Institut für Epidemiologie und medizinische Biometrie, Universität Ulm
Institutsdirektor: Univ. Prof. Dr. med. Dietrich Rothenbacher, MPH

Inwieweit kann die internationale Variabilität von Asthmasymptomen durch kontextuelle Risikofaktoren erklärt werden?

- Eine Mehrebenenanalyse

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Ann-Kathrin Ruelius
Geboren in Ulm

2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Univ. Prof. Dr. med. Dietrich Rothenbacher, MPH

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Johannes Weiss

Tag der Promotion: 19.05.2017

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis **I**

Abkürzungsverzeichnis **III**

1. Einleitung **1**

1.1 Asthma bronchiale 1
1.2 Krankheitslast und internationaler Vergleich 1
1.3 Exposition mit Umweltfaktoren 4
1.4 Die Rolle kontextueller Risikofaktoren 7
1.5 Multilevel-Analyse 9
1.6 Fragestellung 11

2. Material und Methoden **13**

2.1 Studienpopulation 13
2.2 Instrumente der Datenerhebung 14
2.3 Zielgröße und Exposition 16
2.4 Statistische Methoden 25
2.5 Modelle mit nur einem Risikofaktor 27
2.6 Entwicklung der multivariaten Modelle 27
2.7 Programme und Software 33

3. Ergebnisse **34**

3.1 Charakteristika der Studienpopulation 34
3.2 Ergebnisse der Modelle mit nur einem Risikofaktor 44
3.3 Multivariate Modelle 56

4. Diskussion **71**

4.1 Haupterkenntnisse 71
4.2 Die Methodik 71

4.3 Erkenntnisse aus den Modellen mit nur einem Risikofaktor 76
4.4 Erkenntnisse aus den multivariaten Modellen 86
4.5 Stärken und Schwächen 89
4.6 Schlussfolgerung und Ausblick 90

5. Zusammenfassung 93

6. Literaturverzeichnis 95

7. Anhang 105

7.1 Risikofaktor-Fragebogen 106
7.2 Details zu den Bauweisen der multivariaten Modelle 114
7.3 Zusatzmodell 117
7.4 Deskriptive Tabellen 118
7.5 Scatter Plots 142
7.6 Ergebnisse der Regressionsanalyse aller ISAAC-Risikofaktoren 153

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

°C	Grad Celsius
0-Modell	Nullmodell
BMI	Body Mass Index (Körpermassenzahl)
Dez.	Dezember
Dich.	Dichotom
Feb.	Februar
IgE	Immunglobulin Typ E
Inf.	Information
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
J.	Jahr
Jan.	Januar
k.A.	keine Angabe
Kat.	Kategorie/ kategorial
LJ	Lebensjahr
Max.	Maximal/ Maximalwert
Min.	Mindestens/ Mindestwert
MM	Multivariates Modell
mm	Millimeter
Nov.	November
Okt.	Oktober
RF	Risikofaktor
Schw.	Schwangerschaft
Sept.	September
SES	Socio-economic status (sozioökonomischer Status)
SPT	Skin Prick Test (Hautpricktest)
Tau²%	Unerklärte Zwischenzentren-Varianz, in % der Gesamtvarianz
Temp.	Temperatur
USD	US-Dollar
Var.	Variable
WWG	World Weather Guide
Z.	Zentren

1. EINLEITUNG

1.1 Asthma bronchiale

Asthma bronchiale ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, bei der unterschiedliche Auslöser zu einer bronchialen Hyperreagibilität sowie einer Obstruktion der kleinen Atemwege führen. Die Symptome reichen von Giemen und Stridor über ein Engegefühl in der Brust bis hin zu starken Hustenanfällen. Das Kardinalsymptom jedoch ist die oftmals in den frühen Morgenstunden akut auftretende Atemnot. Die Atemwegobstruktion, welche sofort symptomatisch wird, ist zum einen bedingt durch Ödeme der Schleimhaut in den Atemwegen, ausgelöst durch beispielsweise allergische Mechanismen, und einer Hyperkrinie, also einer vermehrten Schleimproduktion (Ukena et al. 2008). Dieses sehr zähe Sekret verstopft die Atemwege. Desweiteren wird die Obstruktion durch eine reaktive Kontraktion der Bronchialmuskulatur und einem irreversiblen Umbau der Atemwege, dem „remodeling“, verstärkt (Ukena et al. 2008). Die Diagnose erfolgt meist durch einen Lungenfacharzt mittels Anamnese, körperlicher Untersuchung sowie einem Lungenfunktionstest; die Therapie richtet sich nach den nationalen Versorgungsleitlinen (Bundesärztekammer et al. 2009).

1.2 Krankheitslast und internationaler Vergleich

Asthma bronchiale stellt sowohl für Kinder und Erwachsene als auch für die Gesellschaft eine sehr große Belastung dar und gilt als die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter (World Health Organization 21.02.2014). Die weltweit einzigartige Studie "The International Study of Asthma and Allergies in Childhood" (ISAAC) wurde 1991 ins Leben gerufen, um unter anderem die globale Prävalenz dieser chronischen Lungenerkrankung sowie die Trends ihrer zeitlichen Entwicklung zu beschreiben. In Phase I der Studie zeigte sich in der Gruppe der 6- bis 7-Jährigen eine mittlere Prävalenz der Asthmasymptome von 12,1% und in der Gruppe der 13- bis 14-Jährigen eine mittlere Prävalenz von 13,3% (Asher et al. 2006). Phase III, welche durchschnittlich 7 Jahre nach Phase I stattfand, verglich neu erhobene Prävalenzwerte mit den Ergebnisse aus Phase I. Obwohl die durchschnittliche Prävalenz von Asthmasymptomen zunahm, gab es doch große

Unterschiede in den jeweiligen Veränderungen (Asher et al. 2006). Insgesamt wiesen mehr Zentren einen Anstieg als einen Rückgang der Asthmaprävalenz auf. Diejenigen Zentren mit in Phase I verhältnismäßig niedriger Asthma-Prävalenz verzeichneten einen stärkeren Anstieg als die Zentren mit einer schon in Phase I hohen Prävalenz. Bereits mehrfach wurde beobachtet, dass die Prävalenz von Asthma bronchiale aktuell in Industrienationen und in der westlichen Welt höher ist als in den meisten Entwicklungsländern, doch scheint die Zahl der Neuerkrankungen vor allem dort weiter zu steigen (Eder et al. 2006) (Masoli et al. 2004). In der Altersgruppe der unter 18-Jährigen scheinen die Anstiege der Prävalenz am stärksten ausgeprägt zu sein (Weiss et al. 1993). Auch anderen Studien zufolge liegt die Prävalenz des kindlichen Asthmas durchschnittlich bei über 10% (Richmond & Subramanian 2009) (Lai et al. 2009). Generell lässt sich sagen, dass Jungen in der Kindheit deutlich häufiger betroffen sind als Mädchen, dass es während der Pubertät zu einem Ausgleich kommt und dass Frauen im Erwachsenenalter höhere Prävalenz-Raten aufweisen (De Marco et al. 2000). Für die Altersklasse "5 - 10 Jahre" wurde von De Marco et al. ein relatives Risiko für Mädchen von 0,56 im Vergleich zu Jungen berechnet (Leynaert et al. 2012). In der Altersklasse 12 bis 18 Jahre beschreibt Richmond et al. bei Mädchen eine Prävalenz von 11,2% und bei Jungen eine Prävalenz von 12,1% (Richmond & Subramanian 2009). Ab einem Alter von 35 Jahren scheint Asthma schließlich 20% häufiger bei Frauen aufzutreten als bei Männern (Leynaert et al. 2012). Insgesamt wird derzeit von etwa 300 Millionen Menschen weltweit gesprochen, die mit dieser Erkrankung und ihren Folgen leben (Masoli et al. 2004). Die Todesfälle durch Asthma bronchiale werden mit etwa 250.000 pro Jahr angegeben (Bateman et al. 2008). Jeder 250. Todesfall weltweit wird dem Asthma bronchiale zugeschrieben (Masoli et al. 2004). Schätzungen zu Folge soll sich die Zahl der Asthma-Erkrankten bis 2025 noch um 100 Millionen erhöhen (Bousquet et al. 2005).

Obwohl die Zahlen bereits große Ausmaße widerspiegeln, scheinen sie noch zu optimistisch zu sein: Laut einer Studie zur Vergabe der Diagnose "Asthma bronchiale" herrscht weltweit eine "Unterdiagnostik" dieser Erkrankung (Von Mutius 2003) (Braman 2006) (Bousquet et al. 2005). Dies könnte in Wahrheit noch höhere Zahlen verschleiern.

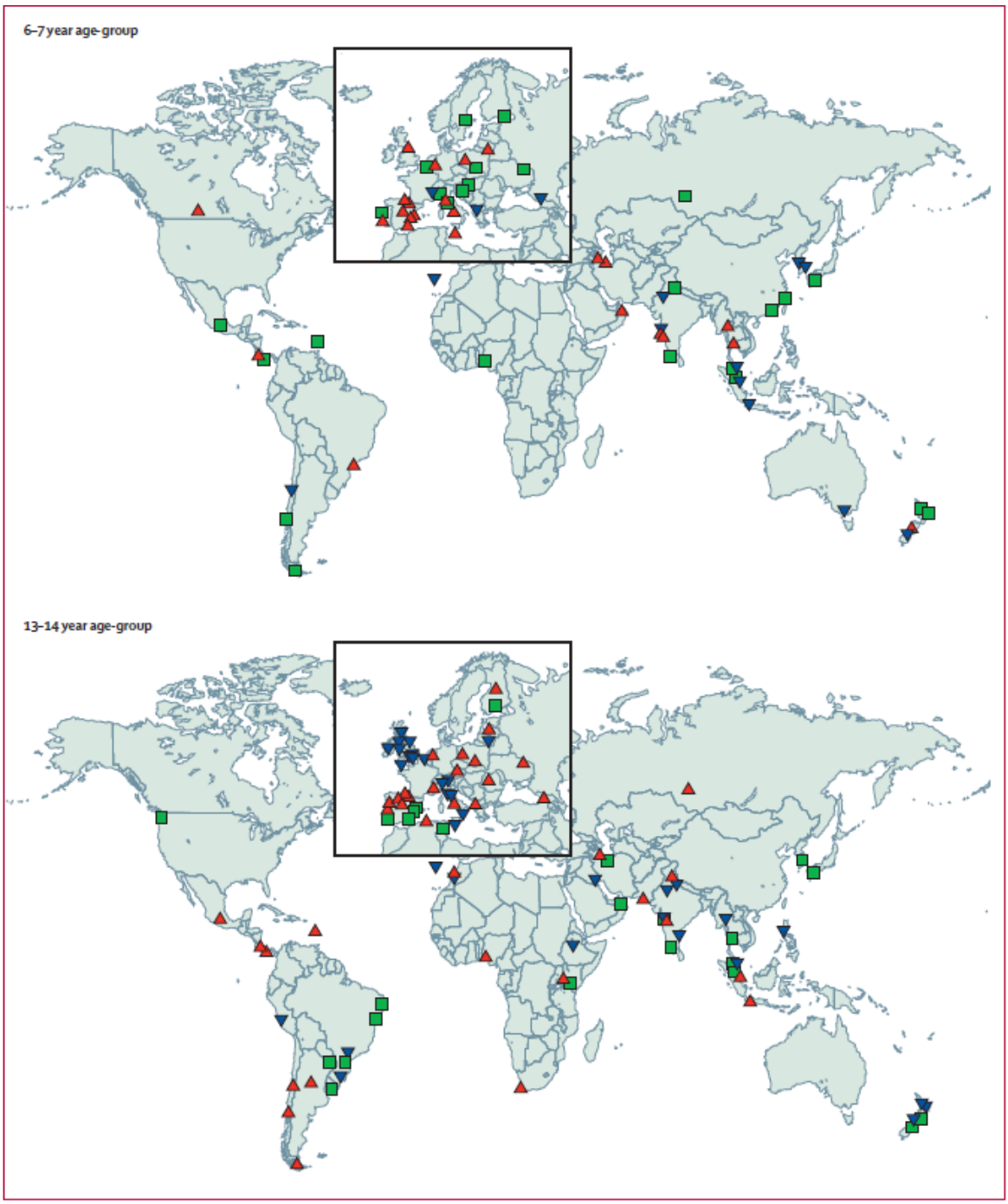


Abb. 1: Weltkarte mit Übersicht über die Richtung der Veränderung der Asthma-Prävalenz

Erklärung: Jedes Dreieck/Quadrat symbolisiert ein Zentrum; Blaues Dreieck=Prävalenz um ≥ 1 Standardfehler reduziert, grünes Quadrat=Veränderung < 1 Standardfehler, rotes Dreieck=Prävalenz um ≥ 1 Standardfehler gestiegen (Asher et al. 2006); "Reprinted from The Lancet with permission from Elsevier"

Die direkten Kosten für Asthma repräsentieren derzeit etwa 1-3% der gesamten medizinischen Ausgaben in einer Vielzahl von Ländern (Bousquet et al. 2005). In den USA wurde 1998 die wirtschaftliche Belastung des Haushalts auf Grund von Asthma auf US$ 12,7 Milliarden geschätzt (Weiss & Sullivan 2001). Die Ausgaben

eines Arbeitgebers für einen asthmaerkrankten Arbeitnehmer werden auf das 2,5-fache im Vergleich zu einem gesunden Arbeitnehmer geschätzt (Birnbaum et al. 2002). Ein Review zu dem Thema fand in allen untersuchten Studien Korrelationen zwischen der chronischen Lungenerkrankung und einer hohe Anzahl an Fehlzeiten in der Schule (Taras & Potts-Datema 2005). Die Schulleistung scheint insbesondere durch akute Exazerbationen, Fehlzeiten auf Grund der Asthmasymptomatik und Stress maßgeblich bedroht zu sein (Celano & Geller 1993). In den USA zeigte sich, dass einem asthmakranken Kind im Schnitt 1,3 Schultage mehr verloren gehen, als einem gesunden Altersgenossen, wobei sich dieses Ergebnis unabhängig von Exazerbationen in den Allergie- oder Erkältungsmonaten versteht (Moonie et al. 2006).

Zusätzlich zu der Unklarheit, warum die Prävalenz von Asthmasymptomen in weiten Teilen der Erde steigt (Abb. 1), kommt die Tatsache, dass sie einer ausgeprägten internationalen Variabilität zu unterliegen scheint. Manche Regionen auf der Welt unterscheiden sich in ihrer Prävalenz sehr stark von anderen, ohne dass auf den ersten Blick eine Erklärung oder eine sinnvolle Struktur gefunden werden kann (Gold & Wright 2005) (Asher et al. 1998) (Beasley et al. 1998). Die ISAAC-Studie, Phase III, beschreibt beispielsweise eine maximale Prävalenz von Asthma-Symptomen bei Kindern von 32,6% in Wellington, Neuseeland, wohingegen die niedrigste Prävalenz bei 0,8% liegt und in Tibet, China, gefunden wurde (Lai et al. 2009). Über die Ursachen dieser enormen Variabilität kann bisher nur spekuliert werden, denn ein erklärendes Muster wurde noch nicht gefunden (Masoli et al. 2004).

1.3 Exposition mit Umweltfaktoren

Die weltweite Variabilität und die rasche, zeitliche Veränderung der Prävalenz des Asthma bronchiales sind Hinweise darauf, dass Umweltfaktoren an der Entwicklung dieser chronischen Lungenerkrankung beteiligt sein müssen (Beasley et al. 1998). Es ist unwahrscheinlich, dass allein genetische Faktoren den raschen Anstieg der Asthmaprävalenz über die letzten Jahrzehnte oder die beobachteten Ungleichverteilungen erklären können (Wright & Subramanian 2007) (Eder et al. 2006) (Beasley et al. 2003). Der Gedanke, dass vor allem Umweltfaktoren Einfluss auf Asthmasymptome haben, ist bereits weit verbreitet und es wird vermutet, dass

die Umweltfaktoren, ähnlich der Asthmaprävalenz, ungleichmäßig über die Zentren und Populationen hinweg verteilt sind (Wright & Subramanian 2007).

Vor allem die im Review von Eder et al. beschriebenen Umweltfaktoren werden mutmaßlich mit einer steigenden Prävalenz von Asthmasymptomen assoziiert:
Die aktive oder passive Exposition mit Zigarettenrauch zeigt eine der konsequentesten Assoziationen mit Asthmasymptomen (Eder et al. 2006) (Mitchell & Stewart 2001). Aber auch Allergene, welche das Risiko einer Immunglobulin E (IgE) -Antikörper-Bildung erhöhen und damit eine mögliche Sensibilisierung nach sich ziehen, werden stets diskutiert. Vor allem die Exposition mit Tier-Allergenen, wie beispielsweise Katzenhaaren, scheint eine große Bedeutung zu haben (Eder et al. 2006). Einige Studien behaupten jedoch, herausgefunden zu haben, dass die Exposition mit Haustieren in den ersten Lebensjahren das Risiko, an Asthma zu erkranken, senkt (Remes et al. 2001). Vor allem der Kontakt zu Bauernhoftieren gilt als protektiv (Genuneit 2012). Im Allgemeinen herrscht gleichwohl Uneinigkeit über die Richtung der Assoziationen.

Weiter wird auch der möglicherweise vorhandene Zusammenhang zwischen der ansteigenden Asthma-Prävalenz und der ansteigenden Prävalenz an Übergewicht unter Kindern diskutiert (Matricardi et al. 2007). Es wird vermutet, dass ein Anstieg des Körpergewichts einer Entwicklung von Asthma vorausgehen kann und dass körperliche Inaktivität sowohl Übergewicht als auch Asthmasymptome begünstigen kann (Matricardi et al. 2007). Auch der Konsum unterschiedlicher Lebensmittel wurde untersucht. Zwar ist eine detailgetreue Erhebung der Ernährungsweise mühsam und die einzelnen Lebensmittel zeigen hohe Korrelationen, weswegen es schwierig ist, unabhängige Effekte zu analysieren, jedoch scheinen einige Lebensmittel eindeutig eine Assoziation mit Asthma zu haben (Eder et al. 2006). Das Stillen des Kindes wird ebenfalls schon länger im Zusammenhang mit Asthma diskutiert. Durchgeführte Untersuchungen zeigen meist einen protektiven Zusammenhang, jedoch wurden zum Teil auch positive Assoziationen zwischen Stillen und Asthma gefunden (Friedman & Zeiger 2005). Dies könnte zum einen an einer Sensibilisierung durch erhöhte IgE-Level in der Muttermilch liegen, zum anderen ist es möglich, dass dies eine Folge der vermehrten Empfehlungen an Mütter mit Allergieneigung ist, ihre Kinder zu stillen (Friedman & Zeiger 2005).

Als weiterer Risikofaktor, der regelmäßig in einen Zusammenhang mit Asthma gebracht wird, wird die Exposition mit Infektionen genannt (Von Mutius et al. 1999). Auch die weit verbreitete Hygiene-Hypothese hat in den letzten Jahrzehnten viel Aufmerksamkeit erlangt. Es gibt einige Anzeichen, dass die Anzahl vor allem älterer Geschwister, welche mutmaßlich Infektionen nach Hause mitbringen, protektive Auswirkungen haben könnte, wobei dieser Trend auf Wohlstandsregionen (affluente Regionen/ Länder) beschränkt zu sein scheint (Strachan et al. 2015). Hingegen scheint die Schwere der Symptomatik weltweit mit der Anzahl der Geschwister zu steigen (Strachan et al. 2015). Auch die Unterschiede in der Exposition mit mikrobiellen Substanzen, welche vor allem in Entwicklungsländern auch auf Unterschiede zwischen Leben auf dem Land oder in der Stadt zurückzuführen sind, werden vielfach diskutiert (Eder et al. 2006). In diesem Kontext sollte auch die Assoziation zwischen Asthma und einer Infektion mit dem *Mycobacterium tuberculosis* genannt werden, welche kontrovers diskutiert wird (Flohr et al. 2012), ähnlich wie der Zusammenhang mit verschiedenen Impfungen (Beasley et al. 2003).

Neben den genannten Umweltfaktoren sollte auch erwähnt werden, dass der Wohlstand eines Landes mit der Asthma-Prävalenz in Zusammenhang steht (Björkstén et al. 1998) und soziale sowie wirtschaftliche Ungleichheiten ebenfalls Auswirkungen auf eine Entwicklung der Krankheit haben können (Beasley et al. 2003) (Gupta et al. 2009). Auch die Migration spielt eine Rolle. Immigranten aus Ländern mit niedriger Asthma-Prävalenz scheinen sich über wenige Jahrzehnte hinweg an die Asthma-Prävalenz der Wahlheimat anzupassen und teilweise Symptome zu entwickeln (Leung 1996). Als weiterer Umweltfaktor sollte auch das Klima nicht außer Acht gelassen werden, denn vor allem die relative Feuchtigkeit, die Temperaturunterschiede über das Jahr sowie die geometrische Höhe des Studienzentrums scheinen mit den Asthmasymptomen assoziiert zu sein (Weiland, Hüsing, et al. 2004) (Arnedo-Pena et al. 2013). Bei Recherche aktueller Literatur fällt grundsätzlich eine deutliche Heterogenität der Ergebnisse auf, was die Komplexität der protektiven und schädlichen Einflüsse widerspiegelt.

Die bereits erwähnte Studie ISAAC wurde einst vor allem konzipiert, um die Prävalenz und Schwere von Asthmasymptomen bei Kindern aus den verschiedenen Zentren zu beschreiben und sie untereinander zu vergleichen.

Außerdem sollten Assoziationen zwischen der Asthma-Prävalenz und einigen individuellen Umweltfaktoren untersucht werden. Das Ziel von Phase II der ISAAC-Studie, welche über den ausführlichsten Risikofaktor-Fragebogen aller Phasen verfügt, war es, in einer kleineren Auswahl an Studienzentren objektive Marker für Asthma zu beschreiben und die Prävalenz der Marker mit der Asthma-Prävalenz eines jeden Individuums zu vergleichen. Einer dieser Marker ist der "Skin Prick Test" (SPT), welcher zusammen mit den IgE-Leveln im Blut die Atopie erfasst (Weiland, Björkstén, et al. 2004). Bereits veröffentlichte Ergebnisse lassen jedoch vermuten, dass die Bedeutung der Atopie als Ursache des Asthmas bisher überschätzt wurde. Vielmehr scheinen einige Risikofaktoren über Atopie, andere über die nicht vorhandene Atopie zu wirken, was bedeutet, dass sich die jeweiligen Risikoprofile unterscheiden (García-Marcos et al. 2005).

1.4 Die Rolle kontextueller Risikofaktoren

Prinzipiell lassen sich alle Risikofaktoren in Faktoren von kontextuellem und Faktoren von individuellem Charakter unterscheiden. "Kontextuell" bedeutet, dass die Risikofaktoren für mehrere Individuen auf dieselbe Art und Weise gelten und aus der Umgebung kommen, beziehungsweise durch das weitläufige Umfeld der betroffenen Person bedingt sind. Sie schenken vor allem dem sozialen und geographischen Kontext eines Individuums Beachtung. "Individuell" beschreibt hingegen die spezifisch individuelle Exposition mit einem Risikofaktor, beispielsweise der persönliche Bildungsgrad eines Individuums. Der individuelle, bzw. kontextuelle Charakter bezieht sich auf die Ebene, auf der Effekte durch den Risikofaktor stattfinden. Kontextuell bedeutet in dem Zusammenhang, dass Effekte durch Risikofaktoren auf höheren Ebenen untersucht werden: dem Level der Familie, der Nachbarschaft oder wie in dieser Arbeit auf der Ebene der Studienzentren. Umweltfaktoren, wie sie in 1.3 genannt werden, lassen sich sowohl auf individueller als auch auf kontextueller Ebene betrachten.

Ökologische Sichtweisen lassen vermuten, dass Gesundheitsrisiken in Form von Umweltfaktoren auf individuellem Level auch Determinanten aufweisen, welche auf verschiedenen Ebenen Effekte haben und welche zumindest teilweise durch den sozialen Kontext beeinflusst werden (Wright & Subramanian 2007). Auch scheint es, als sei das Asthma bronchiale, dank seiner Verteilung und der Natur

seiner Einflüsse, ein exzellentes Beispiel, um die Rolle von kontextuellen Risikofaktoren auf Bevölkerungslevel zu verstehen (Wright & Subramanian 2007). In den letzten zehn Jahren wurden mehr und mehr Zusammenhänge zwischen Effekten auf Bevölkerungslevel und der individuellen Gesundheit bekannt (Subramanian 2004).

Kontextuelle Risikofaktoren spiegeln Häufigkeiten in der Bevölkerung wider. Die direkte Rückführung auf Assoziationen auf individuellem Level, also auf einen Zusammenhang zwischen individueller Exposition und individuellem Risiko, ist bei Betrachtung kontextueller Risikofaktoren jedoch nicht möglich. Es gibt nichtsdestotrotz eindeutige Anzeichen dafür, dass kontextuelle Risikofaktoren unabhängig von individuellen Faktoren wirken können oder gar das Ausmaß der Assoziationen auf individuellem Level beeinflussen. Beispielsweise ist ein Leben in einer Umgebung mit durchschnittlich geringem Bildungsniveau und in niedrigerer Gesellschaftsschicht klar mit der Erkrankung Asthma assoziiert, unabhängig von dem eigenen Bildungsgrad oder der eigenen Gesellschaftsschicht des Individuums (Basagaña et al. 2004). Auch die Exposition mit Katzenallergenen folgt diesem Muster. Es zeigte sich bei Messungen von Allergenen, dass die Prävalenz von Katzen in einer Gemeinde entscheidend dafür ist, wie hoch die Allergen-Level in einzelnen Häusern sind. Keine Katze zu besitzen schützt demzufolge nicht vor erhöhten Allergen-Leveln im Eigenheim - sofern es sich um eine "katzenreiche" Gegend handelt (Heinrich et al. 2006). Die Exposition mit Hunde- und Katzenallergenen in einer Gemeinde oder einem Zentrum ist demnach stark durch die Anzahl an Hunde- und Katzenbesitzern in dieser Gegend beeinflusst, was auch durch den Kontakt von Kindern zu unterschiedlichen Wohnumgebungen, zum Beispiel durch den Besuch von Freunden, mit erklärt werden kann (Heinrich et al. 2006).

