medizinische Behandlung oder Veränderungen im Verhalten wie auch immun- oder pathologische Veränderungen im Verlauf der Erkrankung¹³⁷.

Um die Regulation von TH1- und TH2-Immunantworten und deren Einfluss auf die Entstehung von atopischen- und Autoimmunerkrankungen gänzlich zu verstehen, wird noch deutlich mehr Information über die genauen Zusammenhänge nötig sein.

5.2.1.5 Andere Risikofaktoren

Um die Rücklaufquote so hoch wie möglich zu halten, enthielt der Fragebogen nur Fragen zu möglichen Risikofaktoren, die die Assoziation zwischen Stall bezogenen Risikofaktoren und Diabetes Typ 1 hätten beeinflussen können. Somit liegt keine Information zu anderen Risikofaktoren wie z.B. dem Alter der Mutter bei Geburt oder dem sozioökonomischen Status vor.

5.2.2 Stadt-Land-Unterschiede

Eine 2004 veröffentlichte englische Fall-Kontroll-Studie⁸⁶ fand eine Assoziation zwischen älteren Geschwistern und regelmäßigem Kontakt zu Haustieren und einem verminderten Risiko für Diabetes Typ 1. Diese Ergebnisse konnten wir nicht bestätigen. In unserer Studie war lediglich der regelmäßige Kontakt zu Hunden nicht signifikant, invers (OR 0,67 [95% CI 0,44-1,04]) mit der Erkrankung assoziiert. Allerdings nahmen an der britischen Studie sowohl auf dem Land als auch in der Stadt lebende Probanden teil und der Kontakt zu Tierställen wurde nicht mitberücksichtigt.

Einige Studien beobachteten Inzidenzunterschiede im Vergleich von Stadt- und Landbevölkerung, jedoch sind die Ergebnisse nicht einheitlich. In manchen Ländern war die Inzidenz des Diabetes Typ 1 in dichter besiedelten, städtischen Gebieten höher^{7;23;28}, während sich in anderen schwach besiedelten, ländlichen Gegenden eine höhere Inzidenz des Diabetes Typ 1 zeigte^{68;109;110}. Diese widersprüchlichen Ergebnisse für den Einfluss der Besiedlungsdichte deuten auf andere sozioökonomische- und Umweltfaktoren hin, die zwischen den Ländern variieren.

Übereinstimmend findet sich eine niedrigere Inzidenz von Diabetes Typ 1 in Gebieten, in denen der Anteil der Bevölkerung mit niedrigem sozioökonomischem Status größer ist^{109;132}.

Andere Unterschiede zwischen den Ländern sind möglicherweise eine andere Klassifikation von „Stadt“ und „Land“, eine andere Lebensart der Stadt- oder Landbevölkerung oder aber ein unterschiedlicher genetischer Hintergrund.

Keine dieser Studien untersuchte jedoch den Kontakt zu Ställen oder Stalltieren.

In unserer Studie konnten wir keinen Unterschied in der Inzidenz von Diabetes Typ 1 zwischen Dorf und Kleinstadt feststellen.

5.2.3 Bauernhofkontakt

Auch konnte unsere Studie keine Assoziation zwischen einem der wichtigsten protektiven Faktoren bei Allergien in der Kindheit, dem sog. „Bauernhofeffekt“, und Diabetes Typ 1 feststellen.

Diese Beobachtung, zusammen mit einer tendenziell inversen Assoziation zwischen atopischen Erkrankungen und Diabetes Typ 1, widersprechen der derzeitigen Hypothese, dass atopische und Autoimmunerkrankungen gemeinsame pathophysiologische Mechanismen zur Ursache haben¹²⁴. Es scheint ein komplexes Muster von Wechselwirkungen zwischen genetischer Veranlagung und Umweltfaktoren vorzuliegen, bei dem verschiedene Expositionen nicht nur auf unterschiedliche Weise und während unterschiedlicher Zeiten wirken, sondern diese sich auch gegenseitig beeinflussen³⁶. Auch deutet sich an, dass für verschiedene Altersgruppen unterschiedliche Risikoprofile in Betracht gezogen werden müssen³⁶.

Um diese Erkenntnisse zu bestätigen und noch genauer zu verstehen, werden jedoch mehr Studien nötig sein.

Auch sollten andere Autoimmunerkrankungen diesbezüglich untersucht werden, um festzustellen, ob diese Beobachtung für alle Autoimmunerkrankungen gilt, oder ob jede Autoimmunerkrankung gesondert betrachtet werden muß.

5.2.4 Ausblick

Trotz der Komplexität der Diabetes Typ 1 zu Grunde liegenden Krankheitsursachen könnte die Kenntnis von wichtigen Einflüssen aus der Umwelt Möglichkeiten zur primären Prävention eröffnen.

Vom Gesichtspunkt der primären Prävention aus wäre es wohl am sinnvollsten, sich auf umweltbedingte Risikofaktoren zu konzentrieren, die die Autoaggression

auslösen oder herabsetzen könnten. Zu diesem Zweck müssten die Risikofaktoren durch weitere bevölkerungsbezogene Studien bestätigt und ihr Einfluß auf die Entstehung der Erkrankung bei einzelnen Risikogruppen genauer untersucht werden. Nachdem es keinen Hinweis darauf gibt, daß durch Meidung eines einzelnen Risikofaktors das Auftreten der Erkrankung verhindert werden kann, werden sowohl primäre als auch sekundäre Interventionen nötig sein um vor der Erkrankung zu schützen³³.

6 Zusammenfassung

Sowohl atopische Erkrankungen als auch Autoimmunerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 1 haben in den letzten Jahren speziell in den industrialisierten Ländern stark zugenommen. Die "Hygienehypothese" führt diesen Anstieg auf die verminderte Produktion von regulatorischen Zytokinen auf Grund fehlender Infektionen zurück. Übereinstimmend damit wirkt der Kontakt zu Bauernhof assoziierten Keimen und Keimbestandteilen protektiv für respiratorische Allergien.

Es existieren jedoch keinerlei Daten bezüglich einer möglichen Assoziation des Stallkontaktes und der Erkrankung an Diabetes mellitus Typ 1. Das Ziel dieser Studie war es, diese Assoziation zu untersuchen. Hierzu führten wir eine Fall-Kontroll-Studie durch, an der fünf süddeutsche Kinderkliniken beteiligt waren. Teilnahmen alle in diesen Kliniken registrierten, an Diabetes Typ 1 erkrankten Kinder und entsprechende Kontrollen aus der Traumatologie der jeweiligen Klinik (Responserate 91%). Die Datenerhebung erfolgte mittels postalisch zugestelltem Fragebogen. Die Daten wurden zunächst deskriptiv ausgewertet, anschließend erfolgte der Vergleich zwischen Fällen und Kontrollen mittels multipler logistischer Regression. In die Untersuchung eingeschlossen wurden alle Patienten zwischen 6 und 16 Jahren die deutscher Nationalität waren und in ländlichen Gebieten lebten (n=242 Fälle und 224 Kontrollen).