Die Analyse kontextueller Risikofaktoren ermöglicht es, einen Eindruck über mögliche Assoziationen zu gewinnen und ist in den meisten Fällen unkomplizierter als die Messung individueller Expositionen mit Umweltfaktoren. Damit kontextuelle Risikofaktoren die internationale Variabilität von Asthmasymptome gut erklären können, müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein: Zum einen müssen sie generell einen Einfluss auf die Entwicklung von Asthmasymptomen haben, zum anderen sollten auch sie eine möglichst große Spannbreite zwischen den

einzelnen Zentren, also eine große Differenz zwischen maximaler und minimaler Ausprägung, aufweisen (Pearce 1999).

In mancher Hinsicht ähnelt das internationale Muster der Epidemiologie der Asthma-Symptome dem der Krebs-Epidemiologie in den 50er/60er-Jahren: Auch damals zeigten sich beachtliche internationale Prävalenz-Unterschiede. (Doll et al. 1966) (Beasley et al. 1998). Diese wurden zum Ursprung neuer Hypothesen und darauffolgende Studien bestätigten einige, zuvor unbekannte Risikofaktoren für Krebs, die ohne systematische Vergleiche der internationalen Prävalenz-Unterschiede und ohne Untersuchung auf Bevölkerungslevel mutmaßlich unbekannt geblieben wären (Beasley et al. 1998) (Pearce 1999) (Neutra 1990). Zu dieser Zeit entwickelte sich daher der Ansatz, diese Risikofaktoren eher zwischen als nur innerhalb der unterschiedlichen Populationen zu vergleichen, da die jeweiligen Einflüsse völlig unterschiedlicher Natur sein können (Rose 2001).

1.5 Multilevel-Analyse

Das Konzept der Multilevel-Analyse ist ein Ansatz, der seit einigen Jahren Eingang in die Statistik findet und dessen Potential, welches vor allem durch die individuelle Information der Zielgröße charakterisiert ist, mehr und mehr erkannt wird. Bisher wurde die Multilevel-Analyse hauptsächlich zur Berechnung der Risikoreduktion durch individuelle Risikofaktoren genutzt, unter Berücksichtigung der Korrelation der Individuen in den untersuchten Einheiten, z.B. Krankenhäusern oder Nachbarschaften. Bei Anwendung dieser Art von Analyse lassen sich jedoch auch die Ausprägungen unterschiedlicher Maßzahlen auf verschiedenen Leveln vergleichen und ihre jeweiligen Anteile unterscheiden. Somit kann bezüglich der untersuchte Varianz zwischen einer Varianz zwischen den Zentren und einer Varianz zwischen Individuen unterschieden werden.

Die Untersuchung von Prävalenz-Unterschieden zwischen verschiedenen Zentren beschränkte sich bisher auf zwei verschiedene Möglichkeiten. Eine Variante bestand aus Zwei-Zentren-Vergleichen. Eine Untersuchung zwischen Hong Kong und dem Festland Chinas, welche den protektiven Effekt des Festlands auf die Entwicklung eines Asthma bronchiales erklären und die Prävalenz-Unterschiede aufarbeiten sollte, arbeitete nach diesem Prinzip (Wong et al. 2004). Ein ähnlicher

Vergleich fand auch zwischen der Stadt Jimma im südwestlichen Äthiopien und dem ländlichen Afrika statt (Yemaneberhan et al. 1997). Die Zwei-Zentren-Vergleiche konnten allerdings nur bedingt wertvolle Informationen zu den Determinanten der Prävalenz-Unterschiede liefern. Alternativ blieben die ökologischen Analysen, welche die durchschnittliche Prävalenz einer Zielgröße in einem Zentrum mit der Zentrumsprävalenz von Risikofaktoren vergleichen. Ökologische Analysen werden vor allem zur Hypothesen-Generierung genutzt, denn sie geben einen sinnvollen Überblick über Umweltfaktoren - vor allem jene, die innerhalb einer Population wenig variieren, zwischen den Populationen jedoch umso mehr. Ökologische Analysen reichen aber nicht aus, die existenten internationalen Prävalenz-Unterschiede zu erklären, denn sie schaffen es im Gegensatz zu den Multilevel-Analysen nicht, individuelle und kontextuelle Einflüsse voneinander zu unterscheiden: Die große Gefahr bei dieser Art von Analyse ist der ökologische Trugschluss. Dieser beinhaltet das fälschlicherweise Übertragen von Zusammenhängen aus der Makro-Ebene auf die Mikroebene, wodurch es dazu kommen kann, dass auf aggregierten Leveln gefundene Assoziationen auf individuellem Level nicht mehr vorhanden sind (Greenland & Morgenstern 1989).

Um diese Gefahr zu umgehen und die Effekte der einzelnen Level klar zu trennen, wurde bei dieser Arbeit die Methode der Multilevel-Analyse angewandt: Im Gegensatz zu den ökologischen Analysen besitzt die Zielgröße bei den Multilevel-Analysen immer eine individuelle Information, die Risikofaktoren wiederum können von individuellem und/oder kontextuellem Charakter sein. Anders als die ökologischen Analysen beinhalten die Multilevel-Analysen auch keine einfache Korrelation zwischen Prävalenzen, sondern arbeiten stattdessen mittels Regression der Zielgröße auf individuellem Level mit den jeweiligen Risikofaktoren. Für die Schlussfolgerung aus den Ergebnissen der Multilevel-Analyse ist es wichtig, zu bedenken, dass die verschiedenen Ebenen auch für die präventiven Maßnahmen gelten. Zum einen geht es um die individuelle Prävention, also eine persönliche Entscheidung, die ein Individuum als Konsequenz aus den Ergebnissen für sich trifft. Beispiele hierfür wären unter anderem die persönliche Meidung von Allergenen, beispielsweise in Form von Verzicht auf Haustiere oder die Gabe spezieller Anfangsmilch für Säuglinge mit hohem Dermatitis-Risiko (Nieto et al. 2014). Zum anderen gibt es die

Verhältnisprävention, welche aus Maßnahmen für ein gesamtes Zentrum besteht, wie beispielsweise Reglementierungen oder Auflagen durch die Stadt oder Gemeinde.

Der epidemiologische Ansatz, Probleme zunächst auf Populationsbasis und damit auf Makrolevel zu betrachten, scheint immer wichtiger zu werden (Pearce 1999). Der Gedanke, dass Krankheitsdeterminanten am besten und ausschließlich auf individueller Ebene und nur bei Nichtverfügbarkeit dieser auf Zentrumsebene gemessen werden, scheint veraltet (Diez-Roux 2000). Die Ätiologie von "Zivilisationskrankheiten" wird mehr und mehr als ein komplexes Zusammenspiel von Einflüssen unterschiedlicher Level gesehen (Wright & Subramanian 2007). Epidemiologie auf Bevölkerungslevel hat sich bei der Aufdeckung von Risikofaktoren bewährt, während Mikrolevel-Studien mehr dazu geeignet sind, im Anschluss an die Analyse auf Bevölkerungslevel, ätiologische Mechanismen zwischen gefundenen Risikofaktoren und der Zielgröße aufzudecken (Pearce 1999).

Der European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), neben ISAAC eine der größten Multicenter-Prävalenz-Studien, war die erste Studie zu respiratorischen Erkrankungen, welche einen Multilevel-Ansatz verwendet hat, um den Einfluss kontextueller Risikofaktoren auf Krankheitssymptome zu untersuchen. Es ging darum, die Effekte von individuellem und kontextuellem "socio-economic status" (SES) auf Asthma bei Erwachsenen in einem internationalem Setting zu untersuchen (Basagaña et al. 2004). Diese Arbeit nun scheint die erste Analyse zu sein, welche den Ansatz der Multilevel-Analyse zur Erklärung der internationalen Variabilität des kindlichen Asthmas verwendet.

1.6 Fragestellung

Um in Zukunft präventiv besser gegen die chronische Erkrankung Asthma bronchiale vorgehen zu können und eine steigende Prävalenz zu unterbinden, müssen wir die Krankheit sowie die sie begünstigenden Umweltfaktoren besser verstehen lernen. Hierbei spielen die internationalen Unterschiede der Asthma-Prävalenz eine wichtige Rolle.

Bisherige Arbeiten haben kaum Versuche unternommen, die internationale Variabilität der Symptome mittels Umweltfaktoren zu erklären. Sie konzentrierten sich eher auf den Einfluss bestimmter individueller Risikofaktoren, ohne zu evaluieren, wie die internationale Variabilität durch diese beeinflusst wird. Auch wurden bisher in internationalen Studien kaum Risikofaktoren auf kontextueller Ebene untersucht. Diese Arbeit macht nun mit der Analyse der kontextuellen Umweltfaktoren im Multilevel-Modell den ersten Schritt in Richtung einer ganzheitlichen Betrachtung der Effekte auf ihren verschiedenen Leveln. Der Einfluss der individuellen Risikofaktoren auf die internationale Variabilität wird ebenfalls im Institut untersucht, ist jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit, da die statistische Methodik den Rahmen der Arbeit sprengen würde.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, mittels Risikofaktoren auf Bevölkerungsebene die Prävalenz-Unterschiede der Asthmasymptome zwischen den Studienzentren zu erklären sowie die Durchführbarkeit und Realisierbarkeit des beschriebenen Ansatzes zu evaluieren. Die Risikofaktoren stammen aus Phase II der ISAAC-Studie, da diese Phase über den größten Risikofaktor-Fragebogen, eine große Spannbreite der Prävalenz sowie über den objektiven Marker SPT verfügt, der mögliche Effekte durch Atopie berücksichtigen kann.

2.1 Studienpopulation

Die Auswahl der Studienzentren erfolgte auf Grund der Ergebnisse von ISAAC Phase I: ISAAC Phase II konzentrierte sich auf Zentren, welche annähernd die komplette Bandbreite der Asthma-Prävalenz aus Phase I widerspiegeln konnten und damit eine große internationale Variation darstellen (Abb. 2). An Phase II nahmen 30 Zentren in 22 verschiedenen Ländern teil: Spanien (Cartagena, Almeria, Madrid, Valencia), Estland (Tallinn), Albanien (Tirana), Frankreich (Créteil), Deutschland (Dresden, München), Griechenland (Athen, Thessaloniki), Italien (Rom), Island (Reykjavik), Niederlande (Utrecht), Norwegen (Tromsö), Schweden (Linköping, Östersund), Türkei (Ankara), England (West Sussex), Neuseeland (Hawke's Bay), Hongkong, China (Peking, Guanghzou), Ghana (Kintampo), Indien (Bombay), Brasilien (Porto Alegre), Ecuador (Pichincha), Georgien (Tbilisi), ein palästinensisches Autonomiegebiet im Westjordanland (Ramallah) und Lettland (Riga).

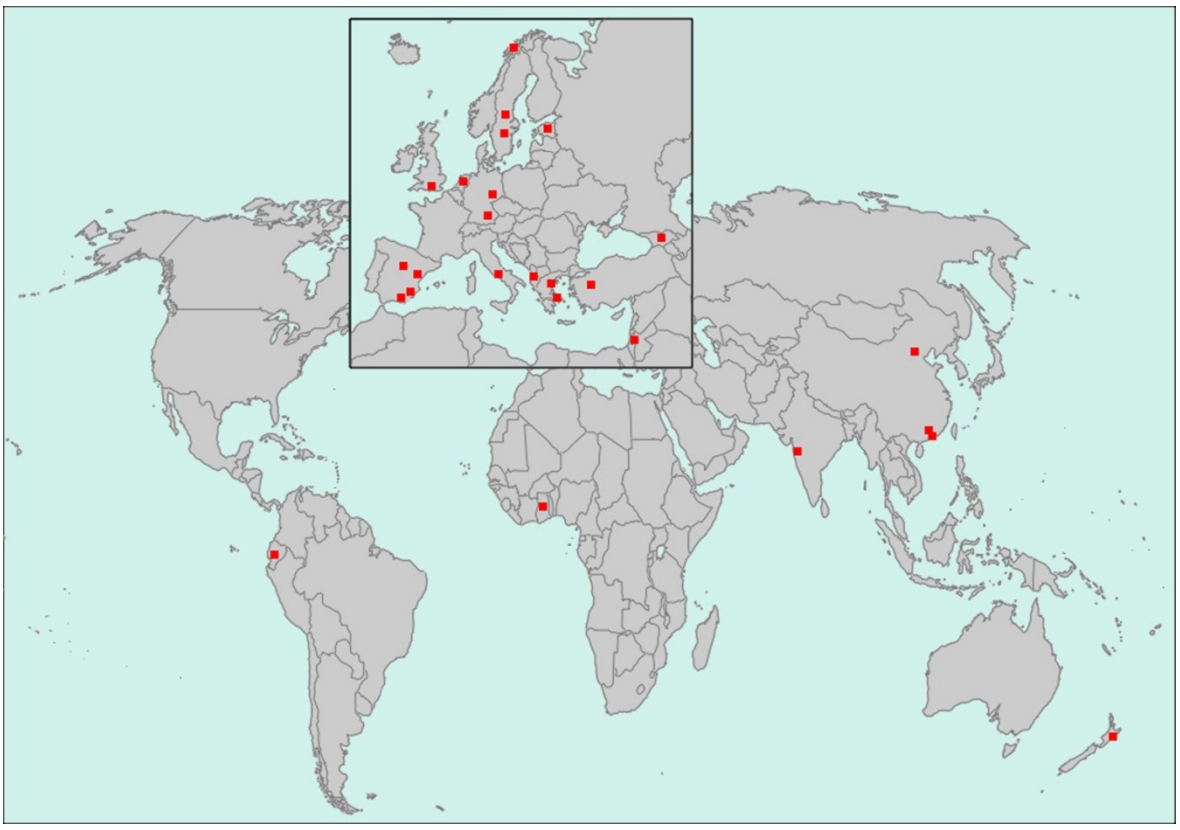


Abb. 2: Weltkarte mit als rotem Punkt markierten Studienzentren aus ISAAC Phase II
(Weiland et al. 2004); "Reproduced with permission of the ERS ©"

Die Zentren "Tallinn" sowie "Ramallah" mussten aus dieser Arbeit ausgeschlossen werden. Sie hatten in ihrer Datenerhebung die Risikofaktoren nur für eine Untergruppe der Gesamtpopulation erhoben, wandten also stratifizierte Substichproben an. Eine zur Berechnung erforderliche Gewichtung ließ sich mit dem hier angewandten Programm bzw. Rechenbefehl nicht vereinen und hätte auf Grund der Komplexität den Rahmen dieser Arbeit gesprengt, weswegen darauf verzichtet werden musste. Zum Teil erfolgte die Anwendung stratifizierter Substichproben auch in den beiden schwedischen Zentren. Im Zentrum "Tromsö" wurden Teile des Fragebogens nur an die asthmatischen Kinder versandt. Die betroffenen Fragen mussten auch in diesen Zentren ausgeschlossen werden, was sich in einer niedrigeren Zahl an Zentren und Beobachtungen der jeweiligen Risikofaktoren bemerkbar macht. Jedes Zentrum musste anfänglich eine Auswahl von mindestens 1000 Kindern aufweisen. Die Kinder waren zum Erhebungszeitpunkt 8 - 12 Jahre alt (Weinmayr et al. 2007), die Fragebögen wurden von den Eltern beantwortet. Für die Studie liegen positive Ethikvoten vor, siehe im Methoden-Paper unter "organisational structure" (Weiland et al. 2004).

2.2 Instrumente der Datenerhebung

2.2.1 Fragebögen und ISAAC-Module

Der Fragebogen der ISAAC-Studie Phase II umfasst unter anderem ein Kontakt-Modul, welches den SPT für die Testung einer atopische Veranlagung umfasst, sowie den Risikofaktor-Fragebogen. Dieser deckt folgende Themen ab: Informationen zum Kind (Geburt, Geschwister, etc.), Krankheiten und Impfungen, Eigenschaften des Zuhauses, sportliche Aktivität und Ernährung. Aus dem Risikofaktoren-Fragebogen wurden für diese Arbeit diejenigen Risikofaktoren ausgewählt, die einen kontextuellen Aspekt besitzen könnten. Der Risikofaktorenfragebogen ist im Anhang zu finden.

2.2.2 Harmonisierung der Risikofaktor-Variablen

Im Gegensatz zum Zielgrößen-Fragebogen ist der Risikofaktor-Fragebogen weniger standardisiert, da einige Länder bereits mit der Datenerhebung begonnen hatten, bevor die standardisierte Version vollendet war.

Die verschiedenen Fragebögen in ihrer Übersetzung in die entsprechenden Sprachen wurden auf sogenannte "qualification codes", das heißt auf den Grad der Übereinstimmung mit dem Originalfragebogen überprüft. Die Kodierung reichte von "1" für "identische Übersetzung" bis "5" für "nicht verwertbar". Jedes Zentrum war dazu angehalten, zu ihren erhobenen Datensätzen einen Fragebogen in Landessprache an das Koordinationszentrum Ulm zu übermitteln. Außerdem sollte eine Selbsteinschätzung über den erwähnten Grad der Übereinstimmung mit dem Originalfragebogen beigefügt werden, sowie eine Rückübersetzung ins Englische bei abweichenden Fragen. Die Selbsteinschätzung wurde bei Beginn dieser Arbeit nochmals überprüft und gegebenenfalls angepasst. Dabei musste unterschieden werden in stark abweichende Fragestellungen und Abweichungen, die akzeptiert werden konnten, da trotz anderem Wortlaut derselbe Inhalt abgefragt wurde.

Ein Beispiel für eine stark abweichende Frage trat bei Begutachtung der Äquivalenz des türkischen Fragebogens zu Tage: Dort wurde anstatt nach dem Kontakt zu "anderen Tieren" nach dem Kontakt zu "Kakerlaken" gefragt. Diese Information musste ausgeschlossen werden, da ansonsten Daten und Ergebnisse verfälscht würden. Zudem traten Fälle auf, bei denen zwei verschiedenen Informationen im jeweiligen Fragebogen durch nur eine Frage repräsentiert wurden. Beispielsweise wurde im deutschen Fragebogen nicht getrennt nach "Schimmel/Pilzen" sowie "feuchten Flecken" gefragt, sondern in einer gemeinsamen Frage nach "Schimmel oder feuchten Flecken". Der Umgang mit einer solchen Information musste diskutiert werden. In diesem Fall wäre eine Einführung einer neuen Variablen für alle Zentren, welche die Informationen aus den beiden einzelnen Punkten gemeinsam abfragt, die einzige Alternative zu einem Ausschluss der deutschen Zentren aus dieser Frage. Vorteil einer neu eingeführten Variable wäre hier, dass die deutschen Zentren und die enthaltenen Beobachtungen nicht verloren gingen. Der Nachteil wäre der Verlust spezifischer Information, denn bei einer gemeinsamen Variable kann später nicht mehr rückvollzogen werden, welcher Teil genau für welchen Teil des Ergebnisses verantwortlich ist. Der Umgang mit dieser Problematik machte vor allem zu Beginn dieser Arbeit einen großen Anteil des Arbeitsaufwands aus und stellt eine typische Problematik dar.

2.3 Zielgröße und Exposition

2.3.1 Die Zielgröße

Die Frage "Hat ihr Kind jemals ein keuchendes oder pfeifendes Geräusch in der Brust?" (Ja/Nein) führte bei Bejahung zu der nächsten Frage "Hat ihr Kind in den letzten 12 Monaten ein keuchendes oder pfeifendes Geräusch in der Brust gehabt?". Bei einer positiven Antwort auf diese Frage wurde das Kind in die Gruppe "Kind mit Asthmasymptomen" eingeschlossen. Dementsprechend ist die Zielgröße in dieser Arbeit mit "Asthmasymptomen" definiert und nicht mit der ärztlich gestellten Diagnose "Asthma". In der Originalversion lauteten die Fragen, welche zum Einschluss in die "Asthmasymptome positiv"-Gruppe führten: "Has your child ever had wheezing or whistling in the chest at any time in the past?" sowie "Has your child had wheezing or whistling in the chest in the last 12 months?".

Da eine korrekte Übersetzung der Fragen aus der Originalversion für eine valide Datenbearbeitung unabdingbar sind, wurde eine spezielle Übersetzungsrichtlinie entwickelt, welche auch im Internet unter der Web-Adresse (http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phaseone/translationguidelines.html) ausführlich nachzulesen ist. Die Übersetzungsguideline beinhaltet verschiedene Schritte: Zunächst wurden die Fragebögen von einer oder mehreren bilingualen Personen übersetzt, welche mit der Region, in der der Fragebogen genutzt werden sollte, vertraut sind. Um vor allem für schwierige Begriffe, wie beispielsweise "Wheezing" und "Whistling" eine korrekte Übersetzung zu finden, wurden ortsansässige Ärzte zur angemessenen Terminologie befragt. Auch Kinder mit bekannter Asthma-Diagnose und deren Eltern wurden befragt, wie sie das Atmen während eines Anfalls beschreiben würden. Testweise wurden auch Videos, welche eine typische Asthmasymptomatik zeigten, vorgeführt, um eine Übereinstimmung der Höhe der Prävalenz mit der Frage nach Asthmasymptomen zu vergleichen. Beide Methoden korrelierten hoch, weswegen die Qualität der Frage als gut eingestuft wurde. Daraufhin entschied sich eine Expertengruppe für die angemessenste Übersetzung. Die übersetzten Fragebögen ließen auch eine Abänderung in gegebenenfalls vorhandene lokale, durch einen Dialekt bedingte Wortunterschiede zu. Anschließend wurden die Fragebögen durch einen

unabhängigen Übersetzer zurück in die englische Sprache übersetzt und gegebenfalls abgeändert. Daraufhin wurden sie in Populationen, welche den Studienpopulationen ähnelten, getestet und bei Bedarf erneut abgeändert. Die beschriebenen Schritte sollten beliebig oft wiederholt werden. In Ländern, in denen die Rate der Analphabetisierung zum Zeitpunkt der Datenerhebung hoch war, wurden geschulte Interviewer zur Fragestellung herangezogen. Dies war der Fall in den Ländern Ghana, Brasilien und Indien.

Das Einzigartige an der Erhebung der Zielgröße in ISAAC ist, dass in allen Zentren durch erwähnte Übersetzungsmaßnahmen exakt dieselbe Fragestellung genutzt wurde. Diese einheitliche, hoch standardisierte Befragung der Zielgröße sichert die internationale Vergleichbarkeit und ermöglicht eine Multicenteranalyse wie diese.

2.3.2 Die ISAAC-Risikofaktoren

Tab. 1: Risikofaktoren aus ISAAC Phase II

Abkürzungen : ISAAC = International Study of Asthma and Allergies in Childhood; LJ. = Lebensjahr

Informationen zum Kind	
Wurde das Kind jemals gestillt?	Ja, nein
Falls ja, wie lange?	3 Kategorien: < 6 Monate, 6-12 Monate, >1 Jahr
Falls ja, wie lange ohne ergänzende Nahrungsmittel?	4 Kategorien: <2 Monate, 2-4 Monate, 5-6 Monate, >6 Monate
Hat das Kind ältere Geschwister?	Ja, nein
Wenn ja, wie viele ältere Brüder?	Anzahl
Wenn ja, wie viele ältere Schwestern?	Anzahl
Hat das Kind jüngere Geschwister?	Ja, nein
Wenn ja, wie viele jüngere Brüder?	Anzahl
Wenn ja, wie viele jüngere Schwestern?	Anzahl
Besuch einer Kindertagesstätte? (<3 Jahre)	Ja, nein
Besuch eines Kindergartens? (>3 Jahre)	Ja, nein
Krankheiten und Impfungen	
Impfung gegen Pertussis erfolgt? (allein oder in Kombination mit Diphterie und/oder Tetanus)	Ja, nein
Impfung gegen Masern erfolgt? (allein oder in Kombination mit Mumps und/oder Röteln)	Ja, nein
Impfung gegen Tuberkulose erfolgt?	Ja, nein
Masern in der Anamnese des Kindes?	Ja, nein

Keuchhusten in der Anamnese des Kindes?	Ja, nein
Tuberkulose in der Anamnese des Kindes?	Ja, nein
Wurminfektion in der Anamnese des Kindes?	Ja, nein
Eigenschaften des Zuhauses	
Hat das Kind das Zimmer, in welchem es schläft, mit einer anderen Person geteilt?	Jeweils derzeit und während des 1.LJ: ja/nein
Lebt eines der folgenden Tiere im selben Haus mit dem Kind, bzw. besitzt das Kind eines der folgenden Tiere als Haustier?	Jeweils derzeit und während des 1.LJ: Hund: ja, nein Katze: ja, nein Andere Klein- oder Felltiere: ja, nein Vogel: ja, nein
Hatte das Kind mindestens einmal wöchentlich Kontakt zu einem der folgenden Tiere?	Jeweils derzeit und während des 1.LJ: Hund: ja, nein Katze: ja, nein Bauernhoftiere: ja, nein
Rauchen der Mutter?	Jeweils derzeit, während des 1.LJ, während der Schwangerschaft: ja/nein
Anwesenheit rauchender Personen im Haushalt, in dem das Kind lebt?	Ja, nein Falls ja: Anzahl der gerauchten Zigaretten, 3 Kategorien (<10, 10-20, >20)
Verwendeter Brennstoff zum Kochen	Jeweils derzeit und während des 1.LJ: Elektrizität: ja, nein Gas: ja, nein Kohle oder Holz: ja, nein
Art der Heizung	Jeweils derzeit oder während des 1.LJ: - eine Brennstätte im Haus - mehr als eine Brennstätte im Haus - eine Brennstätte außerhalb des Hauses - keine Heizung
Verwendeter Brennstoff zum Heizen	Jeweils derzeit und während des 1.LJ: Gas: ja, nein Öl: ja, nein Elektrizität: ja, nein Kohle oder Koks (aus dem Englischen "Coke" = Brennstoff; in Kokereien aus Kohle verarbeitet): ja, nein Holz: ja, nein
Klimaanlage im Haus	Derzeit und während des 1.LJ: ja, nein
Feuchte Flecken an den Wänden oder Decken	Derzeit und während des 1.LJ: ja, nein
Sichtbarer Schimmel oder Pilze an den Wänden oder Decken	Derzeit und während des 1.LJ: ja, nein
Bodenbelag im Kinderzimmer	Jeweils derzeit und während des 1.LJ: Teppichboden: ja, nein Einzelteppiche: ja, nein Kein Teppichboden: ja, nein

Art der Fenster	Jeweils derzeit und während des 1.LJ: Einzelverglasung: ja, nein Sekundärfenster: ja, nein Doppelverglasung: ja, nein Keine Fenster: ja, nein
Art des verwendeten Kissens	Jeweils derzeit und während des 1.LJ: Schaumstoffkissen: ja, nein Kunstfaser-Kissen: ja, nein Daunenkissen: ja, nein Kein Kissengebrauch: ja, nein
Art der verwendeten Bettdecke	Jeweils derzeit und während des 1.LJ: Synthetische Bettdecke: ja, nein Daunenbettdecke: ja, nein Wollbettdecke: ja, nein
Art der Umgebung	Jeweils derzeit und während des 1.LJ; Als Variable mit 4 Kategorien: Ländlich: ja, nein Suburban mit vielen Parks oder Gärten: ja, nein Suburban mit wenigen Parks oder Gärten: ja, nein Städtisch: ja, nein; Als Variable mit 3 Kategorien: Ländlich: ja/nein Suburban: ja/nein Städtisch: ja/nein
Körperliche Aktivität	
Häufigkeit der sportlichen Aktivität des Kindes, außerhalb des Schulsports (in einer Intensität, dass es ins Schwitzen gerät oder außer Atem ist)	6 Kategorien: Täglich, 4-6x/Woche, 2-3x/Woche, einmal wöchentlich, einmal monatlich, weniger als 1x/Monat
Ernährung	
Häufigkeiten des Konsums eines der folgenden Lebensmittel: Fleisch, Fisch, frische Früchte, rohes grünes Gemüse, gekochtes grünes Gemüse, Burger, Fruchtsäfte, Soft Drinks	Jeweils 5 Kategorien: Niemals, weniger als 1x/Woche, 1-2x/Woche, 3-6x/Woche, täglich oder öfter // oder in dichotomer Variante: Konsum mindestens einmal wöchentlich: ja/nein

Der Risikofaktor-Fragebogen beinhaltet neben dichotomen Variablen auch kategoriale Variablen. Die Fragen nach der Ernährung, nach der sportlichen Aktivität, der Umgebung, der Heizung, der Anzahl rauchender Personen im Haushalt sowie den Stillgewohnheiten sind von kategorialem Charakter. Dies macht bei der statistischen Berechnung einen großen Unterschied. Für diese Arbeit wurde aus den einzelnen Kategorien dieser Fragen zunächst jeweils eine eigene, dichotome Variable konstruiert, um sie vergleichbar mit den anderen Variablen zu machen. Der Wert dieser neuen Variablen entspricht daher der Prävalenz der einzelnen Kategorie, als Mittelwert für das gesamte Zentrum.

Bei der Berechnung in uni- oder multivariaten Modellen besteht der Unterschied darin, dass - um die gesamte Information einer kategorialen Frage im Modell zu haben - alle bis auf eine Kategorie in den Rechenbefehl eingefügt werden müssen. Das bedeutet, dass eine Variable, die aus fünf Kategorien besteht, im Modell als vier Variablen vertreten ist. Die letzte Kategorie erübrigt sich, da sie aus dem "Rest" besteht und das Rechenprogramm die fehlenden Prozentpunkte bis 100% erkennt. Bei Hinzufügen auch der letzten Kategorie würde das Programm eine Korrelation bemängeln, da sie aus redundanter Information bestünde. In den Ergebnissen der Regressionsanalyse tauchen diese Variablen daher mit einem Gesamtergebnis auf, welches aus der Berechnung aller Kategorien minus einer entsteht. Auf welche Kategorie verzichtet wird, macht lediglich für die Referenz der Odds Ratio einen Unterschied. In dieser Arbeit wurde stets auf die letzte Kategorie verzichtet.

Versuchsweise und zur Vereinfachung der Interpretation wurden einige der kategorialen Variablen zusätzlich dichotomisiert. Es handelt sich hierbei um die Ernährungsvariablen. Im Detail bedeutet das, dass der Konsum der jeweiligen Lebensmittel unterteilt wurden in "< 1x pro Woche" (bestehend aus Kategorie 1 und 2) und "mindestens einmal wöchentlich" (bestehend aus Kategorie 3, 4 und 5), wie es auch schon in früheren ISAAC-Publikationen gehandhabt wurde (Nagel et al. 2010). Der Mittelwert für diese Variable beschreibt also die Prävalenz dieser Information und stellt einen Wert zwischen 0% und 100% dar. Die dichotomisierten Variablen sind als solche markiert.

Auch bei der Variable "Art der Umgebung" handelt es sich um eine kategoriale Variable. Die ursprüngliche Frage hat vier verschiedene Kategorien, vergleiche Tabelle 1. Da die Zentren "Hawke's Bay" (Neuseeland) und "Rom" (Italien) andere Kategorien abgefragt hatten als im Originalfragebogen vorgegeben, jedes einzelne Zentrum jedoch von großer Bedeutung für die späteren Rechnungen der multivariaten Modelle ist, wurde eine neue Version der Umgebungs-Variable entwickelt, welche auch auf die beiden fehlenden Zentren übertragen werden konnte und aus drei Kategorien besteht. Dadurch blieben die Zentren erhalten und es kam lediglich zu einem kleinen Informationsverlust: die Unterteilung von "suburban" in "suburban mit vielen Parks und Gärten" sowie "suburban mit wenigen Parks und Gärten", welche in der neuen Variante nicht mehr

vorgenommen wurde. Sowohl die Variante "3 Kategorien" als auch die Variante "4 Kategorien" ist Teil dieser Arbeit.

2.3.3 Die recherchierten Risikofaktoren

Es erfolgte in dieser Arbeit eine Recherche verschiedener kontextueller Risikofaktoren, welche nicht im ISAAC-Fragebogen abgefragt wurden, aber dennoch bezüglich der Entwicklung von Asthmasymptomen als potentiell relevant zu bewerten sind. In der Literatur werden vor allem die Themengebiete Klima und Geographie sowie unterschiedliche Wohlstandsindikatoren, wie beispielsweise Informationen zu Bevölkerungswachstum, Urbanisierung, Migration, Gesundheit, Einkommen und Wohlstandsverteilung im Zusammenhang mit der Entstehung von Asthma bronchiale erwähnt (Weiland, Hüsing, et al. 2004) (Arnedo-Pena et al. 2013) (Basagaña et al. 2004) (Garcia-Marcos et al. 2014) (Miller 2000).

Die recherchierten Informationen stammen aus vertrauenswürdigen Quellen, wie Statistikämtern und großen Organisationen, unter anderem zum Beispiel die World Bank (Worldbank 12.11.2014). Die Daten beziehen sich auf die verschiedenen Erhebungszeiträume der Länder, vergleiche Tabelle 3 (S.34). Die recherchierten Werte sind dementsprechend keine aktuellen Daten, sondern Informationen, die zum Zeitpunkt der Befragung zutrafen. Bei den recherchierten Variablen handelt es sich um Länder- oder Zentrumsvariablen.

1.) Zentrumsvariablen:

Jedes Zentrum verfügt bei diesen Variablen über eine eigene Information. Bei der Mehrzahl dieser Variablen handelt es sich um Klima-Variablen. Sie stammen hauptsächlich aus einer Quelle (Pearce & Smith 1998): dem World Weather Guide (WWG). Dieser hat bereits in früheren ISAAC-Veröffentlichungen Verwendung gefunden (Weiland, Hüsing, et al. 2004) und enthält monatliche Mittelwerte. Für die Zentren "Dresden" und "Guanghzou" wurde auf Grund fehlender Erwähnung eine alternative Quelle gefunden (Deutscher Wetterdienst 25.11.2014). Für acht Zentren (Cartagena, Valencia, Utrecht, Tromsö, Linköping, Östersund, Kintampo, Pichincha) konnte leider kein verlässlicher Ersatz gefunden werden, der mit den beiden anderen Quellen übereinstimmt, so dass bei den recherchierten Klima-

Variablen auf diese Zentren verzichtet werden musste. Da die Zentren "Créteil", "West Sussex" und "Hawke's Bay" in ISAAC nicht durch klare Städtegrenzen definiert sind, wurden für diese Arbeit die jeweiligen, im WWG erwähnten Nachbarstädte als Ersatz akzeptiert. Für "Créteil" stammt die Information somit aus Paris, für "West Sussex" aus London und für "Hawke's Bay" aus Napier.

Abgesehen von den Klima-Variablen mit den oben beschriebenen Quellen erscheinen in dieser Arbeit noch drei weitere recherchierte Risikofaktoren, welche über Information auf Zentrumsebene verfügen: Es handelt sich um die Geographie beschreibende Variablen: "Lage des Zentrums: ländliche Region, Stadt oder beides", "Lage des Zentrums: am Meer, entfernt am Meer oder im Landesinneren" sowie "Höhe in Metern über dem Meeresspiegel". Für die erstgenannte Variable wurde dieselbe Definition genutzt, wie in einer ISAAC-Veröffentlichung (Weinmayr et al. 2007). Die Daten der Variable "Höhe in Metern über dem Meeresspiegel" stammen aus Google Maps Koordinaten. Einzig für das Studienzentrum "Pichincha" wurden die Werte aus einer anderen ISAAC-Veröffentlichung übernommen (Cooper et al. 2003). Da die Studienzentren "Tromsö" und "Hawke's Bay" in ihrer Höhe stark variieren, ist es schwierig, einen repräsentativen Wert für die Höhe über dem Meeresspiegel zu ermitteln. Deshalb wurde ein Mittelwert aus jeweils drei im Befragungsraum lokalisierten Orten konstruiert. Für "Tromsö" besteht der Wert aus den Einzelwerten: 13 m in Tromsö-Stadt, 143 m in Troms-County und 360 m in Finmark-County. Für "Hawke's Bay" setzt sich der Wert der Höhe über dem Meeresspiegel wie folgt zusammen: 9 m in Hastings, 13 m in Havelock North und 110 m in Hawke's Bay.

Die recherchierten Zentrumsvariablen sind die folgenden:

- Höhe in Metern über dem Meeresspiegel
- Lage des Zentrums: direkt am Meer (0), entfernt am Meer (Landkreis grenzt ans Meer, 0,5) und im Landesinneren (1)
- Lage des Zentrums: ländlich (0), städtisch (2) oder beides(1)
- Durchschnittstemperatur in °C als Mittel aus Höchst- und Tiefstwerten eines jeden Monats, gemittelt über 12 Monate eines Jahres
- Tiefstwerte der Temperatur in °C eines jeden Monats, gemittelt über 12 Monate

- Höchstwerte der Temperatur in °C eines jeden Monats, gemittelt über 12 Monate
- Differenz aus monatlichen Höchst- und Tiefstwerten, gemittelt über 12 Monate
- Durchschnittlicher monatlicher Niederschlag, gemittelt über 12 Monate, in mm
- Durchschnittliche relative Luftfeuchtigkeit in Prozent, als Mittel aus der Messung um 7 Uhr und der Messung um 13 Uhr sowie gemittelt über 12 Monate.

Zusätzlich wurde für alle genannten Klima-Variablen die Varianz über die Monate als eigene Variable berechnet. Die Jahreszahlen der Erhebung werden im WWG als Zeitspanne über die letzten 30 Jahre angegeben. Auch der Deutsche Wetterdienst gibt einen mehrjährigen Beobachtungszeitraum an.

2.) Ländervariablen:

Für die nachfolgenden recherchierten Variablen gilt, dass nicht zu jedem Zentrum eine Information verfügbar ist, sondern nur zu jedem Land. Für Länder, welche in ISAAC Phase II mehrere Zentren beinhalten, heißt das, dass diese Zentren ein und denselben Wert besitzen. Die Datenquelle ist für alle Variablen die World Bank (Worldbank 12.11.2014), mit Ausnahme der Variable "GINI-Index" für die Länder Niederlande, Neuseeland und Island. Für diese Länder stammt die Information der Variable aus einer Quelle der Organisation der für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) (OECD 28.06.2014). Das Zentrum "Hongkong" wurde in dieser Arbeit als eigenständiges Land gewertet, da zum Zeitpunkt der Datenerhebung die Wiedervereinigung mit China noch nicht vollzogen war.

Bei dem Risikofaktor "Netto-Migration: positiv = Zuwanderung, negativ = Abwanderung" handelt es sich um eine Variable, bei der einzelne Länder positive oder auch negative Werte annehmen können, je nach Art und Ausprägung der Migration. Überwiegt in einem Land die Immigration, so hat dieses Zentrum einen positiven Netto-Wert. Überwiegt in einem anderen Land jedoch die Abwanderung, so ist der Wert dieses Lands negativ. Ähnlich verhält es sich auch mit dem Risikofaktor "Städtisches Bevölkerungswachstum in %", welcher auch negative Werte annehmen kann.

Die recherchierten Ländervariablen sind die folgenden:

Tab. 2: Recherchierte Ländervariablen mit Angabe des Zeitraums der Datenerhebung

Abkürzungen: USD = US-Dollar

Variable	**Jahr der Erhebung**
Bevölkerungsanteil in urbanen Regionen in %	1996-2003
Lebenserwartung zum Zeitpunkt der Geburt in Jahren	1990
Tuberkulose-Inzidenz pro 100.000	1995
Personal im Gesundheitswesen: Anzahl Ärzte pro 10.000 Menschen	1995-1998
Geburtenrate: Geburten pro Frau	1996-2003
Ausgaben im Gesundheitswesen pro Kopf in USD	1995
Die reichsten 20%, Anteil am Gesamteinkommen in %	1995
Netto-Migration: positiv=Zuwanderung, negativ=Abwanderung; Werte in 1000	1997
Fertilitätsrate: Geburten pro 1000 Frauen im Alter 15-19 Jahren	1996-2003
Bevölkerungswachstum pro Jahr in %	1996-2003
Städtisches Bevölkerungswachstum pro Jahr in %	1996-2003
Bruttonationaleinkommen in USD	1995
GINI-Index (0-100)	1994-1996, Ghana: 1998, Niederlande und Neuseeland: Mitte der 90er Jahre, Island: Mitte 2000[1]

[1] Mitte der ersten Dekade des 21.Jahrhunderts

Der Gini-Koeffizient ist ein Maß der Ungleichverteilung, beispielsweise von Einkommen und Vermögen. Er nimmt einen Wert zwischen 0 und 100 an, wobei 0 eine gleichmäßige Verteilung darstellt und 100 die Situation, wenn einer Person alles gehören würde (Statistisches Bundesamt 24.04.2014).

Es ist wichtig zu erwähnen, dass allgemein zunächst versucht wurde, nach Zentrumsinformationen zu suchen, da diese Arbeit die Zwischenzentren-Varianz betrachtet. Dies stellte sich jedoch als schwierig heraus, da einige Zentren, wie unter anderem "Kintampo" in Ghana sehr klein sind. Sie verfügen kaum über statistische Sammelstellen, wie beispielsweise das statistische Bundesamt in Deutschland. Auch sind manche Zentren weniger eine Gemeinde oder Stadt als vielmehr ein regionaler Bereich, der als Zentrum zusammengefasst wurde, wie beispielsweise das Zentrum "Rom" in Italien, welches nicht exakt alle Einwohner Roms beinhaltet, sondern verschiedene umliegende Regionen. Ähnlich verhält es

sich mit dem Zentrum "Pichincha" in Ecuador, welches eine sehr große Region in den Bergen Ecuadors darstellt. Es ist nahezu unmöglich, genauer darzustellen, welche Einwohner Einschluss in dieses Gebiet fanden und welche nicht. Letztendlich wurde die Entscheidung getroffen, für diese Variablen auf Länderinformationen zurückzugreifen. Erschwert wurden die Recherchen auch durch die Tatsache, dass nach Daten aus der Vergangenheit gesucht werden musste, denn die Daten sollten mit dem Erhebungszeitpunkt der ISAAC-Studie zusammenpassen. Selbst statistische Einrichtungen europäischer Nationen verfügen jedoch kaum über Daten aus der Vergangenheit. Demzufolge brachte die Recherche zusätzlicher Variablen wenige verwertbare Ergebnisse. Bis die Auswahl der in dieser Arbeit vorkommenden Variablen feststand, wurde auch für die folgenden Themengebiete versucht, weitere Informationen zu erhalten: Öffentliche Ausgaben für Familien und Gesundheit, Gesundheitswesen und Personal, familiäre Situationen und Haushalt, Bevölkerungsdichte, Migration, den Familien zur Verfügung stehendes Einkommen, Energieversorgung und Landschaftscharakteristika. Für diese Risikofaktoren jedoch waren die Quellen auch nach intensiver Suche nicht aufschlussreich und detailliert genug.

2.4 Statistische Methoden

2.4.1 Logistische Regression

In dieser Arbeit handelt es sich bei der abhängigen Variable, d.h. bei dem Vorkommen von Asthmasymptomen, um eine dichotome Variable mit nur zwei möglichen Ausprägungen: ja oder nein. Aus diesem Grund wird hier eine logistische Regression angewandt.

2.4.2 Multilevel-Analyse

Wie bereits erwähnt, besitzt die Zielgröße in Multilevel-Analysen - im Gegensatz zu den ökologischen Analysen - eine individuelle Information. Die Risikofaktoren, die zur Erklärung der Varianz in die Modelle eingefügt werden, können individueller oder kontextueller Natur sein. Letzteres ist in dieser Arbeit der Fall. Bei einem Multilevel-Modell, auch Mehrebenen-Modell genannt, entspricht jeder Level einer eigenen Population. Die verschiedenen Ebenen können alle in einem

Modell betrachtet werden. Unser Interesse gilt der Varianz auf Zentrumslevel, da diese die Variabilität in der Prävalenz zwischen den Zentren widerspiegelt. Bei dem "random intercept"-Modell (Snijders & Bosker 1999) erlaubt man dem Modell, dass das "random intercept", ein Maß für die Prävalenz der Asthmasymptome, auf normalverteilte Weise variieren darf. Diese unerklärte Zwischenzentren-Varianz wird in dieser Arbeit mit τ^2 (Tau²) bezeichnet. Logistische Multilevel-Modelle mit Betrachtung von Tau² sind noch immer Gegenstand aktiver Forschung (Snijders & Bosker 1999).

Um verschiedene Modelle miteinander vergleichen zu können, wird der prozentuale Anteil von Tau² an der Gesamtvarianz, die sich aus der durch die Risikofaktoren erklärten Varianz, der unerklärten Varianz auf individueller Ebene und der unerklärten Varianz auf Zentrumsebene (Tau²) zusammensetzt, berechnet. Dieses Vorgehen ermöglicht auch einen Vergleich, wenn erklärende Variablen auf individueller Ebene hinzugefügt werden (Snijders & Bosker 1999), wie es in der Fortsetzung der vorliegenden Arbeit am Institut vorgesehen ist. Das Vorgehen gewährleistet ferner eine Vergleichbarkeit zwischen Rechnungen mit unterschiedlicher Zahl an Zentren. Die Formel für die Berechnung von Tau² als Anteil der Gesamtvarianz, in dieser Arbeit als Tau²% dargestellt, lautet:

$$Tau^2 / Erklärte\ Var. + unerklärte\ ind. Var + Tau^2$$

mit "*Var."* = Varianz und "*ind."* = individuelle.

Zunächst wird stets das Null-Modell als Referenz gerechnet. Das bedeutet, dass die Regressionsanalyse durchgeführt wurde, sodass in der Rechnung lediglich die Zielgröße enthalten ist, jedoch kein erklärender Risikofaktor. Erst dann erfolgte die Rechnung mit Risikofaktor. Je stärker Tau²% durch Hinzufügen eines Risikofaktors zum Nullmodell reduziert wird, desto mehr kann der Risikofaktor die Variabilität in der internationalen Prävalenz erklären. Die Veränderung wird in Prozent bezogen auf den Wert des Nullmodells angegeben:

$$100 - (Tau^2\%\ mit\ Variable\ /\ Tau^2\%\ im\ Nullmodell * 100).$$

2.4.3 Umgang mit fehlenden Werten

In dieser Arbeit wurde jedem Kind bezüglich der Risikofaktoren der Durchschnittswert des Zentrums zugewiesen. Kinder, die keine Information zum individuellen Risikofaktor besitzen, weisen auch keine Zentrumsinformation auf. Bei den recherchierten Variablen haben alle Kinder eines Zentrums, die zu Asthmasymptomen eine Information besitzen, auch einen Wert zum recherchierten Risikofaktor.

2.5 Modelle mit nur einem Risikofaktor

Die Berechnung der Modelle mit nur einem Risikofaktor erfolgte jeweils mit den Zentren, zu denen eine Information verfügbar war. Es wurde keine feste Auswahl von Zentren beschlossen, zu denen die Einzelrechnungen durchgeführt werden sollten, obwohl dadurch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verbessert worden wäre. Allerdings wäre ein solches Verfahren nicht möglich gewesen, da die Verfügbarkeit der Informationen zu den jeweiligen Risikofaktoren stark schwankte und es keine "Gruppe" von Zentren gab, die zu allen Risikofaktoren eine Information aufwies. Außerdem war das Ziel ein möglichst akkurates Ergebnis für die einzelnen Risikofaktoren. Eine Reduktion der Zentren wäre an diesem Punkt der Arbeit kontraproduktiv gewesen, da eine große Anzahl Zentren ausschlaggebend für gute Ergebnisse ist.

2.6 Entwicklung der multivariaten Modelle

Bei einer großen Anzahl Risikofaktoren, wie in dieser Arbeit der Fall, gibt es unzählige mögliche Kombinationen und dadurch verschiedenste Varianten für multivariate Modelle (MM). Bei der Konstruktion der Modelle war das Ziel, eine möglichst repräsentative Zentren-Stichprobe zu erhalten. Dafür mussten bezüglich der Auswahl der Variablen unterschiedliche Kompromisse eingegangen werden. Zum einen sollten die ausgewählten Risikofaktoren die unerklärte Zwischenzentren-Varianz, Tau²%, stark reduzieren können, zum anderen sollte die Zahl der teilnehmenden Zentren in den multivariaten Modellen nicht zu stark absinken, um ein möglichst verlässliches Ergebnis zu gewährleisten.

Die Zahl der Zentren stellt in den multivariaten Modellen immer den kleinsten gemeinsamen Nenner dar, was bedeutet, dass alle Zentren zu allen in den Modellen enthaltenen Variablen eine Information aufweisen müssen. Hat die erste Variable beispielsweise Informationen zu 25 Zentren (von 28 möglichen), zu den drei chinesischen Zentren jedoch nicht, so rechnet das Modell mit den verbleibenden 25 Zentren. Wird nun aber eine weitere Variable zum Modell hinzugefügt, die zwar auch Informationen zu 25 Zentren hat, aber die fehlenden Zentren seien Frankreich und die beiden deutschen Zentren, so kann das Modell die Rechnung nur noch mit 22 Zentren fortsetzen. Dadurch ist es von großer Bedeutung, mit Variablen zu rechnen, die eine ausreichende Zahl teilnehmender Zentren aufweisen können. Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wird die Zahl der teilnehmenden Kinder und Zentren in den multivariaten Modellen konstant gehalten und ist somit im jeweiligen Nullmodell dieselbe wie im Modell mit erklärender Variable.

Bei Entwicklung der multivariaten Modelle zeigte sich, dass es bei Modellen mit vielen Variablen, bei denen sich die Anzahl der Variablen der Anzahl der Zentren nähert, teilweise zu sehr großen Änderungen der Effektschätzer kommt. Zum Teil erfolgte sogar eine Umkehrung der Assoziationen der Odds Ratio. Es ist deswegen anzunehmen, dass das Vorhandensein zu vieler Variablen in Modellen unter Umständen zu nicht mehr verlässlichen Ergebnissen führt. Da sich jedoch ab einer gewissen Anzahl an Variablen im Modell die Reduktion von Tau²% den 100% annähert und ein Überschreiten der 100% nicht möglich ist, können weitere hinzugefügte Variablen ohnehin kaum mehr einen Beitrag zur Varianzreduktion leisten. Aus diesem Grund wurden die Modelle in dieser Arbeit beendet, ehe die Reduktion von Tau²%, auf zwei Kommastellen gerundet, die ohnehin etwas unplausible Marke von 100% ergab.

Als weiteren Aspekt in der Entwicklung der multivariaten Modelle ist eine mögliche Korrelation zu nennen. Vittinghoff hebt hervor, dass bei korrelierenden Variablen, wie sie in dieser Arbeit zum Teil vorkommen, nur die Effektschätzer der korrelierenden Variablen (Odds Ratio) beeinträchtigt sind, jedoch nicht die anderen Parameter, wie beispielsweise Tau²% (Vittinghoff et al. 2005). Zur Überprüfung dessen wurde ein eigenes kleines multivariates Modell erstellt, in dem nur hoch-korrelierende Variablen vorkommen (Tab. Anhang 4/5, Appendix).

Dem Modell hinzugefügt wurden alle drei "Rauchen der Mutter"-Variablen, welche untereinander hohe Korrelationen von 0,89 bis 0,97 aufweisen. Eine Varianzinflation durch unplausible Tau²-Werte trat nicht auf und der Standardfehler, der die Unsicherheit von Tau² repräsentiert, veränderte sich kaum. Da diese korrelierenden Variablen einem Modell auf Grund ihrer ähnelnden Thematik jedoch ohnehin wenig neuen Informationsgewinn hinzufügen können, ist der Nutzen, den eine Anwendung korrelierender Variablen mit sich bringt, fraglich. Dies ist auch der Fall bei den beiden Risikofaktor-Varianten "Derzeit" und "Während des ersten Lebensjahrs", weswegen für die multivariaten Modelle stets nur ein Zeitpunkt eingeschlossen wurde: jener, der Tau²% zu einem größeren Anteil reduziert.

Es folgen nun drei unterschiedliche Ansätze für multivariate Modelle. Einige andere Ansätze wurden wieder verworfen, da die Zahl der im Modell enthaltenen Zentren zu gering war.

2.6.1 MM1: "Auswahl nach Rangliste"

Dieses multivariate Modell (Tab.11, S.56) wurde entwickelt, um zu überprüfen, was die stärksten sieben Risikofaktoren zusammen in einem Modell bewirken. Es wurde streng nach Stärke der Varianzreduktion konzipiert (Tab.7, S.50), was bedeutet, dass die erste Variable des Modells die Variable mit der größten Varianzreduktion ist, gefolgt von der Variable von Rang 2, etc.

2.6.2 MM 2: "Maximierung von Zentren- und Kinderzahl"

Dieses multivariate Modell (Tab.12, S.59) hat zum Ziel, die Zahl der teilnehmenden Zentren und Kinder im Modell zu erhöhen und somit auch mehr Risikofaktoren und damit mehr Themengebiete in das Modell einzuschließen.

Bei der Erstellung dieses Modells wurde nach folgenden Punkten vorgegangen:

Es erfolgte die Begutachtung aller Variablen in der Reihenfolge der Rangliste. Die Variablen wurden dabei entweder dem Modell zugefügt oder bei Zutreffen einer der folgenden Punkte ausgeschlossen:

1) < 20 Zentren mit Information zum Risikofaktor
2) < 30.000 Kinder mit Information zum Risikofaktor
3) Variable gehört einem Themenkomplex an, aus dem bereits eine andere Variable im Modell integriert ist.