Nach Adjustierung für potentielle Confounder fand sich keine Assoziation zwischen regelmäßigem Kontakt zu Ställen und Diabetes Typ 1 (Odds Ratio (OR) 1,2; 95% Confidenz Intervall (CI) 0,5-2,7). Auch der regelmäßige Kontakt zu bestimmten Stalltieren war nicht mit der Erkrankung assoziiert. Für allergische Rhinitis ergab sich eine tendenziell inverse Assoziation zu Diabetes Typ 1 (OR 0,6; 95%CI 0,3-1,1). Andere bekannte Risikofaktoren für die Erkrankung wie frühes Zufüttern (OR 1,7; 95%CI 1,1-2,6), hoher BMI (4. Quartile : OR 3,6; 95%CI 1,7-7,5) oder Diabetes der Eltern (OR 9,3; 95%CI 1,9-44,2) wurden in unserer Studie bestätigt.

Es fand sich kein Hinweis darauf, dass eine höhere Exposition gegenüber mikrobiellen Bestandteilen, wie sie sich in der Umgebung eines Bauernhofes findet, mit einem verminderten Erkrankungsrisiko für Typ 1 Diabetes bei Kindern verbunden ist.

7 Literatur

1. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
2. Decreased prevalence of atopic diseases in children with diabetes. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *J.Pediatr.* 2000;137:470-4.
3. Infections and vaccinations as risk factors for childhood type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: a multicentre case-control investigation. EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 2000;43:47-53.
4. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet* 2000;355:873-6.
5. Achenbach P, Bonifacio E, and Ziegler AG. Predicting type 1 diabetes. *Curr.Diab.Rep.* 2005;5:98-103.
6. Achenbach P and Ziegler AG. Diabetes-related antibodies in euglycemic subjects. *Best.Pract.Res.Clin.Endocrinol.Metab* 2005;19:101-17.
7. Allen C, Palta M, and D'Alessio DJ. Incidence and differences in urban-rural seasonal variation of type 1 (insulin-dependent) diabetes in Wisconsin. *Diabetologia* 1986;29:629-33.

8. Arif S, Tree TI, Astill TP et al. Autoreactive T cell responses show proinflammatory polarization in diabetes but a regulatory phenotype in health. *J.Clin.Invest* 2004;113:451-63.
9. Atkinson MA, Bowman MA, Kao KJ et al. Lack of immune responsiveness to bovine serum albumin in insulin-dependent diabetes. *N.Engl.J.Med.* 1993;329:1853-8.
10. Atkinson MA and Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001;358:221-9.
11. Atkinson MA and Leiter EH. The NOD mouse model of type 1 diabetes: as good as it gets? *Nat.Med.* 1999;5:601-4.
12. Bache I, Bock T, Volund A, and Buschard K. Previous maternal abortion, longer gestation, and younger maternal age decrease the risk of type 1 diabetes among male offspring. *Diabetes Care* 1999;22:1063-5.
13. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, and Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N.Engl.J.Med.* 2000;343:538-43.
14. Biedermann T and Rocken M. Th1/Th2 balance in atopy. *Springer Semin.Immunopathol.* 1999;21:295-316.
15. Bjork E, Kampe O, Karlsson FA et al. Glucose regulation of the autoantigen GAD65 in human pancreatic islets. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1992;75:1574-6.

16. Blom L, Nystrom L, and Dahlquist G. The Swedish childhood diabetes study. Vaccinations and infections as risk determinants for diabetes in childhood. *Diabetologia* 1991;34:176-81.
17. Blom L, Persson LA, and Dahlquist G. A high linear growth is associated with an increased risk of childhood diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992;35:528-33.
18. Bodansky HJ, Staines A, Stephenson C, Haigh D, and Cartwright R. Evidence for an environmental effect in the aetiology of insulin dependent diabetes in a transmigratory population. *BMJ* 1992;304:1020-2.
19. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, and Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1779-84.
20. Borch-Johnsen K, Joner G, Mandrup-Poulsen T et al. Relation between breast-feeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus. A hypothesis. *Lancet* 1984;2:1083-6.
21. Braun-Fahrländer C. Do only European cattle protect from allergies? *Allergy* 2002;57:1094-6.
22. Braun-Fahrländer C, Riedler J, Herz U et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N.Engl.J.Med.* 2002;347:869-77.

23. Bruno G, Merletti F, Vuolo A, Pisu E, Giorio M, and Pagano G. Sex differences in incidence of IDDM in age-group 15-29 yr. Higher risk in males in Province of Turin, Italy. *Diabetes Care* 1993;16:133-6.
24. Bryden KS, Neil A, Mayou RA, Peveler RC, Fairburn CG, and Dunger DB. Eating habits, body weight, and insulin misuse. A longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1956-60.
25. Cantrill HL. The diabetic retinopathy study and the early treatment diabetic retinopathy study. *Int.Ophthalmol.Clin.* 1984;24:13-29.
26. Cardwell CR, Shields MD, Carson DJ, and Patterson CC. A meta-analysis of the association between childhood type 1 diabetes and atopic disease. *Diabetes Care* 2003;26:2568-74.
27. Catargi B, Breilh D, Roger P, and Tabarin A. Glucose profiles in a type 1 diabetic patient successively treated with CSII using regular insulin, lispro and an implantable insulin pump. *Diabetes Metab* 2000;26:210-4.
28. Cherubini V, Carle F, Gesuita R et al. Large incidence variation of Type I diabetes in central-southern Italy 1990-1995: lower risk in rural areas. *Diabetologia* 1999;42:789-92.
29. Colle E, Siemiatycki J, West R et al. Incidence of juvenile onset diabetes in Montreal-demonstration of ethnic differences and socio-economic class differences. *J.Chronic.Dis.* 1981;34:611-6.

30. Craig ME, Handelsman P, Donaghue KC et al. Predictors of glycaemic control and hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes from NSW and the ACT. *Med.J.Aust.* 2002;177:235-8.
31. Dacou-Voutetakis C, Karavanaki K, and Tsoka-Gennatas H. National data on the epidemiology of IDDM in Greece. Cases diagnosed in 1992. Hellenic Epidemiology Study Group. *Diabetes Care* 1995;18:552-4.
32. Dahl-Jorgensen K, Joner G, and Hanssen KF. Relationship between cows' milk consumption and incidence of IDDM in childhood. *Diabetes Care* 1991;14:1081-3.
33. Dahlquist G. Environmental risk factors in human type 1 diabetes--an epidemiological perspective. *Diabetes Metab Rev.* 1995;11:37-46.
34. Dahlquist G. The aetiology of type 1 diabetes: an epidemiological perspective. *Acta Paediatr.Suppl* 1998;425:5-10.
35. Dahlquist G, Bennich SS, and Kallen B. Intrauterine growth pattern and risk of childhood onset insulin dependent (type I) diabetes: population based case-control study. *BMJ* 1996;313:1174-7.
36. Dahlquist G, Blom L, and Lonnberg G. The Swedish Childhood Diabetes Study--a multivariate analysis of risk determinants for diabetes in different age groups. *Diabetologia* 1991;34:757-62.

37. Dahlquist GG, Blom LG, Persson LA, Sandstrom AI, and Wall SG. Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. *BMJ* 1990;300:1302-6.
38. Dahlquist GG, Patterson C, and Soltesz G. Perinatal risk factors for childhood type 1 diabetes in Europe. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:1698-702.
39. Devendra D, Liu E, and Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ* 2004;328:750-4.
40. Domargard A, Sarnblad S, Kroon M, Karlsson I, Skeppner G, and Aman J. Increased prevalence of overweight in adolescent girls with type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr.* 1999;88:1223-8.
41. Dore MP, Bilotta M, Malaty HM et al. Diabetes mellitus and Helicobacter pylori infection. *Nutrition* 2000;16:407-10.
42. Douek IF, Leech NJ, Bingley PJ, and Gale EA. Eczema and Type 1 diabetes. *Diabet.Med.* 2002;19:174-5.
43. Douek IF, Leech NJ, Gillmor HA, Bingley PJ, and Gale EA. Children with type-1 diabetes and their unaffected siblings have fewer symptoms of asthma. *Lancet* 1999;353:1850.
44. Dyrberg T, Schwimmbeck PL, and Oldstone MB. Inhibition of diabetes in BB rats by virus infection. *J.Clin.Invest* 1988;81:928-31.