Punkt 3) wurde der Entwicklung des Modells hinzugefügt, damit möglichst viele verschiedene Informationen in dem Modell enthalten sind. Beispiele für Themenkomplexe sind: Themenkomplex "Tier" (hierzu gehört der Kontakt zu allen in ISAAC abgefragten Tieren, sowie das Halten dieser Tiere als Haustiere), Themenkomplex "Rauchen", Themenkomplex "Ernährung", usw. Für die exakte Auswahl, siehe Tabelle "Anhang 1" im Appendix.

2.6.3 MM 3: "Optimiertes Modell"

Dieses multivariate Modell (Tab.13, S.60) enthält die höchste Zahl teilnehmender Zentren sowie die meisten Risikofaktoren und damit die meisten Themenkomplexe. Das Modell wurde mit den dichotomen Varianten der Ernährungsvariablen gerechnet, um deren Effekte aufzuzeigen und anschließend zum Vergleich zusätzlich mit den kategorialen Varianten. Durch das Einsetzen der dichotomen Varianten werden Variablen gespart, da ansonsten alle Kategorien der kategorialen Variablen jeweils einzeln dem Modell hinzugefügt werden müssen. Die Anwendung dichotomer Variablen ermöglicht es daher, mehrere verschiedene Risikofaktoren in das Modell zu integrieren und den Einfluss verschiedener Themengebiete im Modell zu zeigen, bevor es seine Kapazität erreicht.

Für die Entwicklung des Modells wurden zunächst Gruppen gebildet, in denen sich jene Variablen wiederfanden, die die gleichen fehlenden Zentren aufwiesen (Tab. Anhang 2, Appendix). Die Gruppen wurden untereinander verglichen und von allen Gruppen diese ausgewählt, die ähnliche teilnehmende Zentren beinhalteten. Dies geschah folgendermaßen:

Eine Variable, die Information zu allen Zentren aufweisen kann, ist in dem Datensatz dieser Arbeit nicht vorhanden. Daher fiel die Wahl zunächst auf die Gruppe "27 Zentren" mit nur "Créteil" als fehlendem Zentren, denn es zeigte sich,

dass dieses Zentrum in vielen Gruppen fehlte. Anschließend wurde die Gruppe "25 Zentren" mit "Créteil" sowie den beiden schwedischen Zentren als fehlende Zentren gewählt, da diese Kombination häufig war. Dieses System wurde fortgeführt, bis die Gruppe "21 Zentren" mit den fehlenden Zentren "Créteil", "Linköping", "Östersund", "Pichincha", "Utrecht", "Kintampo" sowie "Tromsö" als letzte Gruppe gewählt wurde. Die Gruppen zeichnen sich also dadurch aus, dass von der Gruppe mit nur einem fehlenden Zentrum bis zur Gruppe mit sieben fehlenden Zentren immer alle Zentren aus der vorherigen Gruppe, plus weitere, neue Zentren fehlen. Alternativ wurden auch Gruppen akzeptiert, in denen nur neue Zentren fehlen, die sich aber dann in den folgenden Gruppen wiederholen. Alle Gruppen mit anderen fehlenden Zentren wurden gestrichen. Dadurch wurde erreicht, dass die Zahl der Zentren im multivariaten Modell nur auf 21 absinkt, was das beste Ergebnis eines multivariaten Modells dieser Arbeit darstellt.

Anschließend wurden alle Variablen aus den gewählten Gruppen aufgelistet. Wie unter 2.6 bereits beschrieben, wurde von den korrelierenden Variablen mit unterschiedlicher Zeitangabe jeweils diejenige mit der höheren Reduktion von Tau²% gewählt. Auch die Variablen "Derzeit/ Während des ersten Lebensjahrs Einzelteppiche im Kinderzimmer" wurden wegen einer Varianzreduktion von 0% in der Einzelrechnung nicht berücksichtigt. Wie bereits erwähnt, wurden bei den Risikofaktoren "Ernährung" die dichotomen Varianten mit dem unter 2.3.2 beschriebenen "Cutpoint" gewählt. Für eine ausführliche Darstellung des Ergebnisses dieser Bauweise in Tabellenform, siehe Tabelle "Anhang 3" im Appendix. Abschließend wurden diese Variablen nach Stärke der Varianzreduktion sortiert und im multivariaten Modell gerechnet.

Als Einschränkung dieses Modells ist zu werten, dass einige Variablen eingeschlossen werden mussten, deren Varianzreduktion im Vergleich zu anderen Variablen sehr niedrig ist.

2.6.4 Multivariates Modell der recherchierten Zentrumsvariablen

Dieses Modell (Tab.14, S.63) enthält alle recherchierten Zentrumsvariablen, sortiert nach der Stärke der Varianzreduktion, beginnend mit der stärksten Variable (Tab.9, S.54).

2.6.5 Multivariates Modell der recherchierten Ländervariablen

Dieses Modell (Tab.15, S.64) enthält alle recherchierten Ländervariablen, welche über 28 Zentren verfügen. Drei Variablen, welche nur 27 Zentren mit Information aufzuweisen hatten, wurden aus dem Modell ausgeschlossen. Der Grund ist, dass das gesamte Modell bei Hinzufügen der Variable ein Zentrum verlieren würde - zu Gunsten einer nur geringfügig besseren Varianzreduktion. Es handelt sich bei den Variablen um die Risikofaktoren "Pro-Kopf-Ausgaben im Gesundheitswesen in US-Dollar (USD)", "GINI-Index (Werte von 0 bis 100)" sowie "Die reichsten 20% der Bevölkerung, Anteil am Gesamteinkommen in %". Das fehlende Land war in allen drei Fällen "Hongkong".

Die im Modell enthaltenen Variablen sind nach der Stärke der Varianzreduktion sortiert, beginnend mit der stärksten Variable, gefolgt von der nächsten Variable der Rangliste, etc. (Tab.10, S.55**).**

2.6.6 Analysen zur Überprüfung des Einflusses der Zentrumsvariablen auf den Wohlstand

Bei diesen Rechnungen wurde das multivariate Modell "Auswahl nach Rangliste" (Tab.11, S.56) als Grundlage genommen und zwei recherchierte Ländervariablen mit affluentem Charakter eingefügt (Tab.16, S.66).
Ziel war es, in Erfahrung zu bringen, ob die recherchierten, den Lebensstil beschreibenden Zentrumsvariablen dieser Arbeit "Wohlstand" widerspiegeln und ob diese Wohlstandsvariablen zusätzlich etwas zur Varianzreduktion beitragen können. Die Stelle im multivariaten Modell ist so gewählt, dass die Varianzreduktion insgesamt noch nicht allzu hohe Werte erreicht hat und die recherchierten Variablen dadurch noch eine "Möglichkeit" haben, die Gesamtvarianz zu senken.

2.6.7 MM "Sensitivitätsanalyse"

In dieser Sensitivitätsanalyse wurde untersucht, was die Zentren- und Kinderzahl in den Modellen bewirkt. Hierzu wurde das "optimierte Modell" MM3 (Tab.13, S.60) in drei verschiedenen Variante berechnet: zunächst mit variabel gelassener

Zentren- und Kinderzahl, dann mit fixierter Zentren-Zahl und variabler Kinderzahl und schließlich mit stabiler Zentren- und Kinderzahl, vergleiche Tabelle 17 (S.67).

Um die Effekte der schrittweisen Reduktion von Zentren- und Kinderzahl darstellen zu können, wurden die Variablen bei dieser Rechnung nicht nach Stärke der Varianzreduktion sortiert, sondern nach Wegfall der einzelnen Zentren.

2.6.8 MM "Skin Prick Test"

Zur Veranschaulichung der Effekte des "Skin Prick Test", welcher die Allergene Dermatophagoides pteronyssinus, D. farinae, Katzenhaare, Alternaria tenuis, gemischte Baum- und Gräserpollen enthält, wurde das "optimierte Modell" MM 3 (Tab.13, S.60) als Grundlage gewählt und adjustiert für den Risikofaktor SPT erneut berechnet, vergleiche Tabelle 18 (S.68). Die Variable SPT wurde der Rechnung als individuelle Variable zugefügt. Um einen Vergleich zu ermöglichen und die Ergebnisse deuten zu können, wurde das Modell auch ohne die Variable SPT, aber auf dem Boden der exakt selben Zahl an Kindern und Zentren berechnet.

Für diese Variante des "optimierten Modells" MM 3 musste zusätzlich das Zentrum "Tbilisi" in Georgien ausgeschlossen werden, da es den SPT nur für eine stratifizierte Substichprobe angewandt hat.

2.7 Programme und Software

Es wurde mit 2 verschiedenen Statistikprogrammen gearbeitet. "SAS Software" Version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) fand Anwendung bei der Bearbeitung der Datensätze, während mit der "Data Analysis and Statistical Software" (STATA), Version 10 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA) vor allem die logistische Regression durchgeführt wurde.

3.1 Charakteristika der Studienpopulation

28 der 30 Zentren der ISAAC Studien-Phase II und damit insgesamt 50503 Kinder aus 20 Ländern sind Teil dieser Arbeit. Die Studienzentren, die in dieser Arbeit vorkommen, die Anzahl der teilnehmenden Kinder pro Zentrum, die Rücklaufquoten der Fragebögen sowie die Erhebungszeiträume sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Tab. 3: Daten zu Rücklaufquoten und Feldarbeit in den einzelnen Studienzentren

Abkürzungen: Feb= Februar, Dez= Dezember, Sept= September, Okt= Oktober, Nov= November, Jan=Januar, k.A.= keine Angabe zur Rücklaufquote verfügbar; Inhalte aus: (Weinmayr et al. 2007)

Studien-zentrum	Land	Anzahl Kinder pro Zentrum	Rücklauf-quoten, %	Erhebungs-zeiträume
Cartagena	Spanien	1412	54,6	März 00 - März 01
Almeria	Spanien	1102	49,9	März 00 - Juni 01
Madrid	Spanien	955	35,8	Feb 01 - April 02
Valencia	Spanien	1338	40,4	Dez 00 - Dez 01
Tirana	Albanien	1051	94,9	Feb - April 1999
Créteil	Frankreich	1371	66,1	Juni - Dez 1996
Dresden	Deutschland	2976	82,8	Sept 95 - Juni 96
München	Deutschland	3235	87,5	Sept 95 - Dez 96
Athen	Griechenland	977	85,3	Okt 00 - Feb 01
Thessaloniki	Griechenland	1013	63,0	Sept - Nov 2001
Rom	Italien	1324	83,5	Okt 00 - April 01
Reykjavik	Island	916	46,6	Mai 2000
Utrecht	Niederlande	3523	64,7	April 97 - Juli 98
Tromsö	Norwegen	3431	81,3	März - Juni 2000
Linköping	Schweden	906	81,7	Jan - April 1997
Östersund	Schweden	1191	86,0	Jan - April 1997
Ankara	Türkei	2951	87,6	Okt 99 - April 00
West Sussex	England	1044	78,6	Okt 98 - Juli 99
Hawke's Bay	Neuseeland	1320	84,3	Feb - Juni 2000
Hongkong	Hongkong	3011	96,7	Okt 97 - Feb 98
Peking	China	4213	92,5	Okt 97 - Feb 98
Guanghzou	China	3509	93,3	Okt 97 - Feb 98
Kintampo	Ghana	1348	k.A.	Feb - Juli 2000
Bombay	Indien	1656	K.A.	2000 - 2001
Porto Alegre	Brasilien	1969	96,3	März 03 - März 04
Pichincha	Ecuador	892	100,0	Mai 01 - Jan 02
Tbilisi	Georgien	973	87,7	März 01 - Jan 02
Riga	Lettland	896	87,4	Mai - Nov 1999
Total		**50503**		

Die Anzahl der rekrutierten Kinder variiert von 892 in "Pichincha" bis 4213 in "Peking". Die Rücklaufquote aller versandter Fragebögen lag im Durchschnitt bei 77%. Sowohl die spanischen Zentren als auch das isländische Zentrum fielen unter die 60%-Marke, das Studienzentrum "Madrid" wies mit knapp 36% die niedrigste Rücklaufquote auf.

3.1.1 Verteilungen der Prävalenz

1.) ISAAC-Risikofaktoren:
9,11% aller an ISAAC Phase II teilnehmenden Kinder hatten in den letzten 12 Monaten Asthmasymptome, vergleiche Tabelle 4. Der Minimalwert der Prävalenz der Asthmasymptome beträgt 0,76% und findet sich im Zentrum "Pichincha" in Ecuador, gefolgt von "Guanghzou" mit 3,22%, "Peking" mit 3,73% sowie "Tirana" mit 4,38%. Der Maximalwert beträgt 25,65% und betrifft das Zentrum "Porto Alegre" in Brasilien, die zweithöchste Prävalenz findet sich in "Hawke's Bay" mit 21,89%. Die Spannbreite ist, was die Prävalenz der Asthmasymptome angeht, groß. Sie beträgt 24,87% und stellt die Differenz aus Maximalwert abzüglich Minimalwert dar. Für weitere zentrumsspezifische Informationen bezüglich der Verteilung der Prävalenz der Asthmasymptome, vergleiche die deskriptive Tabelle im Appendix (Tab. Anhang 6).

Für die Prävalenz der Risikofaktoren, welche Tau²% am besten erklärten, zeigt sich folgendes: Die Spannbreite ist am größten für den Risikofaktor "Dauer des Stillens: länger als ein Jahr" (94%), die kleinste Spannbreite zeigte sich bei der Frage "Während des ersten Lebensjahrs andere Klein- oder Felltiere als Haustiere" (5%), vergleiche Tabelle 4. Die größte Spannbreite aller Risikofaktoren fand sich bei der Variable "Derzeit Kochen mit Elektrizität" mit 99%, die kleinste Spannbreite wies hierbei der Risikofaktor "Anzahl jüngerer Brüder" mit knapp 1% auf (Daten nicht präsentiert).

Die Themenkomplexe "Tier", vor allem "Hund", sowie "Rauchen" erwiesen sich als besonders wichtige Faktoren und sollen im Folgenden kurz beschrieben werden.
Für den Risikofaktor "Während des ersten Lebensjahrs mindestens einmal wöchentlich Kontakt zu Hund/en" gilt: Der Mittelwert liegt bei 13,87%, der Median hingegen bei 7,32%, was daraufhin deutet, dass es Abweichungen von der

Normalverteilung geben muss. Der Minimalwert liegt bei 1,28% und kommt im Zentrum "Guanghzou" zu Stande, der höchste Wert kommt aus dem Zentrum "Porto Alegre" und beträgt 61,05%. Dies ergibt eine relativ große Spannbreite von knapp 60%. Generell fällt das Zentrum "Hawke's Bay" auf, was die Prävalenz des Haltens von Tieren und des Kontakts zu diesen betrifft: Es ist sowohl Spitzenreiter bei der Variable "Während des ersten Lebensjahrs Hund als Haustier" (25,57%), als auch bezüglich des derzeitigen und während des ersten Lebensjahrs stattfindenden Kontakt zu Katzen sowie Bauernhoftieren mit Werten zwischen 40 und 50%, bzw. 16 und 17%. Im deutlichen Gegensatz hierzu stehen die chinesischen Zentren, welche nur sehr geringe Werte aufweisen, was diese Variablen betrifft.

Der Risikofaktor "Während der Schwangerschaft Rauchen der Mutter" erreicht einen Mittelwert von 12,98% und einen Median von 12,01%. Diese Werte liegen dicht bei einander, was bedeutet, dass es kaum Abweichung von der Normalverteilung gegeben hat. Die Spannbreite beträgt knapp 34%. Bezüglich des Risikofaktors "Rauchen" bilden die chinesischen Zentren sowie "Kintampo", "Bombay", und "Tirana" Schlusslichter, wohingegen in den spanischen Zentren im Mittel 45,71% der Mütter angaben, derzeit zu rauchen. Auch die griechischen Zentren sowie Neuseeland liegen bei diesem Risikofaktor auf den vordersten Plätzen.

Ein Beispiel für die Schwierigkeiten in der Interpretation der kategorialen Variablen zeigt sich bei Betrachtung der Ernährungsvariablen. Anhand der kategorialen Variable "Häufigkeit des Fleischkonsums" könnte man "Bombay" mit 32,10% in der Kategorie "niemals" als "fleischärmstes" Zentrum und "Guanghzou" mit 60,55% in der Kategorie "mindestens einmal täglich oder öfter" als "fleischreichstes" Zentrum bezeichnen. In der dichotomen Variante der Variable hingegen scheint es, als sei das Zentrum "Rom" mit 98,90% Spitzenreiter im Fleischkonsum, während "Bombay" mit 35,81% "Fleischkonsum mindestens einmal wöchentlich" auch hier das Schlusslicht darstellt. Für weitere Information zur Prävalenz der Risikofaktoren, vergleiche Tabelle 4. Für zentrumsspezifische Informationen zu den Risikofaktoren, vergleiche die deskriptive Tabelle im Appendix (Tab. Anhang 6).

2.) Recherchierte Zentrumsvariablen:

Der Median für den Risikofaktor "Höhe in Metern über dem Meeresspiegel" weicht stark vom Mittelwert ab (Mittelwert: 175,44 m, Median: 52,00m) (Tab.5). Ausreißer stellen die Zentren "Ankara" (862 m), "Madrid" (660 m), "Pichincha" (608 m) sowie "München" (524 m) dar. Lässt man diese Zentren außeracht und berechnet das arithmetische Mittel für die restlichen Zentren, kommt man zu einem Wert von 86,37 m, was dem Median bedeutend mehr ähnelt. Erwähnenswert ist zudem die sehr hohe Spannbreite bei der Variable "Varianz des Niederschlags". Die Varianz des Niederschlags ist ein interessanter Indikator für mögliche Regen- und Dürrezeiten. Tatsächlich weisen "Bombay" und die chinesischen Zentren die höchsten Schwankungen, "Créteil" und "West Sussex" die niedrigsten Schwankungen auf. Die niedrigsten Spannen zwischen Höchst- und Tiefstwerten der Temperatur weist das Zentrum "Reykjavik" mit einer Differenz von knapp 5°C auf, die höchste Spanne findet sich in "Ankara" mit 12,42°C Differenz. Für weitere zentrumsspezifische Informationen, vergleiche Tabelle "Anhang 7" im Appendix.

3.) Recherchierte Ländervariablen:

Bei der Tuberkulose-Inzidenz treten vereinzelt Extremwerte auf: 263 Fälle pro 100.000 Einwohner in Georgien sowie 216 Fälle pro 100.000 in Indien lassen den Median vom Mittelwert abrücken (Tab. 6). Im Vergleich hierzu steht ein berechneter Mittelwert von 23,7 Fällen pro 100.000 in allen europäischen Ländern dieser Arbeit. Der Median über alle Länder liegt bei dieser Variablen bei 27/100.000, der Mittelwert bei 61,6/100.000. Die Spannbreite ist für die Risikofaktoren "Bruttonationaleinkommen in USD" (31650 US$), "Pro-Kopf-Ausgaben im Gesundheitsweisen in USD" (3109 US$) sowie "Netto-Migration" (1441) und "Tuberkulose-Inzidenz pro 100 000" (257) auffallend groß. Nur geringe Höhe erreicht sie hingegen bei den Risikofaktoren "Bevölkerungswachstum in %" (3,2%), "Geburtenrate: Geburten pro Frau" (3,6) und "Personal im Gesundheitswesen: Anzahl Ärzte pro 10.000" (4,7). Für den Risikofaktor "Bevölkerungsanteil in urbanen Regionen in %" ist die Spanne zwischen Maximalwert und Minimalwert mit 72% groß: 100% ist der Maximalwert in Hongkong, gefolgt von 92% in "Island", gegenüber 28% in Indien und 33% in China. Dies verdeutlicht den Kontrast zwischen China mit den Studienzentren "Peking" sowie "Guanghzou" und Hongkong. Die europäischen Länder liegen im Schnitt bei 74%.

Tab. 4: Verteilung der Prävalenz der ISAAC-Risikofaktoren in %

Abkürzungen: ISAAC = International Study of Asthma and Allergies in Childhood; Inf. = Information; Min. = Mindestwert; Max. = Maximalwert; Var. = Variable

Risikofaktor	Anzahl Zentren/ Kinder mit Inf.	Mittelwert	Median	Min.	Max.	Spannbreite [1]
Asthmasymptome	28/ 50503	9.11	8.25	0.78	25.65	24.87
Stillen des Kindes	26/ 47248	75.87	77.95	26.40	100.00	73.60
Dauer des Stillens, kategoriale Var. [2]	25/ 39846					
0 = Gar kein Stillen		23.64	19.84	0.00	74.14	74.14
1 = w eniger als 6 Monate		31.98	29.99	0.08	59.39	59.31
2 = 6 -12 Monate		26.70	23.99	3.10	53.18	50.08
3 = länger als ein Jahr		17.68	12.75	2.23	96.34	94.11
Dauer des Stillens ohne ergänzende Nahrungsmittel, kategoriale Var. [2]	23/ 42789					
0 = Gar kein Stillen		24.07	21.09	0.61	74.32	73.71
1 = w eniger als 2 Monate		18.27	16.38	2.52	37.04	34.52
2 = 2-4 Monate		28.98	29.77	6.63	47.07	40.44
3 = 5-6 Monate		16.44	14.74	4.68	29.91	25.23
4 = länger als 6 Monate		12.29	8.02	1.79	55.40	53.61
Derzeit geteiltes Schlafzimmer	25/ 44786	66.71	70.84	21.27	100.00	78.73
Derzeit Hund als Haustier	25/ 43658	11.96	8.84	0.80	38.18	37.39
Während des ersten Lebensjahrs Hund als Haustier	20/ 35840	7.03	4.58	1.52	25.57	24.06
Während des ersten Lebensjahrs Katze als Haustier	20/ 35840	7.95	5.84	2.46	43.76	41.30
Während des ersten Lebensjahrs andere Klein- oder Felltiere als Haustier	16/ 25307	1.40	0.86	0.20	5.19	4.99
Während des ersten Lebensjahrs Vogel als Haustier	20/ 35840	6.05	4.79	0.85	16.06	15.21
Während des ersten Lebensjahrs min. einmal w öchentlich Kontakt zu Hund/en	20/ 32920	13.87	7.32	1.28	61.05	59.76
Während des ersten Lebensjahrs min. einmal w öchentlich Kontakt zu Katze/n	20/ 32920	9.58	5.48	1.69	42.92	41.23
Derzeit min. einmal w öchentlich Kontakt zu Bauernhoftieren	20/ 32897	4.65	4.06	0.28	17.50	17.22
Während des ersten Lebensjahrs min. einmal w öchentlich Kontakt zu Bauernhoftieren	19/ 31549	3.43	2.46	0.26	16.21	15.95
Derzeit Rauchen der Mutter	27/ 47620	23.88	27.36	0.07	48.28	48.20
Während des ersten Lebensjahrs Rauchen der Mutter	24/ 40458	18.73	22.64	0.07	43.84	43.76
Während der Schw angerschaft Rauchen der Mutter	25/ 43555	12.98	12.01	0.23	33.92	33.70
Rauchende Person/en im Haus, in dem das Kind lebt	25/ 45678	46.83	51.46	19.76	63.14	43.38

Fortsetzung: nächste Seite

Fortsetzung: Verteilung der Prävalenz der ISAAC-Risikofaktoren in %

Risikofaktor	Anzahl Zentren/ Kinder mit Inf.	Mittelwert	Median	Min.	Max.	Spannbreite [1]
Anzahl der gerauchten Zigaretten im Haus, kategoriale Var. [2]	22/ 39656					
0 = keine gerauchten Zigaretten im Haus		53.22	51.47	36.07	80.02	43.95
1 = w eniger als 10 Zigaretten		29.67	27.63	10.68	49.41	38.73
2 = 10-20 Zigaretten		12.86	11.53	3.11	22.48	19.37
3 = mehr als 20 Zigaretten		4.25	2.52	0.67	14.45	13.78
Ältere Geschw ister	27/ 47898	48.97	52.42	9.92	79.64	69.73
Jüngere Geschw ister	27/ 47563	46.39	47.70	7.67	99.89	92.22
Derzeit Heizen mit Holz	20/ 34948	11.19	1.18	0.00	77.17	77.17
Derzeit Heizen mit Kohle, Koks oder Holz	21/ 35844	16.42	5.78	0.06	77.25	77.19
Derzeit Verw endung von Schaumstoffkissen	20/ 23949	23.65	19.41	0.22	77.42	77.20
Während des ersten Lebensjahrs Gebrauch von Schaumstoffkissen	19/ 21001	18.50	13.84	0.00	79.87	79.87
Derzeit Verw endung einer synthetischen Bettdecke	20/ 24134	41.43	41.24	1.86	87.93	86.07
Während des ersten Lebensjahrs Verw endung einer synthetischen Bettdecke	20/ 21920	30.72	22.63	2.25	69.67	67.42
Während des ersten Lebensjahrs Teppichboden im Kinderzimmer	24/ 34915	21.95	7.02	1.43	93.12	91.69
Art der Umgebung momentan, kategoriale Var. mit 4 Kategorien [2]	20/ 31153					
1 = ländlich		8.12	5.58	0.15	43.71	43.56
2 = suburban mit vielen Gärten und Parks		25.57	19.59	0.90	69.02	68.12
3 = suburban mit w enigen Gärten und Parks		30.18	32.29	4.56	84.11	79.55
4 = urban		36.14	34.24	0.49	90.87	90.38
Art der Umgebung momentan, kategoriale Var. mit 3 Kategorien [2]	22/ 33758					
1 = ländlich		10.22	5.81	0.15	43.71	43.56
2 = suburban		54.95	54.69	7.17	93.28	86.11
4 = städtisch		34.61	32.97	0.49	90.87	90.38
Art der Umgebung w ährend des 1. Lebensjahrs, kategoriale Var. mit 4 Kategorien [2]	20/ 30329					
1 = ländlich		12.01	9.30	0.17	35.16	34.99
2 = suburban mit vielen Gärten und Parks		21.75	16.27	1.70	57.93	56.23
3 = suburban mit w enigen Gärten und Parks		29.75	30.46	5.69	83.37	77.68
4 = urban		36.50	35.42	3.11	84.67	81.56

Fortsetzung: nächste Seite

Fortsetzung Verteilung der Prävalenz der ISAAC-Risikofaktoren in %

Risikofaktor	Anzahl Zentren/ Kinder mit Inf.	Mittelwert	Median	Min.	Max.	Spannbreite [1]
Art der Umgebung während des 1.LJ, kat. Var. mit 3 Kategorien [2]	22/ 32763					
1 = ländlich		13.56	11.41	0.17	37.12	36.95
2 = suburban		51.48	48.18	10.03	86.94	76.91
4 = städtisch		35.00	35.42	3.11	84.67	81.56
Häufigkeit der sportlichen Aktivität, kategoriale Var. [2]	20/ 29793					
1 = täglich		22.87	24.87	3.80	57.49	53.69
2 = 4-6 Mal pro Woche		14.16	14.04	2.13	32.38	30.25
3 = 2-3 Mal pro Woche		36.09	35.81	7.47	65.06	57.59
4 = einmal wöchentlich		15.15	15.17	7.73	26.40	18.67
5 = einmal monatlich		3.42	2.84	1.17	11.75	10.58
6 = weniger als einmal monatlich		8.31	7.15	0.34	41.39	41.05
Häufigkeit des Konsums rohen grünen Gemüses, kategoriale Var. [2]	21/ 33695					
1 = niemals		24.39	12.44	0.46	81.26	80.80
2 = weniger als einmal wöchentlich		15.78	13.92	6.29	33.69	27.40
3 = 1-2 Mal pro Woche		22.02	22.51	3.77	32.42	28.65
4 = 3-6 Mal pro Woche		20.15	21.68	2.92	43.38	40.46
5 = täglich oder öfters		17.66	18.04	3.58	27.85	24.27
Häufigkeit des Konsums gekochten grünen Gemüses, kategoriale Var. [2]	19/ 32062					
1 = niemals		10.57	5.28	2.66	39.82	37.16
2 = weniger als einmal wöchentlich		12.21	8.35	1.76	37.13	35.37
3 = 1-2 Mal pro Woche		22.99	22.83	4.55	41.62	37.07
4 = 3-6 Mal pro Woche		27.70	24.41	10.83	47.29	36.46
5 = täglich oder öfters		26.53	18.45	1.77	67.90	66.13
Häufigkeit des Konsums von Burgern, kategoriale Var. [2]	17/ 22124					
1 = niemals		24.44	16.87	3.59	81.97	78.38
2 = weniger als einmal wöchentlich		52.02	52.65	11.12	82.90	71.78
3 = 1-2 Mal pro Woche		18.18	18.91	4.89	48.14	43.25
4 = 3-6 Mal pro Woche		3.59	2.70	0.61	11.61	11.00
5 = täglich oder öfters		1.77	1.39	0.00	5.22	5.22

Fortsetzung: nächste Seite

Fortsetzung Verteilung der Prävalenz der ISAAC-Risikofaktoren in %

Risikofaktor	Anzahl Zentren/ Kinder mit Inf.	Mittelwert □	Median □	Min.	Max.	Spannbreite [1]
Häufigkeit des Fleischkonsums, dichotome Var. [3]	24/ 37418	89.09	92.13	35.81	98.90	63.09
Häufigkeit des Fischkonsums, dichotome Var. [3]	23/ 40484	58.80	53.73	17.08	95.41	78.33
Impfung gegen Keuchhusten	23/ 40786	87.22	91.20	58.89	99.08	40.20
Impfung gegen Masern	24/ 37224	88.48	89.54	72.71	99.03	26.33
Keuchhusten in der Anamnese des Kindes	25/ 39611	7.12	3.10	0.61	35.27	34.66

[1] Spannbreite = Maximalwert - Minimalwert

[2] Kategoriale Variablen: Werte für Prävalenz werden für alle Kategorien einzeln angegeben

[3] Dichotome Variablen der Kategorien "niemals" und "<1x/Woche" wurden als "nein" und die Variablen der Kategorien "1-2x/Woche", "3-6x/Woche" und "einmal täglich oder öfter" wurden als "ja" klassifiziert

Tab. 5: Verteilung der Prävalenz der recherchierten Zentrumsvariablen

Abkürzungen: Inf. = Information; Min. = Mindestwert; Max. = Maximalwert; Temp. = Temperatur; °C= Grad Celsius; mm = Millimeter

Risikofaktor	Anzahl Zentren/ Kinder mit Inf.	Mittelwert □	Median □	Min.	Max.	Spannbreite [1]
Asthmasymptome in %	28/ 50503	9.11	8.25	0.78	25.65	24.87
Varianz der monatlichen Tiefstw erte der Temp. in °C²	20/ 36462	43.98	34.55	6.33	130.88	124.55
Varianz der Monatsdurchschnittstemperatur in °C²	20/ 36462	50.38	40.20	3.79	132.15	128.36
Varianz der Differenz zw ischen monatlichen Höchst- und Tiefstw erten der Temp.	20/ 36462	11.41	3.79	0.24	68.70	68.46
Lage des Zentrums: am Meer (0), entfernt am Meer (0.5) oder im Landesinneren (1)	28/ 50503	0.41	0.50	0.00	1.00	1.00
Varianz der monatlichen Höchstw erte der Temp. in °C²	20/ 36462	60.14	51.36	3.17	134.52	131.35
Varianz des monatlichen Niederschlags in 100 mm²	20/ 36462	56.64	4.96	0.62	484.10	483.49
Monatlichen Niederschlag im Durchschnitt, in mm	20/ 36462	79.26	56.42	19.42	180.75	161.33
Varianz der relativen Luftfeuchtigkeit in %²	20/ 36462	62.97	43.52	0.74	189.88	189.14
Tiefstw erte der Temp. pro Monat in °C	20/ 36462	10.37	8.83	1.25	23.17	21.92
Höchstw erte der Temp. pro Monat in °C	20/ 36462	19.28	18.83	7.42	30.42	23.00
Durchschnittstemp., gemittelt über 12 Monate in °C	20/ 36462	14.73	13.92	5.00	26.79	21.79
Lage des Zentrums: ländlich (0), beides (1), städtisch (2)	28/ 50503	1.77	2.00	0.00	2.00	2.00
Höhe über dem Meeresspiegel in Metern	28/ 50503	175.44	52.00	3.00	862.00	859.00
Relative Luftfeuchtigkeit im Durchschnitt, in %	20/ 36462	69.96	73.17	56.50	77.92	21.42
Differenz zw ischen Höchst- und Tiefstw erten der Temp. pro Monat	20/ 36462	8.90	8.67	4.42	12.42	8.00

[1] Spannbreite = Maximalwert - Minimalwert

Tab. 6: Verteilung der Prävalenz der recherchierten Ländervariablen

Abkürzungen: Inf. = Information; Min. = Mindestwert; Max. = Maximalwert; USD = US-Dollar; J. = Jahre

Risikofaktor	Anzahl Zentren/ Kinder mit Inf.	Mittelwert	Median	Min.	Max.	Spannbreite [1]
Asthmasymptome in %	28/ 50503	9.11	8.25	0.78	25.65	24.87
Bevölkerungsanteil in urbanen Regionen in %, 1997-2003	28/ 50503	66.14	73.00	28.00	100.00	72.00
Netto-Migration: positiv=Zuw anderung, negativ=Abw anderung, 1997	28/ 50503	192.69	223.97	-607.00	834.29	1441.29
Städtisches Bevölkerungsw achstum in %, 1996-2001	28/ 50503	1.53	1.20	-1.00	4.10	5.10
Tuberkulose-Inzidenz pro 100.000, 1995	28/ 50503	61.60	27.00	5.70	263.00	257.30
Bruttonationaleinkommen in USD, 1995	28/ 50503	14979.49	14550.00	380.00	32030.00	31650.00
Pro-Kopf-Ausgaben im Gesundheitsw esen in USD, 1995	27/ 47491	1335.36	1127.90	15.74	3124.28	3108.54
Lebenserw artung zum Zeitpunkt der Geburt in J., 1995	28/ 50503	72.63	75.00	57.00	78.00	21.00
Geburtenrate: Geburten pro Frau, 1996 - 2003	28/ 50503	1.76	1.60	1.10	4.70	3.60
Personal im Gesundheitsw esen: Anzahl Ärzte pro 10.000, 1995	28/ 50503	2.28	2.50	0.06	4.79	4.73
Bevölkerungsw achstum in %, 1996 - 2001	28/ 50503	0.74	0.60	-0.80	2.40	3.20
Fertilitätsrate: Geburten pro 1000 Frauen im Alter von 15-19 J., 1996 - 2003	28/ 50503	22.12	11.00	5.00	85.00	80.00
GINI-Index: Werte von 0 bis 100	27/ 47492	34.63	35.70	25.50	59.60	34.10
Die reichsten 20% der Gesellschaft, Anteil am Gesamteinkommen in %, 1995 - 2003	27/ 49587	42.88	42.00	36.60	62.40	25.80

[1] Spannbreite = Maximalwert - Minimalwert

Bezüglich des GINI-Index, also der Ungleichverteilung, weisen Ecuador und Brasilien mit Werten zwischen 50 und 60% die größte Ungleichverteilung auf. Für weitere zentrumsspezifische Informationen, vergleiche Tabelle "Anhang 8" im Appendix.

3.1.2 Zusammenhang einzelner Risikofaktoren

Der Zusammenhang der einzelnen Risikofaktoren wurde in Scatter Plots untersucht. Die Risikofaktoren, die Tau²% am stärksten reduzieren, werden in Abbildung 3 dargestellt, für Scatter Plots anderer Risikofaktoren, vergleiche die Abbildungen "Anhang 1-3" im Appendix. Die Scatter Plots zeigen die Prävalenz der Asthmasymptome auf der y-Achse im Verhältnis zu einem ausgewählten Risikofaktor auf der x-Achse. Die einzelnen Zentren sind mit Zahlen markiert, so wie sie im Datensatz kodiert sind. Die Kodierungen sind wie folgt: Cartagena (11), Almeria (12), Madrid (13), Valencia (14), Tirana (15), Créteil (17), Dresden (23), München (24), Athen (25), Thessaloniki (26), Rom (27), Reykjavik (28), Utrecht (29), Tromsö (30), Linköping (32), Östersund (33), Ankara (34), West Sussex (35), Hawke's Bay (36), Hongkong (37), Peking (38), Guanghzou (39), Kintampo (40), Bombay (42), Porto Alegre (44), Pichincha (45), Tbilisi (46) und Riga (49).

Die Einheiten sind entlang der Achsen beschriftet und entsprechen den Einheiten der Variablen. Für die Scatter Plots wurde bei allen kategorialen Variablen auf dichotome Varianten zurückgegriffen. Der Grund ist, dass bei kategorialen Variablen jede Kategorie einzeln dargestellt werden muss. Dies ist wenig übersichtlich, da einige der Kategorien zum Teil gegenläufig sind und den Gesamteindruck der Information nur schlecht vermitteln können.

3.2 Ergebnisse der Modelle mit nur einem Risikofaktor

Die Ergebnisse der Modelle mit nur einem Risikofaktor sind nach Stärke der Varianzreduktion sortiert, beginnend mit dem Risikofaktor, der die unerklärte Varianz am stärksten reduziert. Eine komplette Rangliste aller gerechneten Variablen ist im Appendix zu finden (Tab. Anhang 9).

3.2.1 Regressionsanalyse der ISAAC-Risikofaktoren im Modell mit nur einem Risikofaktor

Der Risikofaktor "Während des ersten Lebensjahrs mindestens einmal wöchentlich Kontakt zu Hund/en" hat mit einer Varianzreduktion von 71,21% mit deutlichem Abstand das stärkste Ergebnis und eine zugleich statistisch signifikante Odds Ratio (Tab.7). Darauf folgt der Risikofaktor "Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft" mit 53,53% Reduktion der Varianz zwischen 25 Zentren. Auf Platz drei folgt ein weiterer Risikofaktor des Themengebiets "Rauchen": "Anzahl der gerauchten Zigaretten im Haus" (kategoriale Variable, 49,51%). Auch diese Risikofaktoren weisen in dem Modell eine Odds Ratio mit statistischer Signifikanz auf.

Insgesamt kommen unter den 30 stärksten Risikofaktoren in Bezug auf Varianzreduktion neun unterschiedliche Themenkomplexe vor: Der Kontakt zu Tieren, bzw. das Halten von Haustieren ist das am stärksten vertretene Themengebiet mit neun Risikofaktoren. Insgesamt enthält der Datensatz 14 Tier-Variablen. Dabei wird ersichtlich, dass der mindestens einmal wöchentlich stattfindende Kontakt zu den Tieren im Schnitt eine stärkere Varianzreduktion mit sich bringt, als die Variablen "Halten von Haustieren". Bei den jeweiligen Tieren handelt es sich um Hunde, Katzen, Bauernhoftiere sowie um Vögel und andere Klein- oder Felltierchen. In Relation gesehen ist jedoch der Themenkomplex "Rauchen" noch häufiger vertreten, denn von fünf möglichen Variablen aus dem Themengebiet sind vier unter den ersten 30 Rangplätzen vertreten. Desweiteren stammen jeweils vier Risikofaktoren aus dem Themengebiet "Bettdecke und Kopfkissen" sowie "Art der Umgebung". Einige Variablen betreffen den Konsum von Nahrungsmitteln (gekochtes grünes Gemüse, Burger, rohes grünes Gemüse). Weitere Risikofaktoren kommen aus dem Bereich "Stillen" und "Heizstoffe" oder betreffen die sportliche Aktivität des Kindes sowie das Teilen des Schlafzimmers mit einer anderen Person. Die Stärke der Reduktionen der unerklärten Zwischenzentren-Varianz - anders formuliert: die Höhe der Varianzreduktionen - reicht von 71,21% des stärksten Risikofaktors ("Während des ersten Lebensjahrs mindestens einmal wöchentlich Kontakt zu Hund/en") bis zu 23,43% Varianzreduktion des Risikofaktors auf Platz 30 dieser ausgewählten Variablen. Auffallend ist, dass die Odds Ratio bei all diesen 30 Risikofaktoren mit den stärksten Varianzreduktionen statistisch signifikant ist - zumindest, wenn nur die dichotomen Variablen betrachtet werden. Mit absteigender Verkleinerung von Tau²%, das heißt, mit

absteigendem Ergebnis, lässt auch die Signifikanz der Odds Ratio nach. Unter den 30 stärksten Varianz-Redukteuren besitzt lediglich der Risikofaktor "Derzeit geteiltes Schlafzimmer" eine protektive sowie signifikante Odds Ratio. Auch die Variable "Anzahl der gerauchten Zigaretten im Haus" besitzt eine protektive Odds Ratio, jedoch ist diese nicht statistisch signifikant. Die anderen Risikofaktoren weisen allesamt einen schädlichen Einfluss auf.

Die Themenkomplexe der zusätzlichen Variablen, die auch in den multivariaten Modellen vorkommen, jedoch nicht auf Rang 1-30 vertreten sind, beinhalten die Themenkomplexe Geschwister, Teppichboden, Krankheiten in der Anamnese des Kindes, Impfungen, Nahrungsmittel, Stillen sowie erneut das Rauchen. Die Varianzreduktion reicht von 8,73% der Variable "Ältere Geschwister" bis 0,4% der Variable "Vorhandensein rauchender Personen im Haus". Die einzigen protektiven Einflüsse kommen bei den zugefügten Variablen von den Risikofaktoren "Keuchhusten in der Anamnese des Kindes", "Häufigkeit des Fischkonsums" als dichotome Variable und "Vorhandensein rauchender Personen im Haus". Jedoch sind diese protektiven Odds Ratio nicht statistisch signifikant.

Das Äquivalent zu den individuellen Variablen, bei denen die Zielgröße entweder mit 0 oder mit 1 definiert ist, ist bei den Zentrumsvariablen eine Prävalenz zwischen 0 und 100%. Die Odds Ratio gibt in dieser Arbeit einen Anstieg um einen Prozentpunkt an, da ein Anstieg um 100% unrealistisch ist. Um eine komplette Vergleichbarkeit zu erhalten, wurde die Odds Ratio für die ersten beiden Variablen der Rangliste auch mit einem Anstieg um 100 Prozentpunkte berechnet. Das Ergebnis für "Während des ersten Lebensjahrs mindestens einmal wöchentlich Kontakt zu Hund/en" war eine Odds Ratio von 33 in einem Konfidenzintervall zwischen 12 und 92. Für "Während der Schwangerschaft Rauchen der Mutter" war das Ergebnis 44 mit einem Konfidenzintervall von 11 bis 183.

3.2.2 Regressionsanalyse der recherchierten Zentrumsvariablen im Modell mit nur einem Risikofaktor

Die meisten der recherchierten Zentrumsvariablen verfügen über Information zu 20 Zentren (Fehlende Zentren: "Cartagena", "Valencia", "Utrecht", "Tromsö", "Linköping",

"Östersund", "Kintampo", "Pichincha"), vergleiche Tabelle 9. Drei Risikofaktoren ("Lage des Zentrums: am Meer, entfernt am Meer oder im Landesinneren", "Lage des Zentrum: ländlich, gemischte Verhältnisse oder städtisch" und "Höhe in Metern über dem Meeresspiegel") besitzen Information zu allen teilnehmenden Studienzentren. Dies schränkt die Vergleichbarkeit zwischen diesen beiden Variablen-Gruppen ein. Die Reduktion von Tau²% ist im Vergleich zu den ISAAC-Risikofaktoren sehr viel schwächer ausgeprägt. Sie reicht hier von 22,80% mit statistisch signifikanter Odds Ratio bei der Variable "Varianz der Tiefstwerte der Temperatur" bis zu 0,1% für "Differenz zwischen Höchst- und Tiefstwerten der Temperatur pro Monat". Nur sieben der 15 Variablen weisen eine Varianzreduktion größer 10% auf. Bezüglich des Ergebnisses der Regressionsanalyse lässt sich festhalten, dass die die Varianz behandelnden Variablen alle in der oberen Hälfte der Tabelle aufgelistet sind - also zu den stärkeren Risikofaktoren gehören. Die Odds Ratio ist nur für drei der stärksten Variablen signifikant: "Varianz der Tiefstwerte der Temperatur", "Varianz der Monatsdurchschnittstemperatur" und "Lage des Zentrums: am Meer, entfernt am Meer oder im Landesinneren".

3.2.3 Regressionsanalyse der recherchierten Ländervariablen im Modell mit nur einem Risikofaktor

Die Stärke der Varianzreduktion reicht in bei diesen Variablen von 32,12% mit statistischer signifikanter Odds Ratio bei dem Risikofaktor "Bevölkerungsanteil in urbanen Regionen in %" bis 0,09% bei "Die reichsten 20% der Gesellschaft, Anteil am Gesamteinkommen in %" (Tab.10). Insgesamt lässt sich sagen, dass die Varianzreduktion zu Beginn der Auflistung im Vergleich zu den Varianzreduktionen der Klima-Variablen noch etwas höher ausfällt. Gegen Ende gleicht sich das Ergebnis jedoch an, bzw. wird sogar etwas schwächer. Zwei Variablen haben Reduktionswerte größer 20% ("Bevölkerungsanteil in urbanen Regionen in %" mit 32% und "Netto-Migration: positiv=Zuwanderung, negativ=Abwanderung" mit knapp 24%), weitere drei Variablen haben Werte größer 10% ("Städtisches Bevölkerungswachstum in %" mit knapp 18%, "Tuberkulose-Inzidenz pro 100.000" mit 16% und "Bruttonationaleinkommen in USD" mit 11%). Fünf der besten Variablen haben statistisch signifikante Odds Ratio: "Bevölkerungsanteil in urbanen Regionen in %", "Netto-Migration", "Städtisches Bevölkerungswachstum in %", "Tuberkulose-Inzidenz pro 100.00" und "Pro-Kopf-Ausgaben im Gesundheitswesen in USD".

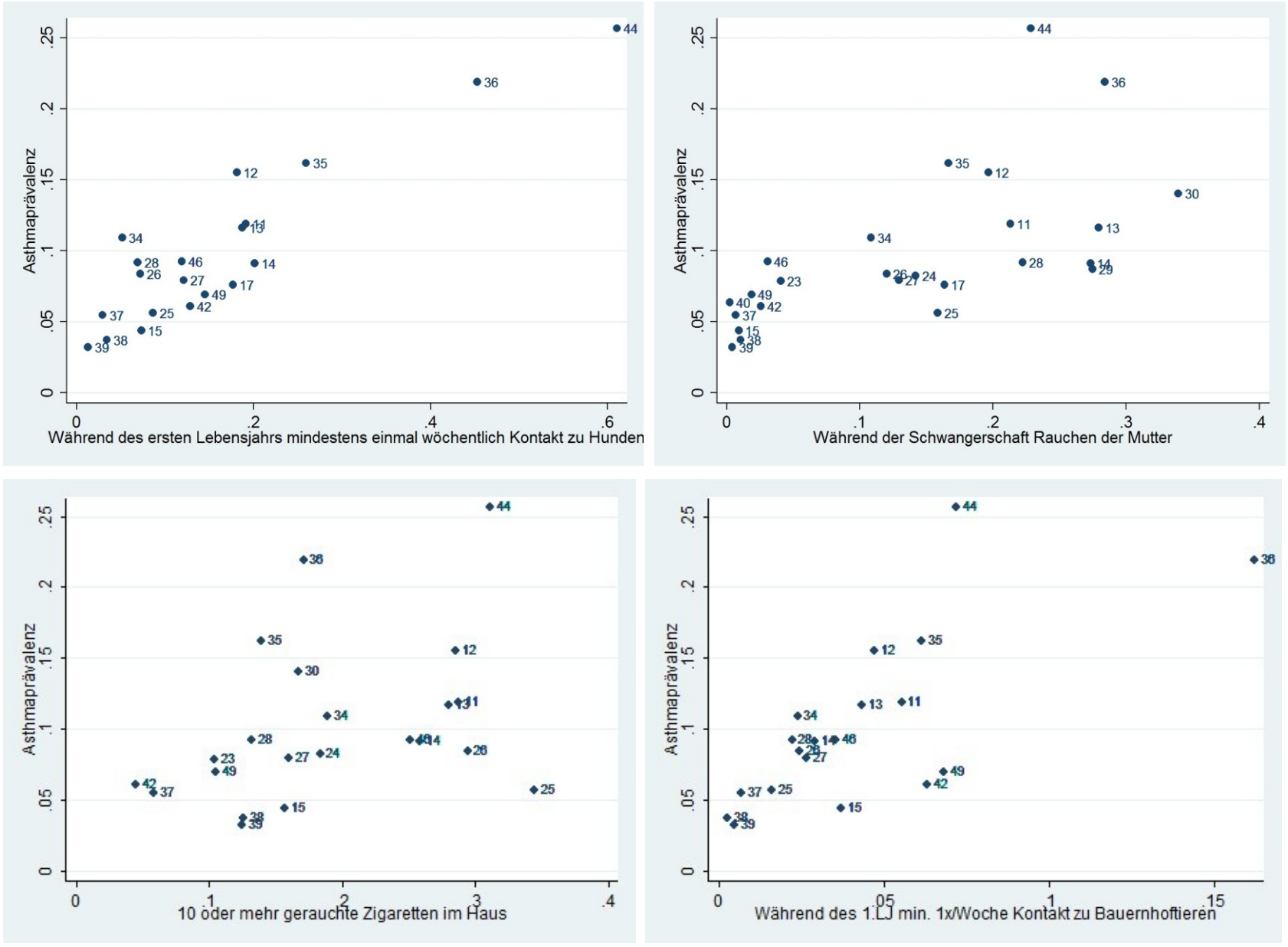
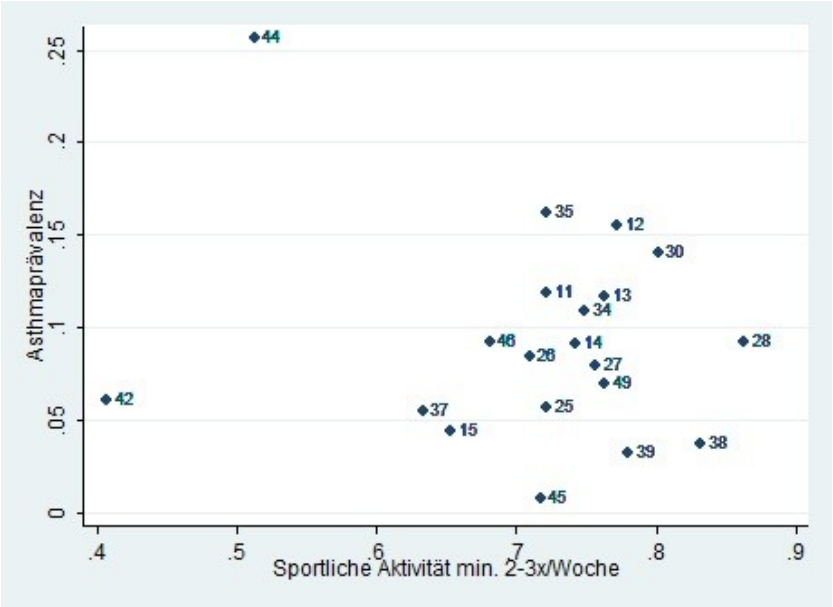
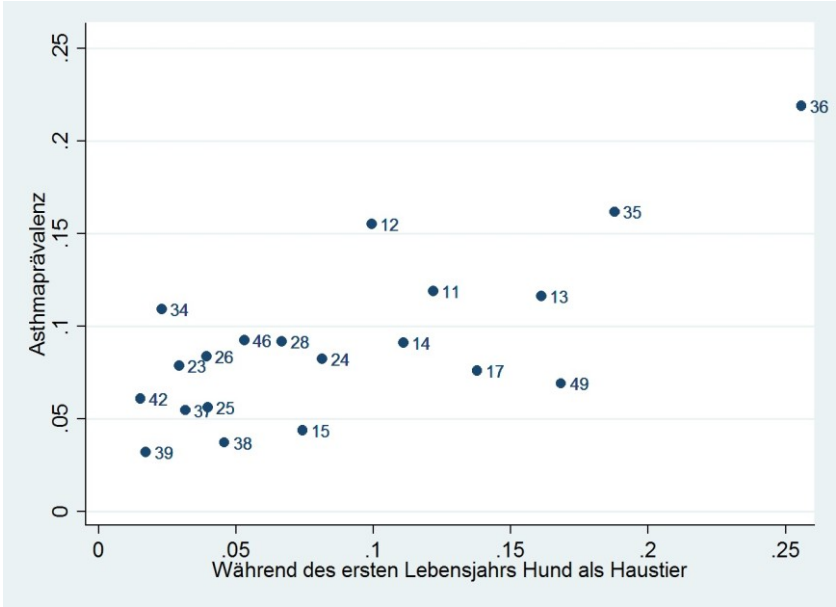
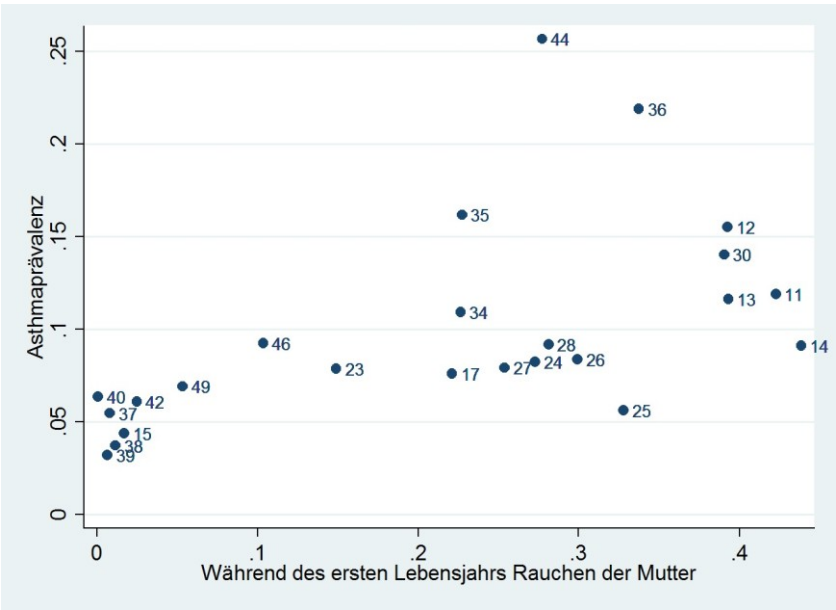