45. Elliott RB and Martin JM. Dietary protein: a trigger of insulin-dependent diabetes in the BB rat? *Diabetologia* 1984;26:297-9.
46. Elliott RB, Reddy SN, Bibby NJ, and Kida K. Dietary prevention of diabetes in the non-obese diabetic mouse. *Diabetologia* 1988;31:62-4.
47. Ernst P and Cormier Y. Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2000;161:1563-6.
48. Fertig J SDMD, U.S.Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, and National Institute of Diabetes & Digestive & Kidney Diseases. Therapy for diabetes. *Diabetes in America* 2005;2.
49. Field LL. Genetic linkage and association studies of Type I diabetes: challenges and rewards. *Diabetologia* 2002;45:21-35.
50. Flood TM, Brink SJ, and Gleason RE. Increased incidence of type I diabetes in children of older mothers. *Diabetes Care* 1982;5:571-3.
51. Gale EA. A missing link in the hygiene hypothesis? *Diabetologia* 2002;45:588-94.
52. Gibbon C, Smith T, Egger P, Betts P, and Phillips D. Early infection and subsequent insulin dependent diabetes. *Arch.Dis.Child* 1997;77:384-5.
53. Grey M, Boland EA, and Tamborlane WV. Use of lispro insulin and quality of life in adolescents on intensive therapy. *Diabetes Educ.* 1999;25:934-41.

54. Hamman RF, Gay EC, Cruickshanks KJ et al. Colorado IDDM Registry. Incidence and validation of IDDM in children aged 0-17 yr. *Diabetes Care* 1990;13:499-506.
55. Helander E. Asthma and diabetes. *Acta Med.Scand.* 1958;162:165-74.
56. Herold KC. Achieving antigen-specific immune regulation. *J.Clin.Invest* 2004;113:346-9.
57. Holl RW, Grabert M, Sorgo W, Heinze E, and Debatin KM. Contributions of age, gender and insulin administration to weight gain in subjects with IDDM. *Diabetologia* 1998;41:542-7.
58. Holl RW, Swift PG, Mortensen HB et al. Insulin injection regimens and metabolic control in an international survey of adolescents with type 1 diabetes over 3 years: results from the Hvidovre study group. *Eur.J.Pediatr.* 2003;162:22-9.
59. Hovind P, Tarnow L, Rossing P et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ* 2004;328:1105.
60. Hummel M, Fuchtenbusch M, Schenker M, and Ziegler AG. No major association of breast-feeding, vaccinations, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in the German BABYDIAB Study. *Diabetes Care* 2000;23:969-74.

61. Hummel M and Ziegler AG. Vaccines and the appearance of islet cell antibodies in offspring of diabetic parents. Results from the BABY-DIAB Study. *Diabetes Care* 1996;19:1456-7.
62. Hyoty H, Hiltunen M, Knip M et al. A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes* 1995;44:652-7.
63. Illi S, von Mutius E, Lau S et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001;322:390-5.
64. Jun HS and Yoon JW. The role of viruses in type I diabetes: two distinct cellular and molecular pathogenic mechanisms of virus-induced diabetes in animals. *Diabetologia* 2001;44:271-85.
65. Kaila B and Taback SP. The effect of day care exposure on the risk of developing type 1 diabetes: a meta-analysis of case-control studies. *Diabetes Care* 2001;24:1353-8.
66. Kamradt T, Goggel R, and Erb KJ. Induction, exacerbation and inhibition of allergic and autoimmune diseases by infection. *Trends Immunol.* 2005;26:260-7.
67. Karjalainen J, Martin JM, Knip M et al. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *N.Engl.J.Med.* 1992;327:302-7.

68. Karvonen M, Rusanen J, Sundberg M et al. Regional differences in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus among children in Finland from 1987 to 1991. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Ann.Med.* 1997;29:297-304.
69. Karvonen M, Tuomilehto J, Libman I, and LaPorte R. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. World Health Organization DIAMOND Project Group. *Diabetologia* 1993;36:883-92.
70. Katz JD, Benoist C, and Mathis D. T helper cell subsets in insulin-dependent diabetes. *Science* 1995;268:1185-8.
71. Kero J, Gissler M, Hemminki E, and Isolaure E. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2001;108:781-3.
72. Kibirige M, Metcalf B, Renuka R, and Wilkin TJ. Testing the accelerator hypothesis: the relationship between body mass and age at diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2865-70.
73. Kintzel R. Die diabetische Ketoazidose bei Erkrankungsbeginn im Kindes- und Jugendalter in der Bundesrepublik. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 2005.

74. Kostraba JN, Cruickshanks KJ, Lawler-Heavner J et al. Early exposure to cow's milk and solid foods in infancy, genetic predisposition, and risk of IDDM. *Diabetes* 1993;42:288-95.
75. Kostraba JN, Dorman JS, Laporte RE et al. Early infant diet and risk of IDDM in blacks and whites. A matched case-control study. *Diabetes Care* 1992;15:626-31.
76. Kostraba JN, Gay EC, Rewers M, and Hamman RF. Nitrate levels in community drinking waters and risk of IDDM. An ecological analysis. *Diabetes Care* 1992;15:1505-8.
77. Kosunen TU, Hook-Nikanne J, Salomaa A, Sarna S, Aromaa A, and Hahtela T. Increase of allergen-specific immunoglobulin E antibodies from 1973 to 1994 in a Finnish population and a possible relationship to *Helicobacter pylori* infections. *Clin.Exp.Allergy* 2002;32:373-8.
78. Kraine MR and Tisch RM. The role of environmental factors in insulin-dependent diabetes mellitus: an unresolved issue. *Environ.Health Perspect.* 1999;107 Suppl 5:777-81.
79. Kukreja A, Cost G, Marker J et al. Multiple immuno-regulatory defects in type-1 diabetes. *J.Clin.Invest* 2002;109:131-40.
80. Kyvik KO, Bache I, Green A, Beck-Nielsen H, and Buschard K. No association between birth weight and Type 1 diabetes mellitus--a twin-control study. *Diabet.Med.* 2000;17:158-62.

81. Lange K, Danne T, Kordonouri O et al. [Diabetes in childhood: everyday burden and professional consequences for parents]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 2004;129:1130-4.
82. Leynaert B, Neukirch C, Jarvis D, Chinn S, Burney P, and Neukirch F. Does living on a farm during childhood protect against asthma, allergic rhinitis, and atopy in adulthood? *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 2001;164:1829-34.
83. Libman IM, Pietropaolo M, Arslanian SA, Laporte RE, and Becker DJ. Changing prevalence of overweight children and adolescents at onset of insulin-treated diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2871-5.
84. Linneberg A, Ostergaard C, Tvede M et al. IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults: the Copenhagen Allergy Study. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2003;111:847-53.
85. Lonnrot M, Salminen K, Knip M et al. Enterovirus RNA in serum is a risk factor for beta-cell autoimmunity and clinical type 1 diabetes: a prospective study. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *J.Med.Virol.* 2000;61:214-20.
86. Marshall AL, Chetwynd A, Morris JA et al. Type 1 diabetes mellitus in childhood: a matched case control study in Lancashire and Cumbria, UK. *Diabet.Med.* 2004;21:1035-40.