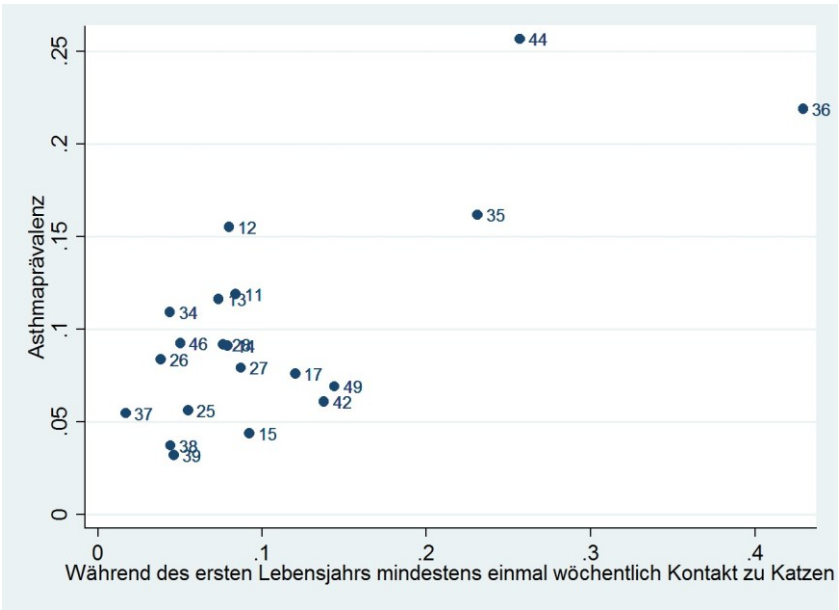
Abb. 3: Scatter Plots der ersten acht Risikofaktoren der Rangliste im Verhältnis zu den Asthma-Symptomen; die Kennzahlen der Zentren sind im Text aufgeführt

Abkürzung:
LJ = Lebensjahr









Fortsetzung der Scatter Plots der ersten acht Risikofaktoren der Rangliste im Verhältnis zu den Asthma-Symptomen; die Kennzahlen der Zentren sind im Text aufgeführt

Tab. 7: Ergebnisse der Regressionsanalyse der ISAAC-Risikofaktoren

Die Tabelle zeigt die durch die Höhe der prozentualen Verkleinerung der Zwischenzentren-Varianz entstehende Rangliste bei Berechnung aller ISAAC-Risikofaktoren in einzelnen Modellen. Dargestellt sind die stärksten 30 Risikofaktoren, sortiert nach Rang, sowie zehn zusätzliche Risikofaktoren, die in anderen Modellen (siehe Ergebnisse) vorkommen.

Erklärungen: Tau²% = Anteil der unerklärten Zwischenzentren-Varianz (Tau²) an der Gesamtvarianz; Odds Ratio = Chancenverhältnis: berechnet für 1%-Prävalenzanstieg; Konfidenzintervall = 95% Vertrauensbereich

Abkürzungen: ISAAC = International Study of Asthma and Allergies in Childhood; 0-Modell = Nullmodell (Modell ohne erklärenden Risikofaktor); RF = Risikofaktor; LJ = Lebensjahr; min. = mindestens

Farbkodierung: grün = Reduktion von Tau²% in %; violett = statistisch signifikante Odds Ratio

Rang-liste	Variable	Kinder	Zentren	Tau²%		Verkleinerung prozentual [1]	Odds Ratio	Konfidenz-intervall	
				im 0-Modell	mit RF				
1	Während des 1.LJ min. einmal pro Woche Kontakt zu Hund/en	32920	20	9.83	2.83	71.21	1.0357	1.0251	1.0463
2	Während der Schwangerschaft Rauchen der Mutter	43555	25	8.35	3.88	53.53	1.0385	1.0238	1.0535
3	Anzahl der gerauchten Zigaretten im Haus [2]	39656	22	9.23	4.66	49.51			
4	Während des 1.LJ min. einmal pro Woche Kontakt zu Bauernhoftieren	31549	19	10.26	5.37	47.66	1.1272	1.0639	1.1942
5	Häufigkeit der sportlichen Aktivität des Kindes [2]	29793	20	19.98	10.47	47.60			
6	Während des 1.LJ Hund als Haustier	35840	20	7.59	3.99	47.43	1.0565	1.0293	1.0845
7	Während des 1.LJ Rauchen der Mutter	40458	24	8.67	4.58	47.17	1.0264	1.0148	1.0381
8	Während des 1.LJ min. einmal pro Woche Kontakt zu Katze/n	32920	20	9.83	5.42	44.86	1.0429	1.0214	1.0648
9	Derzeit min. einmal pro Woche Kontakt zu Bauernhoftieren	32897	20	9.95	5.79	41.81	1.1008	1.0458	1.1587
10	Häufigkeit des Konsums von gekochtem grünen Gemüse [2]	32062	19	10.47	6.24	40.40			
11	Dauer des Stillens ohne ergänzende Nahrungsmittel [2]	39846	23	8.89	5.4	39.26			
12	Derzeit Verwendung einer synthetischen Bettdecke	24134	20	8.5	5.27	38.00	1.0147	1.0061	1.0233
13	Derzeit Heizen mit Holz	34948	20	9.58	5.95	37.89	1.0195	1.0083	1.0309
14	Während des 1.LJ Verwendung einer synthetischen Bettdecke	21920	20	7.94	4.96	37.53	1.0153	1.0062	1.0245
15	Häufigkeit des Konsums von Burgern [2]	22124	17	7.75	4.86	37.29			
16	Art der Umgebung des Kindes momentan, 4 Kategorien [2]	31153	20	7.86	4.98	36.64			
17	Während des 1.LJ Gebrauch von Schaumstoffkissen	21001	19	9.65	6.26	35.13	1.0183	1.0063	1.0305
18	Derzeit Rauchen der Mutter	47620	27	7.79	5.10	34.53	1.0203	1.0095	1.0313
19	Häufigkeit des Konsums von rohem grünen Gemüse [2]	33695	21	9.97	6.55	34.30			

Fortsetzung: nächste Seite

Fortsetzung der Ergebnisse der Regressionsanalyse der ISAAC-Risikofaktoren

Rang-liste	Variable	Kinder	Zentren	Tau²%		Verkleinerung prozentual [1]	Odds Ratio	Konfidenz-intervall	
				im 0-Modell	mit RF				
20	Art der Umgebung des Kindes momentan, 3 Kategorien [2]	33758	22	8.52	5.65	33.69			
21	Derzeit Verwendung von Schaumstoffkissen	23949	20	9.34	6.28	32.76	1.0164	1.0056	1.0274
22	Art der Umgebung des Kindes während des 1.LJ, 4 Katgorien [2]	30329	20	8.16	5.55	31.99			
23	Art der Umgebung des Kindes während des 1.LJ, 3 Kategorien [2]	32763	22	8.83	6.02	31.82			
24	Derzeit geteiltes Schlafzimmer	44786	25	12.62	8.79	30.35	0.9839	0.9742	0.9938
25	Derzeit Hund als Haustier	43658	25	10.15	7.2	29.06	1.0332	1.0116	1.0553
26	Dauer des Stillens	42789	25	12.9	9.25	28.29			
27	Derzeit Heizen mit Kohle, Koks oder Holz	35844	21	9.25	6.72	27.35	1.0154	1.0044	1.0265
28	Während des 1.LJ Vogel als Haustier	35840	20	7.59	5.56	26.75	1.0705	1.0183	1.1254
29	Während des 1.LJ Katze als Haustier	35840	20	7.59	5.64	25.69	1.0269	1.0064	1.0479
30	Während des 1.LJ andere Klein- oder Pelztiere als Haustier	25307	16	9.22	7.06	23.43	1.2188	1.0226	1.4528
Zusätzliche Variabeln, die in den multivariaten Modellen vorkommen:									
58	Ältere Geschwister	47898	27	11.69	10.67	8.73	1.0110	0.9946	1.0278
61	Während des 1.LJ Teppichboden im Kinderzimmer	34915	21	9.62	8.80	8.52	1.0062	0.9974	1.0150
85	Keuchhusten in der Anamnese des Kindes	39611	25	12.37	11.85	4.20	0.9859	0.9601	1.0123
89	Impfung gegen Masern	37224	24	12.94	12.49	3.48	1.0141	0.9792	1.0502
94	Häufigkeit des Fleischkonsums, dichotome Variable [3]	40786	23	9.08	8.82	2.86	1.0072	0.9896	1.0251
101	Impfung gegen Keuchhusten	37418	24	12.65	12.38	2.13	1.0088	0.9799	1.0386

[1] =100-(Tau²% mit RF : Tau²% im Nullmodell*100)

[2] Kategoriale Variable: für Odds Ratio siehe nächste Seite 52 und 53

[3] Dichotome Variablen der Kategorien "niemals" und "<1x/Woche" wurden als "nein" und die Variablen der Kategorien "1-2x/Woche", "3-6x/Woche" und "einmal täglich oder öfter" wurden als "ja" klassifiziert

Tab. 8: Odds Ratio der kategorialen Variablen

Erklärungen: Odds Ratio = Chancenverhältnis: berechnet für 1%-Prävalenzanstieg; Tau²% = Anteil der unerklärten Zwischenzentren-Varianz (Tau²) an der Gesamtvarianz; Konfidenzintervall = 95% Vertrauensbereich

Farbkodierungen: grün = Reduktion von Tau²% in %; violett = statistisch signifikante Odds Ratio

Variable	Prozentuale Verkleinerung von Tau²% [1]	Kategorie	Odds Ratio	Konfidenz-intervall	
Anzahl der gerauchten Zigaretten im Haus	49.51	Vergleichskategorie: > 20 Zigaretten			
		keine Zigaretten	0.9868	0.9184	1.0602
		<10 Zigaretten	0.9526	0.8898	1.0199
		10-20 Zigaretten	1.0308	0.9278	1.1452
Häufigkeit der sportlichen Aktivität des Kindes	47.60	Vergleichskategorie: < 1x/Monat			
		täglich	1.0141	0.9307	1.1050
		4-6x/Woche	1.0738	1.0020	1.1508
		2-3x/Woche	1.0432	0.9648	1.1280
		1x/Woche	1.0152	0.9383	1.0985
		1x/Monat	1.3811	1.0533	1.8109
Häufigkeit des Konsums von gekochtem grünen	40.40	Vergleichskategorie: 1x täglich oder öfter			
Gemüse		niemals	1.0424	1.0070	1.0790
		<1x/Woche	1.0179	0.9732	1.0647
		1-2x/Woche	1.0143	0.9906	1.0386
		3-6x/Woche	1.0429	1.0057	1.0816
Dauer des Stillens ohne ergänzende Nahrungsmittel	39.26	Vergleichskategorie: > 6 Monate			
		gar kein Stillen	1.0143	0.9939	1.0352
		< 2 Monate	1.0025	0.9744	1.0313
		2-4 Monate	1.0368	1.0124	1.0619
		5-6 Monate	1.0391	0.9904	1.0902
Häufigkeit des Konsums von Burgern	37.29	Vergleichskategorie: 1x täglich oder öfter			
		niemals	1.3060	1.0502	1.6242
		<1x/Woche	1.3184	1.0615	1.6376
		1-2x/Woche	1.2856	1.0464	1.5795
		3-6x/Woche	1.4755	1.0544	2.0646

Fortsetzung: nächste Seite

Fortsetzung: Odds Ratio der kategorialen Variablen

Variable	Prozentuale Verkleinerung von Tau²% [1]	Kategorie	Odds Ratio	Konfidenz-intervall	
Art der Umgebung des Kindes momentan,	36.64	Vergleichskategorie: städtisch			
4 Kategorien		ländlich	1.0216	1.0016	1.0420
		suburban mit vielen Gärten und Parks	1.0028	0.9925	1.0132
		suburban mit w enigen Gärten und Parks	1.0143	1.0039	1.0248
Häufigkeit des Konsums von rohem grünen	34.30	Vergleichskategorie: 1x täglich oder öfter			
Gemüse		niemals	1.0279	0.9932	1.0638
		<1x/Woche	1.0588	1.0105	1.1095
		1-2x/Woche	1.0340	0.9697	1.1027
		3-6x/Woche	1.0509	1.0034	1.1007
Art der Umgebung des Kindes momentan,	33.69	Vergleichskategorie: städtisch			
3 Kategorien		ländlich	1.0169	1.0011	1.0329
		suburban	1.0099	1.0024	1.0174
Art der Umgebung des Kindes w ährend des	31.99	Vergleichskategorie: städtisch			
ersten Lebensjahrs, 4 Kategorien		ländlich	1.0156	0.9900	1.0418
		suburban mit vielen Gärten und Parks	1.0062	0.9933	1.0192
		suburban mit w enigen Gärten und Parks	1.0163	1.0041	1.0286
Art der Umgebung des Kindes w ährend des	31.82	Vergleichskategorie: städtisch			
ersten Lebensjahrs, 3 Kategorien		ländlich	1.0139	0.9938	1.0344
		suburban	1.0129	1.0042	1.0216
Dauer des Stillens	28.29	Vergleichskategorie: > 1 Jahr			
		gar kein Stillen	0.9896	0.9734	1.0061
		< 6 Monate	1.0207	1.0052	1.0364
		6 - 12 Monate	0.9850	0.9632	1.0072

[1] =100-(Tau²% mit RF : Tau²% im Nullmodell*100)

Tab. 9: Ergebnisse der Regressionsanalyse der recherchierten Zentrumsvariablen

Die Tabelle zeigt die durch die Höhe der prozentualen Verkleinerung der Zwischenzentren-Varianz entstehende Rangliste bei Berechnung aller recherchierten Zentrumsvariablen in einzelnen Modellen.

Erklärungen: Tau²% = Anteil der unerklärten Zwischenzentren-Varianz (Tau²) an der Gesamtvarianz; Odds Ratio = Chancenverhältnis: berechnet für 1%-Prävalenzanstieg; Konfidenzintervall = 95% Vertrauensbereich

Abkürzungen: 0-Modell = Nullmodell (Modell ohne erklärenden Risikofaktor); RF = Risikofaktor; monatl. = monatlich; mm = Millimeter; °C = Grad Celsius

Farbkodierung: grün = Reduktion von Tau²% in %; violett = statistisch signifikante Odds Ratio

Rang-liste	Variable	Kinder	Zentren	Tau²%		Verkleinerung prozentual [1]	Odds Ratio	Konfidenz-intervall	
				im 0-Modell	mit RF				
1	Varianz der monatl. Tiefstwerte der Temperatur in °C²	36462	20	9.65	7.45	22.80	0.9895	0.9806	0.9984
2	Varianz der Monatsdurchschnittstemperatur in °C²	36462	20	9.65	7.87	18.45	0.9912	0.9827	0.9997
3	Varianz der Differenz zwischen Höchst- und Tiefstwerten	36462	20	9.65	8.25	14.51	0.9854	0.9691	1.002
4	Lage des Zentrums: am Meer oder im Landesinneren	50503	28	11.27	9.74	13.58	1.6918	1.0239	2.7954
5	Varianz der monatl. Höchstwerte der Temperatur in °C²	36462	20	9.65	8.38	13.16	0.9936	0.9861	1.0011
6	Varianz des monatl. Niederschlags in 100 mm²	36462	20	9.65	8.58	11.09	0.9982	0.9960	1.0005
7	Monatl. Niederschlag im Durchschnitt, in mm	36462	20	9.65	8.61	10.78	0.9955	0.9898	1.0013
8	Varianz der relativen Luftfeuchtigkeit in %²	36462	20	9.65	9.45	2.07	0.9981	0.9921	1.0041
9	Tiefstwerte der Temperatur pro Monat in °C	36462	20	9.65	9.48	1.76	0.9857	0.9419	1.0315
10	Höchstwerte der Temperatur pro Monat in °C	36462	20	9.65	9.48	1.76	0.9856	0.9398	1.0336
11	Durchschnittstemperatur in °C, gemittelt über 12 Monate	36462	20	9.65	9.49	1.66	0.9862	0.9407	1.0338
12	Lage des Zentrums: ländlich oder städtisch	50503	28	11.27	11.11	1.42	1.2111	0.7953	1.8442
13	Höhe in Metern über dem Meeresspiegel	50503	28	11.27	11.15	1.06	0.9996	0.9986	1.0007
14	Relative Luftfeuchtigkeit im Durchschnitt, in %	36462	20	9.65	9.57	0.83	1.0077	0.9705	1.0464
15	Differenz zwischen Höchst- und Tiefstwerten pro Monat	36462	20	9.65	9.64	0.10	1.0098	0.8875	1.1488

[1] =100-(Tau²% mit RF : Tau²% im Nullmodell*100)

Tab. 10: Ergebnisse der Regressionsanalyse der recherchierten Ländervariablen

Die Tabelle zeigt die durch die Höhe der prozentualen Verkleinerung der Zwischenzentren-Varianz entstehende Rangliste bei Berechnung aller recherchierten Ländervariablen in einzelnen Modellen.

Erklärungen: Tau²% = Anteil der unerklärten Zwischenzentren-Varianz (Tau²) an der Gesamtvarianz; Odds Ratio = Chancenverhältnis: berechnet für 1%-Prävalenzanstieg; Konfidenzintervall = 95% Vertrauensbereich

Abkürzungen: 0-Modell = Nullmodell (Modell ohne erklärenden Risikofaktor); RF = Risikofaktor; USD = US-Dollar

Farbkodierung: grün = Reduktion von Tau²% in %; violett = statistisch signifikante Odds Ratio

Rang-liste	Variable	Kinder	Zentren	Tau²%		Verkleinerung prozentual [1]	Odds Ratio	Konfidenz-intervall	
				im 0-Modell	mit RF				
1	Bevölkerungsanteil in urbanen Regionen in %, 1997 - 2003	50503	28	11.27	7.65	32.12	1.0195	1.0081	1.0310
2	Netto-Migration: positiv=Zuw anderung, negativ=Abw anderung, 1997	50503	28	11.27	8.57	23.96	1.0007	1.0002	1.0011
3	Städtisches Bevölkerungsw achstum in %, 1996 - 2001	50503	28	11.27	9.25	17.92	0.8123	0.6858	0.9621
4	Tuberkulose-Inzidenz pro 100.000, 1995	50503	28	11.27	9.42	16.42	0.9963	0.9931	0.9995
5	Bruttonationaleinkommen in USD, 1995	50503	28	11.27	10.00	11.27	1.002	0.9999	1.0042
6	Pro-Kopf-Ausgaben im Gesundheitsw esen in USD, 1995	47491	27	11.48	10.41	9.32	1.0002	1.0000	1.0004
7	Lebenserw artung zum Zeitpunkt der Geburt in Jahren, 1995	50503	28	11.27	10.73	4.79	1.0246	0.9842	1.0666
8	Geburtenrate: Geburten pro Frau, 1996 - 2003	50503	28	11.27	10.81	4.08	0.829	0.6081	1.1301
9	Personal im Gesundheitsw esen: Anzahl Ärzte pro 10.000, 1995	50503	28	11.27	11.01	2.31	1.1026	0.8837	1.3757
10	Bevölkerungsw achstum in %, 1996 - 2001	50503	28	11.27	11.04	2.04	0.8578	0.6129	1.2005
11	Fertilitätsrate: Geburten pro 1000 Frauen im Alter 15-19 Jahren, 1996 - 2003	50503	28	11.27	11.24	0.27	0.9975	0.9881	1.0069
12	GINI-Index (Werte zw ischen 0 und 100)	47492	27	11.48	11.45	0.26	1.0020	0.9679	1.0372
13	Die reichsten 20% der Gesellschaft, Anteil am Gesamteinkommen in %, 1995 - 2003	49587	27	11.68	11.67	0.09	0.9895	0.9501	1.0305

[1] =100-(Tau²% mit RF : Tau²% im Nullmodell*100)

3.3 Multivariate Modelle

3.3.1 Multivariates Modell 1: "Auswahl nach Rangliste"

Tab. 11: Multivariates Modell 1

Erklärung zur Auswahl der Variablen in diesem Modell: siehe 2.6.1.

Erklärungen: Nullmodell = Modell ohne erklärenden Risikofaktor; Tau²% = Anteil der unerklärten Zwischenzentren-Varianz (Tau²) an der Gesamtvarianz

Abkürzungen: LJ = Lebensjahr; min. = mindestens; RF = Risikofaktor

Farbkodierung: blau = Nullmodell; grün = Reduktion von Tau²% in %

Nullmodell: Kinder: 22289, Zentren: 16[1], Tau²%: 7.56		
Variablen im Modell:	Tau²%	Verkleinerung von Tau²% in %[2]
Während des 1.LJ min. einmal wöchentlich Kontakt zu Hund/en	3.23	57.28
Während der Schwangerschaft Rauchen der Mutter	2.65	64.95
Anzahl der gerauchten Zigaretten im Haus: 4 Kategorien[3]	1.94	74.34
Während des 1.LJ min. einmal wöchentlich Kontakt zu Bauernhoftieren	1.69	77.65
Häufigkeit der sportlichen Aktivität: 6 Kategorien[4]	0.38	94.97
Während des 1.LJ Hund als Haustier	0.21	97.22
Während des 1.LJ Rauchen der Mutter	0.11	98.54

[1] Fehlende Zentren: Créteil, Dresden, München, Rom, Utrecht, Tromsö, Linköping, Östersund, Hawke's Bay, Kintampo, Porto Alegre, Pichincha

[2] =100-(Tau²% mit RF : Tau²% im Nullmodell*100)

[3] Kategorien: Keine Zigaretten, < 10 Zigaretten, 10 - 20 Zigaretten, >20 Zigaretten (kodiert mit 3 Variablen)

[4] Kategorien: täglich, 4-6x/Woche, 2-3x/Woche, 1x/Woche, 1x/Monat, <1x/Monat (kodiert mit 5 Variablen)

3.3.1 MM1: Das Modell enthält Information von sieben Risikofaktoren und besteht insgesamt aus 13 Variablen, da die kategorialen Risikofaktoren aus mehreren Einzelvariablen bestehen, die jeweils für eine Kategorie stehen. Das multivariate Modell beinhaltet 16 Zentren mit insgesamt 22289 Kindern, die darin berücksichtigt werden (Tab.11). Die unerklärte Varianz im Nullmodell beträgt 7,56%. Die im Modell enthaltenen Variablen sind nach Stärke der Varianzreduktion sortiert.

Das Modell beginnt mit der Variable, welche in der Einzelrechnung zur höchsten Reduktion der unerklärten Varianz führt ("Während des ersten Lebensjahrs mindestens einmal wöchentlich Kontakt zu Hund/en"). Diese Variable reduziert Tau²% im Modell mit nur einem Risikofaktor schon um 71,21% (Tab.7). In der Spalte "Prozentuale Verkleinerung der unerklärten Varianz" ist das Ergebnis zu sehen, welches sich bei Hinzufügen dieser Variablen zum aktuellen Modell ergibt: 57,28%. Der Unterschied zwischen diesen beiden Zahlen lässt sich dadurch begründen, dass bei der Einzelrechnung alle Zentren mit Information zu dieser Variable in der Rechnung berücksichtigt werden (N=20 Zentren), bei der Rechnung in diesem multivariaten Modell jedoch Zentren ausgeschlossen wurden, welche zwar Information zu dieser Variable hatten, jedoch zu einer anderen Variable des Modells nicht (N=16 Zentren). In den multivariaten Modellen soll mit jeder hinzugefügten neuen Variable ein weiterer Teil der unerklärten Zwischen-Zentren-Varianz erklärt werden, daher "steigt" die Verkleinerung.

Nach "Während des ersten Lebensjahrs mindestens einmal wöchentlich Kontakt zu Hund/en", welche die unerklärte Varianz im Modell schon um mehr als 50% reduziert, folgt der Risikofaktor "Während der Schwangerschaft Rauchen der Mutter", der die Reduktion auf fast 65% erhöht. Bei dieser Variable ist die Reduktion im multivariaten Modell bereits größer als die Reduktion in der Rechnung mit nur einem Risikofaktor, die 53,53% beträgt, allerdings mit anderen Zentren im Modell. Wäre diese Variable einzeln im Modell mit derselben Zentren- und Kinderzahl, so würde sie Tau²% um 48,15% senken, also etwas weniger, als mit der auf sie abgestimmten Zahl fehlender Werte (Daten nicht präsentiert).
Als weitere Variable folgt die kategoriale Variable "Anzahl der gerauchten Zigaretten im Haus". Das Ergebnis der Varianzreduktion steigt von 66% auf 74% bei Hinzufügen der letzten Kategorie dieser Variable, bedingt durch das Komplettieren der Information dieses

Risikofaktors. Auch durch die mit vier Kategorien kodierte kategoriale Variable "Häufigkeit der sportlichen Aktivität" steigt das Ergebnis um 16 Prozentpunkte auf knapp 95%. Jedoch wird Tau²% in diesem multivariaten Modell durch alle Variablen weniger stark reduziert, als sie es einzeln in der Rechnung mit nur einem Risikofaktor tun.

3.3.2 MM2: Das Modell rechnet mit 17 Zentren, 24629 Kindern und berücksichtigt fünf Risikofaktoren sowie elf Variablen (Tab.12). Tau²% im Nullmodell beträgt 11,18%.

Tau²% wird durch den ersten Risikofaktor im Modell, der Variable "Während des ersten Lebensjahrs min. einmal wöchentlich Kontakt zu Hund/en", bereits um 79,25% gesenkt. Die Variable "Während der Schwangerschaft Rauchen der Mutter" erhöht die Varianzreduktion um weitere 6%. Die kategoriale Variable "Häufigkeit des Konsums von rohem grünen Gemüse" lässt die Varianzreduktion von 87% auf knapp 99% steigen. Auch in diesem Modell ist die Stärke der Varianzreduktion durch die Variablen jeweils geringer, als sie in den jeweiligen Rechnungen mit nur einem Risikofaktor ist.

3.3.3 MM3: Das Modell berücksichtigt 21 Zentren, 22544 Kinder und besteht aus 12 Variablen (Tab.13). Die unerklärte Varianz im Nullmodell beträgt 10,04%. In diesem multivariaten Modell sind einige Variablen enthalten, deren Varianzreduktionen in den Modellen mit nur einem Risikofaktor deutlich schwächer sind, als die anderer Variablen.

Die erste Variable ist der Risikofaktor "Während der Schwangerschaft Rauchen der Mutter", der Tau²% in diesem Modell bereits um 59,16% reduziert, was 6% mehr sind als in der Rechnung mit nur einem Risikofaktor. Dies kann jedoch auf die unterschiedliche Zahl und Art der Zentren im Modell zurückzuführen sein. Die nächste Variable "Derzeit geteiltes Schlafzimmer" erhöht die Varianzreduktion nur schwach, während der dritte Risikofaktor "Älterer Geschwister" die Varianzreduktion von 59 auf 69% ansteigen lässt. Auch die Variablen "Impfung gegen Masern" sowie "Jüngere Geschwister" können Tau²% zu einem großen Anteil reduzieren. Die anderen Risikofaktoren aus dem Modell haben hingegen nur relativ geringe Effekte auf Tau²% und reduzieren es ähnlich oder weniger stark als in den jeweiligen Rechnungen mit nur einem Risikofaktor. Dies ist eine Tendenz, die sich in allen multivariaten Modellen wiederholt.

3.3.2 Multivariates Modell 2: "Maximierung von Zentren- und Kinderzahl"

Tab. 12: Multivariates Modell 2

Erklärung zur Auswahl der Variablen in diesem Modell: siehe 2.6.2.

Erklärungen: Nullmodell = Modell ohne erklärenden Risikofaktor; Tau²% = Anteil der unerklärten Zwischenzentren-Varianz (Tau²) an der Gesamtvarianz

Abkürzungen: LJ = Lebensjahr; min. = mindestens; kat. = kategorial; Var. = Variable; RF = Risikofaktor

Farbkodierung: blau = Nullmodell; grün = Reduktion von Tau²% in %

Nullmodell: Kinder: 24629, Zentren: 17[1], Tau²%: 11.18		
Variablen im Modell:	Tau²%	Verkleinerung von Tau²% in %[2]
Während des 1.LJ min. einmal wöchentlich Kontakt zu Hund/en	2.32	79.25
Während der Schwangerschaft Rauchen der Mutter	1.67	85.06
Dauer des Stillens ohne ergänzende Nahrungsmittel, kat. Var., 5 Kategorien[3]	1.51	86.49
Derzeit Heizen mit Holz	1.44	87.12
Häufigkeit des Konsums von rohem grünen Gemüse, kat. Var., 5 Kategorien[4]	0.14	98.75

[1] Fehlende Zentren: Créteil, Dresden, München, Reykjavik, Utrecht, Tromsö, Linköping, Östersund, Kintampo, Pichincha, Riga

[2] =100-(Tau²% mit RF : Tau²% im Nullmodell*100)

[3] Kategorien: Kein Stillen, <2 Monate, 2-4 Monate, 5-6 Monate, >6 Monate (kodiert mit 4 Variablen)

[4] Kategorien: Niemals, <1x/Woche, 1-2x/Woche, 3-6x/Woche, 1x täglich oder öfter (kodiert mit 4 Variablen)

3.3.3 Multivariates Modell 3: "Optimiertes Modell"

Tab. 13: Multivariates Modell 3

Erklärung zur Auswahl der Variablen in diesem Modell: siehe 2.6.3.

Erklärungen: Nullmodell = Modell ohne erklärenden Risikofaktor; Tau²% = Anteil der unerklärten Zwischenzentren-Varianz (Tau²) an der Gesamtvarianz

Abkürzungen: LJ = Lebensjahr; RF = Risikofaktor

Farbkodierung: blau = Nullmodell; grün = Reduktion von Tau²% in %

Nullmodell: Kinder: 22544, Zentren: 21[1], Tau²%: 10.04		
Variablen im Modell:	Tau²%	Verkleinerung von Tau²% in %[2]
Während der Schwangerschaft Rauchen der Mutter	4.10	59.16
Derzeit geteiltes Schlafzimmer	4.04	59.76
Ältere Geschwister	3.10	69.12
Während des 1.LJ Teppichboden im Kinderzimmer	2.93	70.82
Keuchhusten in der Anamnese des Kindes	2.84	71.71
Impfung gegen Masern	2.24	77.69
Häufigkeit des Fleischkonsums, dichotome Variable[3]	2.20	78.09
Impfung gegen Keuchhusten	2.16	78.49
Jüngere Geschwister	1.67	83.37
Häufigkeit des Fischkonsums, dichotome Variable[3]	1.57	84.36
Stillen des Kindes	1.56	84.46
Vorhandensein rauchender Person/en im Haus, in dem das Kind lebt	1.49	85.16

[1] Fehlende Zentren: Créteil, Linköping, Östersund, Pichincha, Utrecht, Kintampo, Tromsö

[2] =100-(Tau²% mit RF : Tau²% im Nullmodell*100)

[3] Dichotome Variablen der Kategorien "niemals" und "<1x/Woche" wurden als "nein" und die Variablen der Kategorien "1-2x/Woche", "3-6x/Woche" und "einmal täglich oder öfter" wurden als "ja" klassifiziert

Zum Vergleich der Effekte wurde das Modell (MM3) auch mit den kategorialen Varianten der Ernährungsvariablen gerechnet. Dabei konnte die Variable "Häufigkeit des Fleischkonsums" in ihrer kategorialen Variante die Varianzreduktion um etwa sieben Prozentpunkte ansteigen lassen, während die dichotome Variante der Variable dies nur um einen halben Prozentpunkt tat.

3.3.4 MM Recherchierte Zentrumsvariablen: Es werden 20 Zentren, 36462 Kinder und 15 Variablen in diesem Modell berücksichtigt (Tab.14). Die unerklärte Varianz im Nullmodell beträgt 9,65%.

Bei den ersten Variablen im Modell handelt es sich um Variablen, die die Varianz der Risikofaktoren thematisieren. Auffällig ist im Vergleich zu den anderen multivariaten Modellen, dass die Ergebnisse mit relativ niederen Varianzreduktionen beginnen. Nach der ersten Variable "Varianz der Tiefstwerte der Temperatur" wird die unerklärte Varianz lediglich um 22,8% gesenkt. In MM 2 beträgt der Wert nach der ersten Variable bereits knapp 80%. Durch die Variable "Varianz des Niederschlags" erhöht sich die Varianzreduktion um 20 Prozentpunkte.

Die Zahl der Zentren und Kinder in diesem Modell stimmt mit der Zahl der Zentren und Kinder der Klimavariablen in den jeweiligen Rechnungen mit nur einem Risikofaktor überein, da alle Klimavariablen am Modell teilnehmen und alle Kinder zu diesen Variablen Informationen besitzen. Daher lassen sich die Ergebnisse direkt vergleichen. Das Ergebnis der ersten Variable stimmt natürlich mit dem Ergebnis aus der Rechnung mit nur dieser Variable überein. Die darauffolgende Variable "Varianz der Monatsdurchschnittstemperatur" reduziert in der Einzelrechnung Tau²% um 18,45%, wohingegen sie im multivariaten Modell das Ergebnis um drei Prozentpunkte erhöht. Die meisten anderen Variablen verhalten sich ähnlich.

3.3.5 MM Recherchierte Ländervariablen: Dieses Modell besteht aus zehn Variablen und rechnet mit 28, also allen zur Verfügung stehenden Zentren (Tab.15). Es berücksichtigt ferner 50503 Kinder. Die unerklärte Varianz im Nullmodell beträgt 11,27%.

Auch in diesem Modell entsprechen die Zahlen der Zentren und Kinder denen der Rechnungen mit nur einem Risikofaktor und machen die Ergebnisse dadurch gut vergleichbar. Ähnlich wie im vorherigen Modell reduzieren die Variablen meist im Modell weniger als in der Rechnung mit nur einem Risikofaktor. Die Werte der Reduktionen von Tau²% starten auch hier in niedrigen Bereichen und steigen nur langsam an. Die Variable "Bruttonationaleinkommen in USD" jedoch steigert die Reduktion von Tau²% um fast 6% und die Variablen "Lebenserwartung zum Zeitpunkt der Geburt in Jahren" senkt die Zwischenzentren-Varianz um 13%.

3.3.6 Analysen zur Überprüfung des Einflusses der Zentrumsvariablen auf den Wohlstand: Für diese Analysen wurde die Platzierung nach dem Risikofaktor "Während des ersten Lebensjahrs mindestens einmal wöchentlich Kontakt zu Bauernhoftieren" und vor dem Risikofaktor "Häufigkeit der sportlichen Aktivität" gewählt, welcher aus fünf kodierten Variablen besteht und Tau²% dementsprechend stark reduziert (knapp 95%). Dadurch sind Werte der Tau²%-Reduktion noch nicht so hoch und können durch die hinzugefügten Wohlstandsindikatoren noch erhöht werden. Für weitere Information, vergleiche Tabelle 16.

1: Die hier ins Modell eingebrachte recherchierte Ländervariable ist der Risikofaktor "Bevölkerungsanteil in urbanen Regionen in %". Die Variable wurde für dieses Modell ausgewählt, da sie zur stärksten Varianzreduktion aller recherchierten Ländervariablen geführt hat und ein Wohlstandsindikator ist. Die Zentren- und Kinderzahl entspricht der des multivariaten Modells "Auswahl nach Rangliste". Dadurch lässt sich das Ergebnis durch die eingesetzte Ländervariable gut mit dem Ergebnis der Variable "Häufigkeit der sportlichen Aktivität" vergleichen. Durch das Einfügen der neuen Variable steigt das Gesamtergebnis der erstgenannten Version von gut 77% auf knapp 84% an und fällt dementsprechend schwächer aus als bei Zufügen der Variable "Sportliche Aktivität", die im Modell "Auswahl nach Rangliste" an dieser Stelle gekommen wäre und die Reduktion der Zwischenzenten-Varianz auf knapp 95% steigert.

3.3.4 Multivariates Modell der recherchierten Zentrumsvariablen

Tab. 14: Multivariates Modell der recherchierten Zentrumsvariablen

Erklärung zur Auswahl der Variablen in diesem Modell: siehe 2.6.4.

Erklärungen: Nullmodell = Modell ohne erklärenden Risikofaktor; Tau²% = Anteil der unerklärten Zwischenzentren-Varianz (Tau²) an der Gesamtvarianz

Abkürzungen; monatl. = monatlich; Temp. = Temperatur; mm = Millimeter; RF = Risikofaktor

Farbkodierung: blau = Nullmodell; grün = Reduktion von Tau²% in %

Nullmodell: Kinder: 36462, Zentren: 20[1], Tau²%: 9.65		
Variablen im Modell:	Tau²%	Verkleinerung von Tau²% in %[2]
Varianz der monatl. Tiefstwerte der Temp. in °C²	7.45	22.80
Varianz der Monatsdurchschnittstemp. in °C²	7.15	25.91
Varianz der Differenz zwischen monatl. Höchst- und Tiefstwerten der Temp.	6.94	28.08
Lage des Zentrums: am Meer oder im Landesinneren	6.38	33.89
Varianz der monatl. Höchstwerte der Temp. in °C²	6.07	37.10
Varianz des monatl. Niederschlags in mm²	4.14	57.10
Durchschnittlicher monatl. Niederschlag, in mm	3.88	59.79
Varianz der Luftfeuchtigkeit in %²	3.87	59.90
Tiefstwerte der Temp. pro Monat in °C	3.83	60.31
Höchstwerte der Temp. pro Monat in °C	2.90	69.95
Durchschnittstemperatur in °C, gemittelt über 12 Monate	2.88	70.16
Lage des Zentrums: ländlich oder städtisch	2.82	70.78
Höhe in Metern über dem Meeresspiegel	1.85	80.83
Relative Luftfeuchtigkeit in %	1.79	81.45
Differenz zwischen Höchst- und Tiefstwerten der Temp. pro Monat	1.14	88.19

[1] Fehlende Zentren: Cartagena, Valencia, Utrecht, Tromsö, Linköping, Östersund, Kintampo, Pichincha

[2] =100-(Tau²% mit RF : Tau²% im Nullmodell*100)

3.3.5 Multivariates Modell der recherchierten Ländervariablen

Tab. 15: Multivariates Modell der recherchierten Ländervariablen

Erklärung zur Auswahl der Variablen in diesem Modell: siehe 2.6.5.

Erklärungen: Nullmodell = Modell ohne erklärenden Risikofaktor; Tau²% = Anteil der unerklärten Zwischenzentren-Varianz (Tau²) an der Gesamtvarianz

Abkürzungen: USD = US-Dollar; RF = Risikofaktor

Farbkodierung: blau = Nullmodell; grün = Reduktion von Tau²% in %

Nullmodell: Kinder: 50503, Zentren: 28[1], Tau²%: 11.27		
Variablen im Modell:	Tau²%	Verkleinerung von Tau² % in %[2]
Bevölkerungsanteil in urbanen Regionen in %	7.65	32.12
Netto-Migration (positiv=Zuw anderung, negativ=Abw anderung)	7.51	33.36
Städtisches Bevölkerungsw achstum in %	7.35	34.78
Tuberkulose-Inzidenz pro 100.000	7.31	35.14
Bruttonationaleinkommen in USD	6.67	40.82
Lebenserw artung zum Zeitpunkt der Geburt in Jahren	5.22	53.68
Geburtenrate: Geburten pro Frau	5.13	54.48
Personal im Gesundheitsw esen: Anzahl Ärzte pro 10.000 Menschen	4.92	56.34
Jährliches Bevölkerungsw achstum in %	4.65	58.74
Fertililtätsrate: Geburten pro 1000 Frauen im Alter von 15 - 19 Jahren	4.48	60.25

[1] Fehlende Zentren: Keine

[2] =100-(Tau²% mit RF : Tau²% im Nullmodell*100)

Zum Vergleich wurde testweise ein Modell gerechnet, bei welchem zunächst die "Wohlstandsvariable" "Bevölkerungsanteil in urbanen Regionen in %" zugefügt wurde und anschließend die Risikofaktoren "Während des ersten Lebensjahrs mindestens einmal wöchentlich Kontakt zu Hund/en" und "Während der Schwangerschaft Rauchen der Mutter". Das Ergebnis war folgendes: Der Risikofaktor "Bevölkerungsanteil in urbanen Regionen in %" reduzierte Tau²% zunächst um knappe 37%. Die daraufhin eingefügte Variable "Während des ersten Lebensjahrs min. einmal wöchentlich Kontakt zu Hund/en" steigerte die Reduktion um weitere 35% auf gute 70%, während der Risikofaktor "Während der Schwangerschaft Rauchen der Mutter" die Varianz nur noch um weitere 1,5%-Punkte senken konnte, was von einer stärkeren Überlappung mit dem Wohlstandsindikator zeugt.

Die Odds Ratio der Rechnung des Wohlstandsindikators an fünfter Stelle im Modell beträgt 1,009 bei einem Konfidenzintervall von 1,001 bis 1,017. Die Odds Ratio der Variable "Bevölkerungsanteil in urbanen Regionen in %" im Modell mit nur einem Risikofaktor beträgt im Vergleich 1,02 in einem Konfidenzintervall von 1,008 bis 1,031. Es wird deutlich, dass die Odds Ratio in der "Analyse zum Einfluss der Zentrumsvariablen auf den Wohlstand" deutlich abgeschwächt ist.

2: In diesem Modell wurde die Ländervariable "Bruttonationaleinkommen in USD" als Risikofaktor eingefügt. Die Auswahl dieser Variable erklärt sich durch den starken Wohlstands-Charakter der Variable. An der Stelle, an der die Ländervariable eingefügt wurde, wurde durch die ISAAC-Variable auch in diesem Modell in seiner ersten Version bereits 77,65% von Tau²% erklärt. Durch das Hinzufügen dieser Variable steigt das Ergebnis auf 82,01% an. Das Ergebnis fällt damit etwas schwächer aus, als in der Analyse "Überprüfung des Einflusses der Zentrumsvariablen auf den Wohlstand 1". Auch im Vergleich zur eigentlich an dieser Stelle platzierten Variable "Häufigkeit der sportlichen Aktivität" fällt das Ergebnis geringer aus.

Auch hier wird die Odds Ratio durch Einfügen des Wohlstandsindikators deutlich abgeschwächt: 1,000 (Konfidenzintervall: 0,999; 1,0001) im Vergleich zu 1,002 (Konfidenzintervall: 0,999; 1,004) in der Rechnung mit nur einem Risikofaktor.

3.3.6 "Analysen zur Überprüfung des Einflusses von Wohlstandsvariablen"

Tab. 16: Analyse zur Überprüfung des Einflusses von Wohlstandsvariablen auf die unerklärte Zwischenzentren-Varianz Tau²

Erklärung zur Auswahl der Variablen in diesem Modell: siehe 2.6.6.

Erklärungen: Nullmodell = Modell ohne erklärenden Risikofaktor; Tau²% = Anteil der unerklärten Zwischenzentren-Varianz (Tau²) an der Gesamtvarianz

Abkürzungen: LJ. = Lebensjahr; kat. = kategorial; Var. = Variable; min. = mindestens; RF = Risikofaktor

Farbkodierung: blau = Nullmodell; grün = Reduktion von Tau²% in %; rot = Recherchierte Zentrumsvariable mit Ergebnis im Modell

Nullmodell: Kinder: 22289, Zentren: 16[1], Tau²%: 7.56		
Variablen im Modell:	Tau²%	Verkleinerung von Tau²% in %[2]
Während des 1.LJ min. 1x/Woche Kontakt zu Hund/en	3.23	57.28
Während der Schwangerschaft Rauchen der Mutter	2.65	64.95
Anzahl der gerauchten Zigaretten im Haus, kat. Var: 4 Kat.[3]	1.94	74.34
Während des 1.LJ min. 1x/Woche Kontakt zu Bauernhoftieren	1.69	77.65
Bevölkerungsanteil in urbanen Regionen in %	1.21	83.99

Nullmodell: siehe oben		
Variablen im Modell:	Tau²%	Verkleinerung von Tau²% in %[2]
Während des 1.LJ min. 1x/Woche Kontakt zu Hund/en	3.23	57.28
Während der Schwangerschaft Rauchen der Mutter	2.65	64.95
Anzahl der gerauchten Zigaretten im Haus, kat. Var: 4 Kat.[3]	1.94	74.34
Während des 1.LJ min. 1x/Woche Kontakt zu Bauernhoftieren	1.69	77.65
Bruttonationaleinkommen in USD	1.36	82.01

[1] Fehlende Zentren: Créteil, Dresden, München, Rom, Utrecht, Tromsö, Linköping, Östersund, Hawke's Bay, Kintampo, Porto Alegre, Pichincha

[2] =100-(Tau²% mit RF : Tau²% im Nullmodell*100)

[3] Kategorien: Keine Zigaretten, < 10 Zigaretten, 10 - 20 Zigaretten, >20 Zigaretten (kodiert mit 3 Variablen)

3.3.7 Multivariates Modell "Sensitivitätsanalyse"

Tab. 17: Multivariates Modell "Sensitivitätsanalyse"

Erklärung zur Auswahl der Variablen in diesem Modell: siehe 2.6.7. Dieses Modell unterscheidet drei Rechnungen: zunächst mit in der Modellberechnung variabler Kinder- und Zentrenzahl, mit stabiler Zentrenzahl/ variabler Kinderzahl sowie mit stabiler Kinder- und Zentrenzahl. Für Erklärungen: siehe 3.3.7.

Erklärungen: Nullmodell = Modell ohne erklärenden Risikofaktor; Tau²% = Anteil der unerklärten Zwischenzentren-Varianz (Tau²) an der Gesamtvarianz

Abkürzungen: Z. = Zentren; 0-Modell = Nullmodell; RF = Risikofaktor; Schw. = Schwangerschaft; dich. = dichotom; Var. = Variable; LJ = Lebensjahr

Farbkodierung: grün = Reduktion von Tau²% in %

Variablen im Modell:	Variable Kinder- und Zentrenzahl					Stabile Zentren-, variable Kinderzahl					Stabile Kinder- und Zentrenzahl				
	Kinder	Z.[1]	Tau²% im 0-Modell	Tau²% im Modell mit RF	Verkleinerung von Tau²%[2]	Kinder	Z.[1]	Tau²% im 0-Modell	Tau²% im Modell mit RF	Verkleinerung von Tau²%[2]	Kinder	Z.[1]	Tau²% im 0-Modell	Tau²% im Modell mit RF	Verkleinerung von Tau²%[2]
Ältere Geschwister	47899	27	11.69	10.67	8.73	36800	21	9.37	4.52	51.76	22544	21	10.04	5.91	41.14
Jüngere Geschwister	47149	27	11.69	9.12	21.98	36395	21	9.35	3.84	58.93	22544	21	10.04	5.03	49.90
Stillen des Kindes	44537	25	12.64	9.49	24.92	35930	21	9.44	3.91	58.58	22544	21	10.04	4.94	50.80
Derzeit geteiltes Schlafzimmer	42909	25	12.7	7.27	42.76	34608	21	9.46	3.6	61.95	22544	21	10.04	4.36	56.57
Rauchende Personen im Haushalt	42259	25	12.72	7.13	43.95	34063	21	9.49	2.75	71.02	22544	21	10.04	3.79	62.25
Während der Schw. Rauchen der Mutter	39150	24	8.76	2.61	70.21	32182	21	9.38	2.14	77.19	22544	21	10.04	2.70	73.11
Keuchhusten in der Anamnese des Kindes	32427	23	9.09	2.41	73.49	28525	21	9.32	2.39	74.36	22544	21	10.04	2.66	73.51
Impfung gegen Masern	27707	22	9.3	1.54	83.44	25067	21	9.29	1.62	82.56	22544	21	10.04	1.81	81.97
Impfung gegen Keuchhusten	26691	22	9.4	1.5	84.04	24051	21	9.39	1.58	83.17	22544	21	10.04	1.77	82.37
Häufigkeit des Fleischkonsums, dich. Var.[3]	26176	22	9.7	1.47	84.85	23582	21	9.71	1.54	84.14	22544	21	10.04	1.61	83.96
Häufigkeit des Fischkonsums, dich. Var.[3]	25828	22	9.87	1.49	84.90	23251	21	9.88	1.58	84.01	22544	21	10.04	1.58	84.26
Während des 1.LJ Teppichboden im Kinderzimmer	22544	21	10.04	1.49	85.16	22544	21	10.04	1.49	85.16	22544	21	10.04	1.49	85.16

[1] Fehlende Zentren und Wegfall der Zentren in dieser Reihenfolge: Créteil, Linköping, Östersund, Pichincha, Utrecht, Kintampo, Tromsö

[2] =100-(Tau²% mit RF : Tau²% im Nullmodell*100)

[3] Dichotome Variablen der Kategorien "niemals" und "<1x/Woche" wurden als "nein" und die Variablen der Kategorien "1-2x/Woche", "3-6x/Woche" und "einmal täglich oder öfter" wurden als "ja" klassifiziert

3.3.8 Multivariates Modell "Skin Prick Test"

Tab. 18: Multivariates Modell "Skin Prick Test"

Erklärung zur Auswahl der Variablen in diesem Modell: siehe 2.6.8. Dieses Modell vergleicht die Ergebnisse zweier Rechnungen (mit und ohne Variable "SPT" im Modell, letzteres jedoch eingeschränkt auf alle Kinder mit Information zur Variable, damit die Gesamtzahl gleich bleibt) und demonstriert dadurch den Einfluss des Skin Prick Tests auf die unerklärte Zwischenzentren-Varianz Tau², für Erklärungen und Interpretation: 3.3.8 und 4.4.2.