87. Mathieu C, Laureys J, Sobis H, Vandeputte M, Waer M, and Bouillon R. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 prevents insulinitis in NOD mice. *Diabetes* 1992;41:1491-5.
88. Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, Ferrigno L, and Bonini S. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2002;110:381-7.
89. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000;320:412-7.
90. Mattila PS, Tarkkanen J, Saxen H, Pitkaniemi J, Karvonen M, and Tuomilehto J. Predisposition to atopic symptoms to inhaled antigens may protect from childhood type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:865-8.
91. Mayer EJ, Hamman RF, Gay EC, Lezotte DC, Savitz DA, and Klingensmith GJ. Reduced risk of IDDM among breast-fed children. The Colorado IDDM Registry. *Diabetes* 1988;37:1625-32.
92. McCune A, Lane A, Murray L et al. Reduced risk of atopic disorders in adults with *Helicobacter pylori* infection. *Eur.J.Gastroenterol.Hepatol.* 2003;15:637-40.
93. McKinney PA, Alexander FE, Nicholson C, Cartwright RA, and Carrette J. Mothers' reports of childhood vaccinations and infections and their

- concordance with general practitioner records. *J.Public Health Med.* 1991;13:13-22.
94. McKinney PA, Law GR, Bodansky HJ, Staines A, and Williams DR. Geographical mapping of childhood diabetes in the northern English county of Yorkshire. *Diabet.Med.* 1996;13:734-40.
95. McKinney PA, Okasha M, Parslow RC et al. Early social mixing and childhood Type 1 diabetes mellitus: a case-control study in Yorkshire, UK. *Diabet.Med.* 2000;17:236-42.
96. McKinney PA, Parslow R, Gurney KA, Law GR, Bodansky HJ, and Williams R. Perinatal and neonatal determinants of childhood type 1 diabetes. A case-control study in Yorkshire, U.K. *Diabetes Care* 1999;22:928-32.
97. Meerwaldt R, Odink RJ, Landaeta R et al. A lower prevalence of atopy symptoms in children with type 1 diabetes mellitus. *Clin.Exp.Allergy* 2002;32:254-5.
98. Mordes JP, Bortell R, Doukas J et al. The BB/Wor rat and the balance hypothesis of autoimmunity. *Diabetes Metab Rev.* 1996;12:103-9.
99. Mosmann TR and Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu.Rev.Immunol.* 1989;7:145-73.
100. Muntoni S and Muntoni S. Gene-nutrient interactions in type 1 diabetes. *World Rev.Nutr.Diet.* 2004;93:188-209.

101. Neu A. Prävalenz und Altersverteilung des Diabetes mellitus im Kindesalter in Deutschland. Ein epidemiologischer Überblick. Dtsch.Med.Wochenschr. 2001.
102. Neu A, Eehalt S, Willasch A, Kehrler M, Hub R, and Ranke MB. Rising incidence of type 1 diabetes in Germany: 12-year trend analysis in children 0-14 years of age. Diabetes Care 2001;24:785-6.
103. Neu A, Willasch A, Eehalt S, Hub R, and Ranke MB. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children--frequency and clinical presentation. Pediatr.Diabetes 2003;4:77-81.
104. Norris JM, Beaty B, Klingensmith G et al. Lack of association between early exposure to cow's milk protein and beta-cell autoimmunity. Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). JAMA 1996;276:609-14.
105. Notkins AL. Immunologic and genetic factors in type 1 diabetes. J.Biol.Chem. 2002;277:43545-8.
106. Oldstone MB. Prevention of type I diabetes in nonobese diabetic mice by virus infection. Science 1988;239:500-2.
107. Olesen AB, Juul S, Birkebaek N, and Thestrup-Pedersen K. Association between atopic dermatitis and insulin-dependent diabetes mellitus: a case-control study. Lancet 2001;357:1749-52.
108. Patrick SL, Moy CS, and Laporte RE. The world of insulin-dependent diabetes mellitus: what international epidemiologic studies reveal about the etiology and natural history of IDDM. Diabetes Metab Rev. 1989;5:571-8.

109. Patterson CC, Carson DJ, and Hadden DR. Epidemiology of childhood IDDM in Northern Ireland 1989-1994: low incidence in areas with highest population density and most household crowding. Northern Ireland Diabetes Study Group. *Diabetologia* 1996;39:1063-9.
110. Patterson CC and Waugh NR. Urban/rural and deprivation differences in incidence and clustering of childhood diabetes in Scotland. *Int.J.Epidemiol.* 1992;21:108-17.
111. Podar T, Onkamo P, Forsen T, Karvonen M, Tuomilehto-Wolf E, and Tuomilehto J. Neonatal anthropometric measurements and risk of childhood-onset type 1 diabetes. DiMe Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:2092-4.
112. Prahalad S. Atopy, autoimmunity, and the T(H)1/T(H)2 balance. *J.Pediatr.* 2000;137:446-9.
113. Pundziute-Lycka A, Urbonaite B, and Dahlquist G. Infections and risk of Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in Lithuanian children. *Diabetologia* 2000;43:1229-34.
114. Pundziute-Lycka A, Urbonaite B, Ostrauskas R, Zalinkevicius R, and Dahlquist GG. Incidence of type 1 diabetes in Lithuanians aged 0-39 years varies by the urban-rural setting, and the time change differs for men and women during 1991-2000. *Diabetes Care* 2003;26:671-6.

115. Radon K, Windstetter D, Eckart J et al. Farming exposure in childhood, exposure to markers of infections and the development of atopy in rural subjects. *Clin.Exp.Allergy* 2004;34:1178-83.
116. Redondo MJ, Rewers M, Yu L et al. Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study. *BMJ* 1999;318:698-702.
117. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002;287:2511-8.
118. Riedler J, Braun-Fahrländer C, Eder W et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129-33.
119. Robertson RP. Pancreas and islet transplants for patients with diabetes: taking positions and making decisions. *Endocr.Pract.* 1999;5:24-8.
120. Robertson RP. Prevention of recurrent hypoglycemia in type 1 diabetes by pancreas transplantation. *Acta Diabetol.* 1999;36:3-9.
121. Rosenbauer J, Herzig P, and Giani G. Atopic eczema in early childhood could be protective against Type 1 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:784-8.
122. Rosenbauer J, Icks A, and Giani G. Incidence and prevalence of childhood type 1 diabetes mellitus in Germany--model-based national estimates. *J.Pediatr.Endocrinol.Metab* 2002;15:1497-504.

123. Rosenbloom AL, Schatz DA, Krischer JP et al. Therapeutic controversy: prevention and treatment of diabetes in children. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2000;85:494-522.
124. Rottem M and Shoenfeld Y. Asthma as a paradigm for autoimmune disease. *Int.Arch.Allergy Immunol.* 2003;132:210-4.
125. Rytönen M, Moltchanova E, Ranta J, Taskinen O, Tuomilehto J, and Karvonen M. The incidence of type 1 diabetes among children in Finland--rural-urban difference. *Health Place.* 2003;9:315-25.
126. Savilahti E, Akerblom HK, Tainio VM, and Koskimies S. Children with newly diagnosed insulin dependent diabetes mellitus have increased levels of cow's milk antibodies. *Diabetes Res.* 1988;7:137-40.
127. Savilahti E, Saukkonen TT, Virtala ET, Tuomilehto J, and Akerblom HK. Increased levels of cow's milk and beta-lactoglobulin antibodies in young children with newly diagnosed IDDM. The Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes Care* 1993;16:984-9.
128. Schlosser M, Koczwara K, Kenk H et al. In insulin-autoantibody-positive children from the general population, antibody affinity identifies those at high and low risk. *Diabetologia* 2005.
129. Scott FW. Cow milk and insulin-dependent diabetes mellitus: is there a relationship? *Am.J.Clin.Nutr.* 1990;51:489-91.

130. Shehadeh N, Calcinaro F, Bradley BJ, Bruchlim I, Vardi P, and Lafferty KJ. Effect of adjuvant therapy on development of diabetes in mouse and man. *Lancet* 1994;343:706-7.
131. Sheikh A, Smeeth L, and Hubbard R. There is no evidence of an inverse relationship between TH2-mediated atopy and TH1-mediated autoimmune disorders: Lack of support for the hygiene hypothesis. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2003;111:131-5.
132. Siemiatycki J, Colle E, Campbell S, Dewar R, Aubert D, and Belmonte MM. Incidence of IDDM in Montreal by ethnic group and by social class and comparisons with ethnic groups living elsewhere. *Diabetes* 1988;37:1096-102.
133. Siemiatycki J, Colle E, Campbell S, Dewar RA, and Belmonte MM. Case-control study of IDDM. *Diabetes Care* 1989;12:209-16.
134. Simpson CR, Anderson WJ, Helms PJ et al. Coincidence of immune-mediated diseases driven by Th1 and Th2 subsets suggests a common aetiology. A population-based study using computerized general practice data. *Clin.Exp.Allergy* 2002;32:37-42.
135. Soltesz G. Diabetes in the young: a paediatric and epidemiological perspective. *Diabetologia* 2003;46:447-54.
136. Songini M and Muntoni S. High incidence of type I diabetes in Sardinia. *Lancet* 1991;337:1047.

137. Stene LC and Joner G. Atopic disorders and risk of childhood-onset type 1 diabetes in individuals. *Clin.Exp.Allergy* 2004;34:201-6.
138. Stene LC, Magnus P, Lie RT, Sovik O, and Joner G. Birth weight and childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2001;322:889-92.
139. Stene LC, Magnus P, Lie RT, Sovik O, and Joner G. Maternal and paternal age at delivery, birth order, and risk of childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2001;323:369.
140. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
141. Strachan DP. Allergy and family size: a riddle worth solving. *Clin.Exp.Allergy* 1997;27:235-6.
142. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000;55 Suppl 1:S2-10.
143. Strauss RS and Pollack HA. Epidemic increase in childhood overweight, 1986-1998. *JAMA* 2001;286:2845-8.
144. Stromberg LG, Ludvigsson GJ, and Bjorksten B. Atopic allergy and delayed hypersensitivity in children with diabetes. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1995;96:188-92.

145. Tattersall RB and Pyke DA. Diabetes in identical twins. *Lancet* 1972;2:1120-5.
146. Tenconi MT, Devoti G, Albani I et al. IDDM in the province of Pavia, Italy, from a population-based registry. A descriptive study. *Diabetes Care* 1995;18:1017-9.
147. Tuomilehto J, Virtala E, Karvonen M et al. Increase in incidence of insulin-dependent diabetes mellitus among children in Finland. *Int.J.Epidemiol.* 1995;24:984-92.
148. U.S.Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, and National Institute of Diabetes & Digestive & Kidney Diseases. NIDDK Recent Advantages & Emerging Opportunities. *Diabetes in America 2004.*
149. Vaarala O, Klemetti P, Juhela S, Simell O, Hyoty H, and Ilonen J. Effect of coincident enterovirus infection and cows' milk exposure on immunisation to insulin in early infancy. *Diabetologia* 2002;45:531-4.
150. van Strien RT, Engel R, Holst O et al. Microbial exposure of rural school children, as assessed by levels of N-acetyl-muramic acid in mattress dust, and its association with respiratory health. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2004;113:860-7.
151. Verma IC. The challenge of childhood diabetes mellitus in India. *Indian J.Pediatr.* 1989;56 Suppl 1:S33-S38.

152. Virtanen SM, Rasanen L, Ylonen K et al. Early introduction of dairy products associated with increased risk of IDDM in Finnish children. The Childhood in Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes* 1993;42:1786-90.
153. Visalli N, Sebastiani L, Adorisio E et al. Environmental risk factors for type 1 diabetes in Rome and province. *Arch.Dis.Child* 2003;88:695-8.
154. Von Ehrenstein OS, von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, and von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin.Exp.Allergy* 2000;30:187-93.
155. von Mutius E. The influence of birth order on the expression of atopy in families: a gene-environment interaction? *Clin.Exp.Allergy* 1998;28:1454-6.
156. von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2000;105:9-19.
157. von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl R et al. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin.Exp.Allergy* 2000;30:1230-4.
158. Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, and Mandel JS. Selection of controls in case-control studies. I. Principles. *Am.J.Epidemiol.* 1992;135:1019-28.
159. Wagener DK, Laporte RE, Orchard TJ, Cavender D, Kuller LH, and Drash AL. The Pittsburgh diabetes mellitus study. 3: An increased prevalence with older maternal age. *Diabetologia* 1983;25:82-5.

160. Waldhor T, Schober E, and Rami B. Regional distribution of risk for childhood diabetes in Austria and possible association with body mass index. *Eur.J.Pediatr.* 2003;162:380-4.
161. Waser M, Schierl R, von Mutius E et al. Determinants of endotoxin levels in living environments of farmers' children and their peers from rural areas. *Clin.Exp.Allergy* 2004;34:389-97.
162. Wedderburn LR and Woo P. Type 1 and type 2 immune responses in children: their relevance in juvenile arthritis. *Springer Semin.Immunopathol.* 1999;21:361-74.
163. Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Cookson WO, von Mutius E, and Strachan DP. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur.Respir.J.* 2004;24:406-12.
164. Weiss ST. Eat dirt--the hygiene hypothesis and allergic diseases. *N.Engl.J.Med.* 2002;347:930-1.
165. Wickens K, Crane J, Pearce N, and Beasley R. The magnitude of the effect of smaller family sizes on the increase in the prevalence of asthma and hay fever in the United Kingdom and New Zealand. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1999;104:554-8.
166. Wierenga EA, Snoek M, Jansen HM, Bos JD, van Lier RA, and Kapsenberg ML. Human atopen-specific types 1 and 2 T helper cell clones. *J.Immunol.* 1991;147:2942-9.

167. Wilberz S, Partke HJ, Dagnaes-Hansen F, and Herberg L. Persistent MHV (mouse hepatitis virus) infection reduces the incidence of diabetes mellitus in non-obese diabetic mice. *Diabetologia* 1991;34:2-5.
168. Wilkin TJ, Metcalf BS, Murphy MJ, Kirkby J, Jeffery AN, and Voss LD. The relative contributions of birth weight, weight change, and current weight to insulin resistance in contemporary 5-year-olds: the EarlyBird Study. *Diabetes* 2002;51:3468-72.
169. Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, and van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002;296:490-4.
170. Yazdanbakhsh M and Rodrigues LC. Allergy and the hygiene hypothesis: the Th1/Th2 counterregulation can not provide an explanation. *Wien.Klin.Wochenschr.* 2001;113:899-902.
171. Zacccone P, Fehervari Z, Jones FM et al. *Schistosoma mansoni* antigens modulate the activity of the innate immune response and prevent onset of type 1 diabetes. *Eur.J.Immunol.* 2003;33:1439-49.
172. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, and Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003;290:1721-8.

Anhang

Anhang I

Erstanschreiben:

- Elternanschreiben Kontrollen
- Anschreiben für Kontroll-Kinder über dem 12. Lebensjahr
- Elternanschreiben Fälle
- Anschreiben für Fall-Kinder über dem 12. Lebensjahr
- Einverständniserklärung
- Elternfragebogen
- adressierter Freiumschlag

Klinikum der Universität München

Kinderchirurgische Klinik im Dr. v. Haunerschen Kinderspital
 Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
 Postfach 15 20 25 / 80051 München
 Prof. Dr. v. Schweinitz / Dr. Doris Windstetter
 Tel.: 089-5160-2491 Fax: 089-5160-3957



«Anrede_kopf»
 «Vorname» «Nachname»
 «Straße» «Hausnummer»
 «PLZ» «Ort»

«Probnr»

CAT-Studie : Chronische Autoimmunerkrankungen und Kontakt zu Tieren

Sehr geehrte Eltern,
 Sie waren vor kurzem mit Ihrem Kind in unserer Klinik (Kinderchirurgie im Dr. v. Haunerschen Kinderspital) in Behandlung. Wir wenden uns deshalb heute mit einer Bitte an Sie:

Helfen Sie uns herauszufinden, warum immer mehr Kinder und Erwachsene von der Zuckerkrankheit betroffen werden und was wir dagegen tun können.

Zusammen mit dem Institut für Umweltmedizin der Universität München möchten wir herausfinden, welche Umweltfaktoren in der Entstehung der Zuckerkrankheit eine Rolle spielen. Um das herausfinden zu können brauchen wir Informationen darüber, was zuckerkrank Kinder von Kindern unterscheidet, die nicht zuckerkrank sind. Hierzu führen wir derzeit eine Fragebogenuntersuchung an Kindern mit Zuckerkrankheit und der gleichen Anzahl nicht betroffener Kinder aus unserer kinderchirurgischen Klinik durch. Wichtig ist, dass möglichst viele der angeschriebenen Eltern an der Befragung teilnehmen, um wirklich zuverlässige Ergebnisse zu erhalten.

Helfen Sie uns und füllen Sie den beiliegenden Fragebogen aus. In dem beige-fügten Rückkuvert können Sie ihn an uns zurückschicken. Das Porto übernehmen selbstverständlich wir.

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

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

Falls Sie noch Fragen haben, rufen Sie uns bitte an, wir stehen Ihnen gerne zur Verfügung (Tel. 089 / 5160-2491).

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!
 Mit freundlichen Grüßen

Studienleitung
 Dr. med. Doris Windstetter
 Kinderärztin
 Institut für Arbeits- und Umweltmedizin

Prof. Dr. med. v. Schweinitz
 Kinderchirurgie
 Dr. v. Haunersches Kinderspital

Klinikum der Universität München

Kinderchirurgische Klinik im Dr. v. Haunerschen Kinderspital
 Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
 Postfach 15 20 25 / 80051 München
 Prof. Dr. v. Schweinitz / Dr. Doris Windstetter
 Tel.: 089-5160-2491 Fax: 089-5160-3957



CAT-Studie: Chronische Autoimmunerkrankungen und Kontakt zu Tieren

«Probnr»

Liebe «Vorname»,

Du warst in unserer Klinik vor kurzem in Behandlung. Wir wenden uns deshalb heute mit einer Bitte an Dich und Deine Eltern:

Zusammen mit dem Institut für Umweltmedizin der Universität München möchten wir herausfinden, ob aufgrund bestimmter Umwelteinflüsse manche Kinder vor der Zuckerkrankheit Diabetes geschützt sind. Bei anderen Krankheiten (zum Beispiel bei der Lungenkrankheit Asthma) wurden solche schützenden Umwelteinflüsse entdeckt. Wir wollen herausfinden, ob es solche schützenden Faktoren auch für Diabetes gibt. Der Deinen Eltern zugesandte Fragebogen soll uns erste Anhaltspunkte geben, ob wir in dieser Richtung weiter forschen sollten.

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

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

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

Falls Du noch Fragen hast, rufe uns bitte an, wir stehen Dir gerne zur Verfügung (Tel. 089 / 5160-2491, Dr. Doris Windstetter, Kinderärztin).

Herzlichen Dank für Deine Unterstützung!

Studienleitung
 Dr. med. Doris Windstetter
 Kinderärztin
 Institut für Arbeits- und Umweltmedizin

Prof. Dr. med. v. Schweinitz
 Kinderchirurgie
 Dr. v. Haunersches Kinderspital

Klinikum der Universität München
 Diabetologie im Dr. von Haunerschen Kinderspital
 Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
 Postfach 15 20 25 / 80051 München
 Prof. Dr. Schwarz / Dr. Doris Windstetter
 Tel.: 089-5160-2491 Fax: 089-5160-3957



«Anrede_kopf»
 «Vorname» «Nachname»
 «Straße» «Hausnummer»
 «PLZ» «Ort»

«Probnr»

CAT-Studie : Chronische Autoimmunerkrankungen und Kontakt zu Tieren

Sehr geehrte Eltern,

Ihr Kind leidet an Diabetes mellitus und wird in unserer Klinik behandelt. Wir wenden uns deshalb heute mit einer Bitte an Sie:

zusammen mit dem Institut für Umweltmedizin der Universität München möchten wir herausfinden, ob bestimmte Umweltfaktoren, ähnlich wie beim kindlichen Asthma bronchiale, auch in der Entstehung des kindlichen Diabetes eine Rolle spielen. Der Ihnen zugesandte Fragebogen soll uns erste Anhaltspunkte geben, ob wir in dieser Richtung weiter forschen sollten.

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

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

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

Falls Sie noch Fragen haben, rufen Sie uns bitte an, wir stehen Ihnen gerne zur Verfügung (Tel. 089 / 5160-2491).

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!

Mit freundlichen Grüßen

Studienleitung
 Dr. Doris Windstetter
 Institut für Arbeits- und Umweltmedizin

Prof. Dr. H.P. Schwarz
 Leiter päd. Endokrinologie /Diabetologie
 Dr. v. Haunersches Kinderspital

Klinikum der Universität München
 Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
 Postfach 15 20 25 / 80051 München
 Dr. Doris Windstetter / PD Dr. Katja Radon MSc
 Tel.: 089-5160-2491 Fax: 089-5160-3957



CAT-Studie: Chronische Autoimmunerkrankungen und Kontakt zu Tieren

«Probnr»
 «Geburtsdatum»

Liebe/r «Vorname»,

Du hast Diabetes mellitus Typ I und wirst in unserer Klinik regelmäßig betreut. Wir wenden uns deshalb heute mit einer Bitte an Dich und Deine Eltern:

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

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

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

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

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

Falls Du noch Fragen hast, rufe uns bitte an, wir stehen Dir gerne zur Verfügung (Tel. 089 / 5160-2491, Dr. Doris Windstetter, Kinderärztin).

Herzlichen Dank für Deine Unterstützung!

Studienleitung
 PD Dr. Katja Radon MSc
 Institut für Arbeits- und Umweltmedizin

Prof. Dr. H.P. Schwarz
 Leiter päd. Endokrinologie / Diabetologie
 Dr. v. Haunersches Kinderspital

Elternfragebogen

Etikett



Klinikum der Universität München

Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin

Studienleitung:

Dr. Doris Windstetter

PD Dr. Katja Radon MSc

Postfach 15 20 25 / 80051 München

Tel.: 089-5160-2491

Fax: 089-5160-3957

Liebe Eltern,

Das Ausfüllen des Fragebogens beansprucht etwa 10 Minuten.

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

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

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

BEISPIEL: ja 1: nein 2

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

BEISPIEL: |__|__|

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

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

Herzlichen Dank!



Ihr CAT-Team

Klinikum der Universität München

Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
 Postfach 15 20 25 / 80051 München
 Dr. Doris Windstetter/Dr. Holger Dressel/Dr. Katja Radon
 Tel.: 089-5160-2794 Fax: 089-5160-3957



CAT-Studie: Chronische Autoimmunerkrankungen und Kontakt zu Tieren

Einverständniserklärung

Bitte senden Sie diese Einverständniserklärung unterschrieben zusammen mit dem ausgefüllten Fragebogen an uns zurück.

Herzlichen Dank!

Ich bin damit einverstanden, an der Studie „CAT“ (Chronische Autoimmunerkrankungen und Kontakt zu Tieren) teilzunehmen. Das Ziel dieser Studie, mögliche Zusammenhänge zwischen Umweltfaktoren, wie Tierkontakt, und Autoimmunerkrankungen herauszufinden, wurde mir erklärt.

Mir wurde erklärt, dass die von mir erhobenen Daten nur anonymisiert und nur für wissenschaftliche Zwecke ausgewertet werden. Diese Erklärung kann ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen unter der oben angegebenen Adresse widerrufen.

_____ Datum/Unterschrift eines Sorgeberechtigten _____ Unterschrift des Kindes (ab dem 12. Lebensjahr)

Für weitere Informationen würden wir unter Umständen gerne noch einmal auf Sie zukommen. Dazu benötigen wir Ihren Namen, Ihre Adresse und wenn möglich Ihre Telefonnummer, um Sie gegebenenfalls erreichen zu können.

Für weitere Informationen stehe ich zur Verfügung JA
 NEIN

Name: _____

Adresse: _____

Telefon / Handy: _____

Hinweis: Sofort nach Erhalt Ihres ausgefüllten Fragebogens wird diese Seite abgetrennt und wie vom Gesetzgeber vorgeschrieben getrennt (in zwei unterschiedlichen Stahlschränken) vom Fragebogen aufbewahrt. Damit hat jeder Fragebogen für die wissenschaftliche Bearbeitung nur noch eine anonyme Nummer! Zugang zu den Stahlschränken hat nur die Studienleitung.

ALLGEMEINES

1 Wann wurde Ihr Kind geboren?

 19
 Tag Monat Jahr

2 Welche Staatsangehörigkeit hat Ihr Kind?

deutsch..... 1

andere..... 2

Welche ? _____

3 Ist Ihr Kind in Deutschland geboren?

ja..... 1

nein..... 2

4 Ist es ein Junge oder ein Mädchen?

Junge..... 1

Mädchen..... 2

5 Wie groß und wie schwer ist Ihr Kind heute ?

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

Größe.....cm

Gewicht kg

6 Wie schwer war Ihr Kind bei der Geburt?

Weniger als 1000 g

1

1000-1999 g

2

2000-2500 g

3

über 2500g

4

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

- ja 1
 nein 2
 nicht bekannt 3

GESUNDHEIT

8 Besteht heute bei Ihrem Kind ein Diabetes? (Wenn Sie diesen Ausdruck nicht kennen kreuzen Sie bitte „nein“ an.)

- ja 1 → falls ja, seit wann? _____
 nein..... 2

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

- ja 1
 nein 2

FAMILIE

10 Wie viele ältere Geschwister hat Ihr Kind?

(Wenn es keine älteren Geschwister hat bitte 0 eintragen)

11 Wie viele jüngere Geschwister hat Ihr Kind?

(Wenn es keine jüngeren Geschwister hat bitte 0 eintragen)

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

<u>Bitte ein Kreuz in jede Zeile</u>	ja	nein
Diabetes Typ 1 (jugendliche Form)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Diabetes Typ 2 (sog. „Altersdiabetes“)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Allergischer Schnupfen (z.B. Heuschnupfen).	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

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

<u>Bitte ein Kreuz in jede Zeile</u>	ja	nein
Diabetes Typ 1 (jugendliche Form)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Diabetes Typ 2 (sog. „Altersdiabetes“)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Allergischer Schnupfen (z.B. Heuschnupfen).	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

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

<u>Bitte ein Kreuz in jede Zeile</u>	ja	nein
Diabetes Typ 1 (jugendliche Form)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Diabetes Typ 2 (sog. „Altersdiabetes“)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
Allergischer Schnupfen (z.B. Heuschnupfen).	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

UMFELD

15 Wo sind Sie derzeit wohnhaft?

Ländliche Umgebung 1 Kleinstadt 2 Großstadt 3

16 Lebt Ihr Kind derzeit auf einem Bauernhof?

ja 1

nein 2

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

ja 1

nein 2

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

Bitte ein Kreuz in jede Zeile

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

welche? _____

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

mehrere Antworten pro Zeile möglich

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

welche? _____

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

ja ₁ nein ₂

|

wenn ja → ab welchem Alter (*Bitte Alter des Kindes angeben*)

_____ **Jahre** _____ **Monate**

- Wie groß waren durchschnittlich die Kindergruppen (ungefähr) ?

_____ **Kinder**

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

_____ **Tage die Woche**

ERNÄHRUNG

21 Wurde Ihr Kind gestillt?

ja ₁nein ₂wenn ja,

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

weniger als 2 Monate ₁2 bis 4 Monate ₂5 bis 6 Monate ₃länger als 6 Monate ₄

→ wie lange wurde Ihr Kind insgesamt gestillt?

weniger als 6 Monate ₁6 bis 12 Monate ₂länger als ein Jahr ₃

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

₁ Milch, Milchgetränke aus dem Laden₂ Milch direkt vom Hof: ₁ Abgekocht₂ nicht abgekocht₃ gar keine Kuhmilch

23 Wie häufig konsumiert Ihr Kind derzeit?*Bitte ein Kreuz in jede Zeile*

	Nie	weniger als 1 Mal pro Woche	1-6 Mal pro Woche	Mindestens 1 Mal am Tag
Milch direkt vom Hof, abgekocht	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Milch direkt vom Hof, <u>nicht</u> abgekocht	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Kartoffeln (aus dem eigenen Garten)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Gemüse (aus dem eigenen Garten)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Obst (aus dem eigenen Garten)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
Salat (aus dem eigenen Garten)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄

*So, das war`s ! Vielen Dank Für Ihre Mitarbeit!**Ihr  Team !**P.S.: Ist die Einverständniserklärung unterschrieben ? Ohne Unterschrift dürfen wir den Fragebogen nicht auswerten!
Und jetzt ab in die Post!*

**Porto zahlt der
Empfänger**

- Rückantwort -

CAT-Studie

Klinikum der Universität München

PD Dr. Katja Radon MSc / Dr. Doris Windstetter

Postfach 15 20 25

80051 München

Anhang II

- Erinnerungspostkarte
- Zweitanschreiben

Sehr geehrte Eltern,

vergangene Woche haben wir Ihnen einen Fragebogen zu „chronischen Autoimmunerkrankungen und Kontakt zu Tieren“ geschickt, mit der Bitte, diesen ausgefüllt an uns zurückzusenden.

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

Ihre Antwort ist wichtig. Nur so können wir die Ursachen für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen genauer untersuchen und mögliche Schutzfaktoren erkennen.

Sollten Sie den Fragebogen nicht erhalten oder ihn verlegt haben, rufen Sie uns bitte sofort an (Tel.:089 / 5160-2491 Dr. Doris Windstetter) und wir schicken Ihnen noch heute einen neuen Fragebogen zu.

Vielen Dank!

Mit besten Grüßen

Ihre  Studienleitung



**CAT-Studie: Autoimmunerkrankungen
und Kontakt zu Tieren**

_____ **LMU**
Ludwig _____
Maximilian _____
Universität _____
München _____
PD Dr. K. Radon, MSc /
Dr. D. Windstetter
Ziemssenstr. 1 • 80336 München
Tel: 089-5160-2491
Fax: 089-5160-3957

Klinikum der Universität München

Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
 Postfach 15 20 25 / 80051 München
 Dr. Doris Windstetter / PD Dr. Katja Radon MSc
 Tel.: 089-5160-2491 Fax: 089-5160-3957



«Anrede_kopf»
 Familie «Nachname»
 «Straße» «Hausnummer»
 «PLZ» «Ort»
 «Probnr»

Sehr geehrte Eltern,

wir haben Sie vor ca. drei Wochen mit der Bitte angeschrieben, einen Fragebogen zum Thema „Autoimmunerkrankungen und Kontakt zu Tieren“ auszufüllen. Leider haben wir noch keine Antwort von Ihnen erhalten.

Wir schreiben Ihnen erneut, weil jeder Fragebogen von großer Bedeutung für unsere Untersuchung ist. Nur so können wir die Ursachen für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen genauer untersuchen und mögliche Schutzfaktoren erkennen.

Für den Fall, daß Sie den Fragebogen verlegt haben, senden wir Ihnen beiliegend einen Ersatzfragebogen. Falls Sie den Fragebogen bereits abgeschickt haben, möchten wir uns ganz herzlich für Ihre Teilnahme bedanken. Sind Sie noch nicht dazu gekommen, bitten wir Sie, den Fragebogen heute auszufüllen und in dem beigelegten, frankierten Rückumschlag an uns zurück zu senden

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit !

Mit freundlichen Grüßen,

Studienleitung

8 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dennis Nowak für die freundliche Aufnahme am Institut.

Ein besonderer Dank geht an Frau PD Dr. Katja Radon MSc für ihren großen Einsatz und ihre unermüdliche und stets sehr wertvolle Hilfe bei der Durchführung dieser Arbeit, insbesondere bei der statistischen Auswertung. Nicht zuletzt durch ihr Engagement und ihre Geduld wurde die Durchführung dieser Arbeit zu einer sehr positiven Erfahrung.

Ganz herzlich möchte ich auch Frau Dr. Doris Windstetter für ihre große Unterstützung und ihre motivierende Beratung bei der Durchführung der Studie danken.

Prof. Dr. H.P. Schwarz danke ich für die hervorragende Zusammenarbeit, seine fachkundige Beratung und die Hilfe bei der Vermittlung der beteiligten diabetologischen Zentren.

Allen beteiligten Ärzten und Kliniken danke ich für ihre Unterstützung und die freundliche Zusammenarbeit.

Der Stiftung "Zuckerkrankes Kind" danke ich sehr für die Ermöglichung der Studie durch ihre finanzielle Unterstützung.

Ich danke allen Probanden für ihre Kooperationsbereitschaft.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen anderen, die mich bei Durchführung und Ausarbeitung der Studie unterstützt haben und hier nicht genannt wurden.

Meinen Eltern möchte ich ganz herzlich für all ihre Unterstützung während des Studiums und darüber hinaus danken.

LEBENS LAUF

Susanne Katharina Solfrank

PERSÖNLICHE ANGABEN

Kontakt:	Nernstweg 7, 22765 Hamburg
Telefon:	040 - 39 80 77 76
E-Mail.:	susanne_solfrank@web.de
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
Familienstand:	ledig
Geburtsdatum:	1. April 1978
Geburtsort:	Starnberg

SCHULAUSBILDUNG

1984-88	Volksschule Bad Grönenbach
1988-97	Vöhl-Gymnasium in Memmingen
27.06.1997	Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife

STUDIUM

Universitäten

SS 99 - SS 02	Studium der Humanmedizin an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt am Main
WS 02 / 03 - SS 05	Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München
WS 05 / 06 - SS 06	Studium der Humanmedizin (Praktisches Jahr) an der Universität Hamburg

Prüfungen

02.04.2001	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
29.08.2002	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
29.03.2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
21.11.2006	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen

- 02/2002-03/2002 Famulatur in der Inneren Abteilung der Kreisklinik Ottobeuren
- 02/2003-04/2003 Famulatur in Anästhesiologie im Ambulanten Operations Zentrum München Nord
- 07/2003-08/2003 Famulatur in Gynäkologie und Geburtshilfe in der Frauenklinik des Bayerischen Roten Kreuzes, München
- 08/2004-09/2004 Famulatur in der Allgemeinärztlichen Praxis Dr. med. Gerhard Solfrank, Bad Grönenbach

Praktisches Jahr

- 10/2005-02/2006 I. Terial, Neurologie, in der Asklepios Klinik Altona, Hamburg
- 02/2006-06/2006 II. Terial, Innere Medizin, in der 1. Med. Abteilung der Asklepios Klinik Altona, Hamburg
- 06/2006-09/2006 III. Terial, Chirurgie, im Allgemeinen Krankenhaus Eilbek, Hamburg

PUBLIKATIONEN

- 4.-7. Mai 2005 Kongress der Deutschen Diabetes Gesellschaft in Berlin, Poster: Frühkindlicher Stalltierkontakt und Typ 1 Diabetes mellitus (Radon K., Windstetter D., **Solfrank S.**, von Mutius E., Nowak D., Schwarz H.-P.)
- 2005 Abstract in „Diabetes und Stoffwechsel“ (14/2005 S. 118): „Frühkindlicher Stalltierkontakt und Typ 1 Diabetes mellitus“ (Radon K., Windstetter D., **Solfrank S.**, von Mutius E., Nowak D., Schwarz H.-P.)
- 11/2005 Paper in "Diabetes"(VOL. 54, S. 3212 - 3216): "Exposure to Farming Environments in Early Life and Type 1 Diabetes - A Case-Control Study" (Radon K., Windstetter D., **Solfrank S.**, von Mutius E., Nowak D., Schwarz H.-P.)

BERUFLICHE ERFAHRUNGEN

- 11/2002-03/2005 Arbeit als studentische Aushilfe im Ambulanten Operationszentrum München Nord