Erklärungen: Nullmodell = Modell ohne erklärenden Risikofaktor; Tau²% = Anteil der unerklärten Zwischenzentren-Varianz (Tau²) an der Gesamtvarianz

Abkürzungen: SPT = Skin Prick Test; LJ = Lebensjahr; RF = Risikofaktor

Farbkodierung: blau = Nullmodell; grün = Reduktion von Tau²% in %

Nullmodell: Kinder: 15596, Zentren: 20[1]	**Modell mit SPT als individuelle Variable**		**Modell ohne SPT-Variable, jedoch eingeschränkt auf Kinder mit Information zur SPT-Variable**	
Tau²% im jeweiligen Nullmodell:	9,09		9.66	
Variablen im Modell:	Tau² %	Verkleinerung von Tau²% in %[2]	Tau² %	Verkleinerung von Tau² in %[2]
Während der Schwangerschaft Rauchen der Mutter	5.26	42.13	5.66	41.41
Derzeit geteiltes Schlafzimmer	5.17	43.12	5.61	41.93
Ältere Geschwister	4.84	46.75	5.48	43.27
Während des 1.LJ Teppichboden im Kinderzimmer	4.69	48.40	5.39	44.20
Keuchhusten in der Anamnese des Kindes	3.96	56.44	4.67	51.66
Impfung gegen Masern	3.72	59.08	4.47	53.73
Häufigkeit des Fleischkonsums, dichotome Variable[3]	3.69	59.41	4.16	56.94
Impfung gegen Keuchhusten	3.68	59.52	4.12	57.35
Jüngere Geschwister	2.21	75.69	2.29	76.29
Häufigkeit des Fischkonsums, dichotome Variable[3]	1.81	80.09	2.19	77.33
Stillen des Kindes	1.52	83.28	1.68	82.61
Rauchender Person/en im Haus, in dem das Kind lebt	1.22	86.58	1.38	85.71

[1] Fehlende Zentren: Tbilisi, Créteil, Linköping, Östersund, Pichincha, Utrecht, Kintampo, Tromsö

[2] =100-(Tau²% mit RF : Tau²% im Nullmodell*100)

[3] Dichotome Variablen der Kategorien "niemals" und "<1x/Woche" wurden als "nein" und die Variablen der Kategorien "1-2x/Woche", "3-6x/Woche" und "einmal täglich oder öfter" wurden als "ja" klassifiziert

3.3.7 MM "Sensitivitätsanalyse": Dieses multivariate Modell wurde in drei Varianten gerechnet. In diesen drei Varianten, welche sich in Bezug auf die Zentren- und Kinderzahl unterscheiden, zeigt sich folgendes:

Das Modell startet in der ersten Version noch mit einer sehr hohen Zahl teilnehmender Zentren (N=27 im Vergleich zu N=21 in der dritten Variante, Tab. 17), da zu Beginn der Rechnung nur wenige Variablen im Modell sind. Auf Grund der großen Bedeutung der Zentren-Zahl führt dies dazu, dass die Werte der Varianzreduktion sich von den anderen Varianten deutlich unterscheiden. Durch Hinzufügen des ersten Risikofaktors "Ältere Geschwister" wird Tau²% in allen drei Varianten zu sehr unterschiedlichen Ausmaßen reduziert: knapp 9% in der ersten Variante mit variierender Zentren- und Kinderzahl, hingegen knapp 52% in der Variante mit stabil gehaltener Zentren-Zahl, aber variierender Kinderzahl und gute 41% in der Variante mit konstanten Zentren- und Kinderzahlen. Die zweite Variable "Jüngere Geschwister" senkt Tau²% um weitere 13 Prozentpunkte in der ersten Variante, um 7 Prozentpunkte in der zweiten Variante und um etwa 8,5 Prozentpunkte in der dritten Variante. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei Hinzufügen der dritten Variable "Stillen des Kindes", so dass sich die Werte der Varianzreduktion an dieser Stelle insgesamt schon deutlich weiter angeglichen haben, bis sie sich gegen Ende des Modells bei zu diesem Zeitpunkt sehr ähnlicher Zentren- und Kinderzahl kaum mehr unterscheiden.

Durch variierende Tau²%-Werte in den Nullmodellen kann es vorkommen, dass die "Erklärung" im Modell mit Risikofaktor zu steigen scheint, siehe beispielsweise Version 2: Dort "sinkt" die Verkleinerung von Tau²% von 77,19% beim Risikofaktor "Während der Schwangerschaft Rauchen der Mutter" auf 74,36% bei Zufügen der Variable "Keuchhusten in der Anamnese des Kindes". Hierbei handelt es sich jedoch nur um einen Effekt der relativen Darstellung, die Verkleinerung von Tau²% reduziert sich nicht tatsächlich.

3.3.8 MM "Skin Prick Test": Bei dem multivariaten Modell "SPT" und der dazugehörigen Vergleichsvariante ist zu beachten, dass im Vergleich zum Ursprungsmodell MM3 ein Zentrum weniger teilnimmt, vergleiche hierzu die Bauweise des Modells unter 2.6.8. Das Modell enthält demnach 20 Zentren und 15596 Kinder (Tab.18).

Bei Vergleich der beiden Varianten zeigt sich, dass die Ergebnisse der schrittweisen Reduktion von Tau²% sehr ähnlich sind. Die größte Differenz zeigt sich mit einem Unterschied von guten 5 Prozentpunkten bei der Variable "Impfung gegen Masern". Tendenziell fallen die Werte der Vergleichsvariante ohne SPT-Information im Vergleich zu Variante mit SPT-Information noch ein wenig geringer aus. Im Gesamten stellt sich der Effekt der Adjustierung für SPT jedoch sehr geringfügig dar.

4. DISKUSSION

4.1 Haupterkenntnisse

Diese Arbeit repräsentiert die erste Multicenteranalyse zur Untersuchung des Einflusses kontextueller Risikofaktoren auf die internationale Variabilität von Asthmasymptomen bei Kindern. Es wurden diverse Risikofaktoren auf Bevölkerungslevel gefunden, die Tau²% in hohem Maße erklären. Zu den einflussreichsten Risikofaktoren gehören der Kontakt zu Tieren (vor allem der Kontakt zu Hunden mit einer Reduktion von Tau²% von über 70%) sowie das Halten der Tiere als Haustiere, das Rauchen der Mutter, sportliche Aktivität und der Konsum bestimmter Lebensmittel.

Diese Arbeit liefert erste Hinweise, dass die quantitativen Ergebnisse einer multizentrischen Studie dieser Größe durch die Zahl der Kinder und insbesondere durch die Zahl der Zentren deutlich beeinflusst werden. Die kleine Anzahl an maximal möglichen teilnehmenden Zentren impliziert daher eine Wiederholung der Untersuchung mit einem größeren Datensatz. Allerdings bestärkt die Tatsache, dass einige Risikofaktoren derselben Thematik jeweils zu den stärksten Varianz-Redukteuren zählen (beispielsweise verschiedene Variablen der Thematik Rauchen), die Annahme, dass die Einflüsse dieser Faktoren echt sind. Eine weitere Erkenntnis dieser Arbeit ist, dass der verwendete Ansatz durchaus durchführbar ist und Tau² damit in seiner Verhaltensweise beurteilbar wird.

4.2 Die Methodik

Ein Vorteil, den die Anwendung dieser Methode mit sich bringt, sind die neuen Möglichkeiten, die sich dadurch eröffnen. Durch die Betrachtung der einzelnen Ebenen, wird die Gefahr des ökologischen Fehlschlusses, wie er bei ökologischen Analysen auftritt (Greenland & Morgenstern 1989), gebannt. Durch die individuelle Information der Zielgröße verfügen Untersuchungen dieser Art über einen deutlich größeren Informationsgehalt als ökologische Analysen.

Dadurch, dass es sich nicht um individuelle, sondern um kontextuelle, also ein ganzes Zentrum betreffende Risikofaktoren handelt, wird ein Umdenken

erforderlich. Die Analyse der kontextuellen Risikofaktoren lässt keine direkten Rückschlüsse auf individuelle Assoziationen, also auf einen Zusammenhang zwischen rein individueller Exposition und individuellem Risiko, zu. Bei der Analyse kontextueller Risikofaktoren gilt es zu beachten, dass zum einen nicht nur Zustände, die sich im Hause des Kindes ereignen, zur "Risikoumgebung" des Kindes zählen, sondern auch die weitläufige Umgebung in der Schule, bei Freunden und Verwandten.

Kontextuelle Risikofaktoren können auch als Indikatoren interpretiert werden, für etwas, was eventuell noch nicht erkannt wurde, das Gesamtrisiko einer Population für die Entwicklung von Asthma jedoch erhöht. Beispielsweise kann nicht abschließend bewiesen werden, dass der Kontakt zu Hunden, welcher Tau²% in dieser Arbeit stark reduziert, die alleinige Ursache für dieses hohe Ergebnis ist. Denkbar wäre auch, dass mit dem Kontakt zum Hund etwas einhergeht, was für das Ergebnis verantwortlich ist, aber noch nicht herausgefiltert werden konnte. Kontextuelle Risikofaktoren können außerdem auch völlig unabhängig von den individuellen Risikofaktoren wirken, wie an den Beispielen "Socio-economic status" (SES) (Basagaña et al. 2004) und Katzenallergenen (Heinrich et al. 2006) veranschaulicht. Der Aspekt der systematischen Untersuchung der Varianz des "random intercept" für eine dichotome Zielgröße, wie sie für die Epidemiologie typisch ist, wird in internationalen Studien bisher kaum verwendet und ist somit auch für die Weiterentwicklung statistischer Möglichkeiten von großem Interesse. Natürlich sollten die Ergebnisse in weiteren Studien bestätigt werden. Da erst die Gesamtheit der verschiedenen Analyse-Level ein komplettes Bild ergibt, darf auch der individuelle Level nicht vernachlässigt werden (Pearce 1999). Die Berechnung dieses Levels sowie die gemeinsame Berechnung aller Level ist daher die logische Fortsetzung dieser Arbeit.

Die meisten Studien, die bisher Multilevel-Ansätze anwandten, konzentrierten sich auf die Untersuchung der Zusammenhänge, auf die Odds Ratio und auf die Risikoerhöhung, bzw. -senkung durch einen Risikofaktor (Juhn et al. 2005) (Pearlman et al. 2006) (Salmond et al. 1999) (Lagarde & Pershagen 1999) (Buffel et al. 2015), (Chiavegatto Filho & Kawachi 2015), (Chen et al. 2015), wie beispielsweise auch die Untersuchung zum SES (Basagaña et al. 2004).

Unsere Arbeit geht einen Schritt weiter und beschreibt den Einfluss von kontextuellen Risikofaktoren auf die internationale Varianz von Krankheitssymptomen. Es scheint, als sei sie die nach unserem Kenntnisstand erste Arbeit in dieser Form und in diesem internationalen Kontext. Nur eine andere Untersuchung konnte gefunden werden, die dieser Arbeit ähnlich ist: eine Untersuchung in den USA über die protektiven Effekte einer günstigen sozialen Umgebung auf die Asthma-Prävalenz (Gupta et al. 2009). Auch bezüglich Nahrungsmittelaufnahme und dem Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, wurde bereits eine ähnlich Arbeit unternommen, welche jedoch vor allem die "Intraclass Correlation" betrachtet (Sera & Ferrari 2015). Diese beschreibt das Verhältnis zwischen den unerklärten Varianzen zweier Level, hier die Zwischenzentren-Varianz und die Varianz innerhalb der Zentren, jedoch nicht den Anteil an der Gesamtvarianz, was die Interpretation erschwert.

4.2.1 Vergleiche der Ausgangsvarianz Tau² mit anderen Studien

Der Ausgangswert von Tau²% ohne erklärenden Risikofaktor, also Tau²% im Nullmodell, liegt in allen berechneten multivariaten Modellen bei etwa 10%: am niedrigsten ist er mit 7,56% in MM1 (Tab.11, S.56), am höchsten mit 11,27% im multivariaten Modell der recherchierten Ländervariablen (Tab.15, S.64). Diese Schwankungen entsprechen den Prävalenz-Unterschieden der Asthmasymptome von 0,76% bis 25,65%. In den verschiedenen Rechnungen mit nur einem Risikofaktor kann Tau²% in den jeweiligen Nullmodellen durchaus noch stärker variieren. Die Werte von Tau² - wenn sie nicht im Verhältnis mit der Gesamtvarianz stehen - reichen in den multivariaten Modellen dieser Arbeit von 0,27 bis 0,42.

In andere Arbeiten sind diese Werte meist deutlich geringer. Sie reichen von 0,14 in einer Studie über berichtete Asthma-Diagnosen in 287 Nachbarschaften und mit insgesamt 45000 Kindern (Gupta et al. 2009) bis zu 0,053 (Merlo et al. 2001) bzw. 0,052 (Ivert et al. 2013). Die deutlich höheren Werte dieser Arbeit lassen sich mit der oben beschriebenen großen Prävalenz-Spannbreite der Asthmasymptome erklären. Die Varianzreduktionen beziehen sich somit auf die 10% unerklärte Zwischenzentren-Varianz, die es mit diesen Modellen maximal zu erklären gibt.

4.2.2 Reliabilität und Genauigkeit der Schätzwerte

Wie im vorherigen Abschnitt gesehen, können die Werte für Tau²% im Nullmodell variieren: Das multivariate Modell "Sensitivitätsanalyse" (Tab.17, S.67) zeigte, dass Tau²% im Nullmodell schwach bei Veränderung der Zahl teilnehmender Kinder, aber stabil gehaltener Zentren-Zahl (9,3 bis 10%) und moderat bei Veränderung von Zentren- und Kinderzahl (8,8 bis 12,7%) variierte. Dies verdeutlicht, dass die Zahl teilnehmender Zentren einen höheren Einfluss auf die Ergebnisse hat, die Zahl teilnehmender Kinder jedoch auch relevant ist. Dieser Einfluss zeigt sich insbesondere auch bei den Ergebnissen der Varianzreduktion: Wie unter 3.3.7 bereits beschrieben, reduziert die erste Variable des Modells "Sensitivitätsanalysen", also der Risikofaktor "Ältere Geschwister", Tau²% in allen drei Varianten zu sehr unterschiedlichen Ausmaßen. Mitverantwortlich hierfür könnte folgende Zentren-Konstellation sein:

In der ersten Variante der Rechnung sind bei Zufügen der ersten Variable, abgesehen vom französischen Zentrum, alle Zenten enthalten. In den beiden anderen Varianten, in denen die Zahl der Zentren an das ganze Modell angepasst ist, fehlen unter anderem auch die Zentren "Kintampo" und "Pichincha". Diese beiden Zentren zeichnen sich dadurch aus, dass sie eine sehr geringe Asthmaprävalenz aufweisen und damit maßgeblich zur Varianz beitragen. Gleichzeitig zeigen sie unter allen Zentren die höchste Prävalenz an älteren Geschwistern und stellen somit Ausreißer dar, wie im entsprechenden Scatter Plot im Anhang zu sehen ist (Abb. Anhang 1, Appendix). Ältere Geschwister zeigen in dieser Arbeit einen schädlichen Effekt und Ergebnisse aus ISAAC Phase III weisen darauf hin, dass der vielfach diskutierte protektive Effekt durch eine größere Anzahl älterer Geschwister nur auf affluente Länder beschränkt ist (Strachan et al. 2015). Eine Adjustierung für die Anzahl älterer Geschwister durch Aufnahme der Variablen in das Modell würde die Prävalenz (das Intercept) dieser zwei Zentren im Verhältnis noch geringer werden lassen und somit einer Varianzreduktion entgegenwirken. Diese würde damit niedriger ausfallen, vergleiche Variante 1. Ein Wegfall der Zentren in den Varianten 2 und 3 könnte daher bewirken, dass die Varianzreduktion höher ausfällt. Auch die Tatsache, dass die Odds Ratio der Variante 1 die kleinste und die Odds Ratio der Variante 3

die größte aller drei Varianten ist, trägt dazu bei, dass Variante 3 schlichtweg das höchste Erklärungspotential besitzt (Daten nicht präsentiert).

Auch in anderen Modellen kam es durch abweichende Zahlen teilnehmender Zentren teilweise zu stark variierenden Einflüssen der Risikofaktoren. Bei Zufügen der Variable "Während des ersten Lebensjahrs mindestens einmal wöchentlich Kontakt zu Hund/en" beispielsweise waren die Ergebnisse die folgenden: im Modell mit 20 Zentren (Rechnung mit nur einem Risikofaktor, Tab.7, S.50) 71% Tau²%-Reduktion, im Modell mit 16 Zentren (MM1, Tab.11, S.56) 57% Tau²%-Reduktion und im Modell mit 17 Zentren (MM2, Tab.12, S.59) 79% Tau²%-Reduktion. Der Grund für die schwankenden Ergebnisse ist jedoch nicht alleinig die Zahl der Zentren in den Rechnungen, sondern die abweichenden Zentren-Kombinationen, die andere Ausreißer mit sich bringen. Es unterscheiden sich in den beiden Modellen folgende Zentren: Rom, Hawke's Bay, Porto Alegre (in MM1 fehlend, in MM2 vorhanden) sowie Reykjavik und Riga (in MM1 vorhanden, in MM2 fehlend). Diese Zentren sind somit mit für die unterschiedlichen Ergebnisse verantwortlich.

Es ist offensichtlich, dass die Zahl der teilnehmenden Zenten eine große Rolle spielt. Der Ausgangswert der Zentren-Zahl lag in dieser Arbeit nur bei 28 und auf Grund verschiedener Ausschlüsse kam es noch zu weiterer Reduktion der Zentren-Zahl: Einige Zentren weisen fehlende Informationen auf oder wurden auf Grund fehlender Äquivalenz der Fragen ausgeschlossen. Dies führt zu einer schnellen Reduktion der Zentren- und Kinderzahl bei Berechnung der multivariaten Modelle. Die Bewertung der quantitativen Ergebnisse und die darüber stattfindende Einschätzung der Wichtigkeit der einzelnen Risikofaktoren bedarf auf Grund dieser Problematik einer gewissen Vorsicht. Beispielsweise ist eine Variable, die im multivariaten Modell mehr erklärt als in der Rechnung mit nur einem Risikofaktor, ein Hinweis auf Schwankungen, die in diesen Größenordnungen durchaus auftreten können.

Die genannte Problematik bietet daher Anlass, über neue Möglichkeiten im Umgang mit fehlenden Werten nachzudenken.

4.2.3 Die kategoriale gegenüber der dichotomen Einflussgröße

Obwohl die Fallzahlen der einzelnen Kategorien für stabile Odds Ratio oft nicht ausreichen, besitzen die kategorialen Variablen in ihrer Gesamtheit einen höheren Informationsgehalt und dadurch deutlich mehr Erklärungspotential. Die dichotomen Varianten der Variablen geben durch die deutlich höheren Fallzahlen hingegen besseren Aufschluss darüber, ob ein Effekt vorhanden ist oder nicht und sollten somit vor Beginn der Berechnung der Modelle durchaus auch mit verschiedenen Cutpoints auf ihre Effekte getestet werden. Anschließend sollten für ein besseres Ergebnis jedoch die kategorialen Variablen in die Modelle eingefügt werden.

4.3 Erkenntnisse aus den Modellen mit nur einem Risikofaktor

4.3.1 Risikofaktor "Tier"

Das Themengebiet "Kontakt zu Tieren", bzw. "Tier als Haustier" kann Tau²% neben dem Themengebiet "Rauchen" von allen getesteten Risikofaktoren am besten erklären. Am stärksten zeigt sich mit einer Erklärung der internationalen Varianz von über 70% der während des ersten Lebensjahrs mindestens einmal wöchentlich stattfindende Kontakt zum Hund (Tab.7, S.50). Der Effekt dieser Variable ist mit einer Odds Ratio von 1,036 (Konfidenzintervall: 1,025; 1,046) deutlich schädlich, was sich jedoch relativiert, sobald weitere Variablen hinzugefügt werden: Werden dem Modell beispielsweise die Variablen "Während des ersten Lebensjahrs mindestens einmal wöchentlich Kontakt zu Bauernhoftieren" sowie "Während der Schwangerschaft Rauchen der Mutter" hinzugefügt, weist die Odds Ratio für die erste Variable zum einen keinen Effekt mehr auf, zum anderen steigt der Standardfehler der Odds Ratio deutlich (Daten nicht gezeigt). Der Grund hierfür könnte eine sehr wahrscheinlich vorhandene Korrelation der Variablen untereinander sein, welche die einzelnen Odds Ratio verfälscht. Inhaltlich wäre es möglich, dass die zugefügten Variablen einen ähnlichen "Charakter" besitzen und bei Zufügen zum Modell den Effekt der ersten Variable "übernehmen" und anstelle ihrer repräsentieren. Dieser Charakter könnte möglicherweise von einem sogenannten "westernization package" stammen, welches unter anderem die oben genannten Risikofaktoren (Kontakt zu Hund,

Kontakt zu Bauernhoftieren sowie Rauchen während der Schwangerschaft) vereint, unabhängig von der Richtung der Ausprägung. Das bedeutet, dass Länder oder Zentren mit einem ähnlichen Grad der "Verwestlichung" die beschriebenen Effekte bewirken könnten.

Es folgen im Anschluss auf Platz vier der Rangliste und mit einer Varianzreduktion von knapp 48% der während des ersten Lebensjahrs mindestens einmal wöchentlich stattfindende Kontakt zu Bauernhoftieren (Odds Ratio: 1,127, Konfidenzintervall: 1,064; 1,194). Anschließend reihen sich die Risikofaktoren "Während des ersten Lebensjahrs Hund als Haustier", "Während des ersten Lebensjahrs mindestens einmal wöchentlich Kontakt zu Katze/n" und "Derzeit mindestens einmal pro Woche Kontakt zu Bauernhoftieren" auf den Plätzen sechs, acht und neun ein. Unter den 30 besten Ergebnissen befinden sich außerdem noch das derzeitige Halten eines Hundes als Haustier (Platz 25) sowie das Halten eines Vogels (Platz 28), einer Katze (Platz 29) und anderen Klein- oder Felltierchen (Platz 30) während des ersten Lebensjahrs. Die Odds Ratio dieser Variablen deuten alle auf einen schädlichen Einfluss der Exposition hin und sind vergleichsweise effektstark.

Die meisten auf individuellem Level gefundenen Assoziationen deuten hingegen auf protektive Einflüsse durch den Kontakt zu Tieren (Waser et al. 2005) (Perzanowski et al. 2002) (Chen et al. 2010) (Fuchs et al. 2012), wobei jedoch gemutmaßt wird, dass die Meidung von Tieren seitens asthmatischer Kinder zumindest in Wohlstandsländern auch einen kleinen Teil der protektiven Effekte erklären könnte (Waser et al. 2005) (Chen et al. 2010). Vor allem der Kontakt zu Bauernhoftieren scheint jedoch auf Ebene individueller Daten eindeutig protektive Einflüsse auf die Entwicklung eines Asthma bronchiales zu haben (Genuneit 2012) (Horak et al. 2014).

Eine Studie, welche versucht die unerklärte Zwischenzentren-Varianz mit dem Risikofaktor-Themengebiet "Tier" zu erklären, konnte leider, trotz systematischer Recherche, nicht gefunden werden. Allerdings beschäftigte sich Elliott et al. in einer ökologischen Analyse mit der Assoziation von Asthmaprävalenz und der Exposition "Bauernhof" auf Bevölkerungslevel (Elliott et al. 2004). Es zeigte sich bei der Untersuchung, dass die Anzahl der Bauernhöfe, die Größe der

Wiesenfläche sowie die Anzahl der Rinder mit einem statistisch signifikanten Abfall der Asthmaprävalenz assoziiert sind. Etwas moderater, doch noch immer statistisch signifikant, war der Rückgang der Prävalenz im Zusammenhang mit Milchkühen und Huhn. Kein Zusammenhang konnte zwischen Asthmaprävalenz und Schweinen, sowie Weizenäckern gefunden werden. Elliott et al. konnten mit seiner Arbeit jedoch die allgemein gängige Annahme bestätigen, dass bestimmte Bauernhof-Expositionen mit geringerer Asthmaprävalenz bei Schulkindern assoziiert sind und legt nahe, dass an einer solchen Exposition Stoffe und Mechanismen beteiligt sein müssen, die protektiv wirken (Elliott et al. 2004).

Ein etwas anderes Bild zeigt sich bei Miteinbeziehung einer möglicherweise vorhandenen Allergieneigung in die Rechnung: Eine Studie aus dem deutschsprachigen Raum berichtet von unterschiedlichen Effekten durch Endotoxine, welche in Bauernhof-Umgebungen in Form von mikrobiellen Stämmen vorkommen - je nachdem, ob es sich um ein atopisches Individuum handelt oder nicht (Braun-Fahrländer et al. 2002). Der Kontakt zu Endotoxinen wies in der Untersuchung statistisch signifikante, protektive Einflüsse auf - jedoch nur in atopischen Individuen. In nicht-atopischen Individuen könnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang gefunden werden (Braun-Fahrländer et al. 2002). Da die Mehrheit der Information genannter Arbeiten jedoch nur in Wohlstandsländern erhoben wurde, kann keine Aussage zum Verhalten der untersuchten Zusammenhänge in nicht-affluenten Regionen oder in einem Datensatz wie diesem, mit nahezu weltweiter Erfassung, getroffen werden. Zudem macht es den Anschein, als dass die Zusammenhänge zwischen Atopie und Asthma vor allem in Gebieten mit höherem Wohlstand eine Rolle spielen und damit deutlich mit einer Verwestlichung zusammenhängen könnten (Björkstén 1996) (Björkstén et al. 1998) (Douwes & Pearce 2002). Dies erschwert einen Vergleich der Studien. Es gibt beispielsweise eindeutige Hinweise darauf, dass die Exposition mit Bauernhoftieren bei nicht-atopischen Kindern durchaus schädlich sein könnte (Brunekreef et al. 2012). Da der Großteil des kindlichen Asthmas in nicht-affluenten Ländern nicht-atopischer Natur ist (Weinmayr et al. 2007), ist es daher möglich, dass die Exposition vor allem in nicht-affluenten Gebieten schädliche Einflüsse haben könnte: Brunekreef et al. diskutieren, dass der Kontakt zu Bauernhoftieren während der Schwangerschaft der Mutter und während des ersten Lebensjahrs des Kindes in nicht-affluenten Ländern mit gesteigerter

Asthma-Symptomatik einhergeht (Brunekreef et al. 2012). Für die affluenten Länder zeigte sich hingegen kein solcher Effekt. Als mögliche Erklärung für den schädlichen Einfluss in nicht-affluenten Ländern werden die dort niedrigeren Hygienestandards und die höhere Intensität der Exposition mit mikrobiellen Substanzen sowie deren größere Vielfalt gegenüber affluenten Ländern diskutiert (Ege et al. 2011) (Boneberger et al. 2011) (Brunekreef et al. 2012).

Eine chinesische Studie über die Zusammenhänge zwischen Exposition zu Bauernhoftieren und Asthma fand ebenfalls eine starke positive Assoziation, vor allem bei Kindern ohne elterliche Allergieneigung (Dong et al. 2008). Eine Untersuchung in der Mongolei, welche zu den Staaten mit den höchsten Urbanisierungsraten gehört, weist daraufhin, dass die Atopie-Raten und auch die Asthma-Prävalenz mit zunehmender Urbanisierung steigen (Viinanen et al. 2005): Es zeigte sich zum einen, dass eine Exposition mit Herdentieren und gleichzeitige Nutzung von Biomasseheizanlagen (Tier-Dung) das Risiko für atopische Sensibilisierung deutlich senkte und das Halten von Tieren in den ländlichen Gegenden nicht mit Asthma assoziiert werden konnte. Im Gegensatz dazu stellte sich jedoch heraus, dass in der Hauptstadt Ulaanbaatar eine Exposition zu Tieren das Risiko für Asthma bronchiale um das Vierfache steigerte (Viinanen et al. 2007). Auch an Geflügelfarmen in Brasilien und Südafrika konnten schädliche Einflüsse durch die Exposition gefunden werden (Rees et al. 1998) (Faria et al. 2006). Eine Studie in Nepal fand heraus, dass es zu einer höheren Asthmaprävalenz kommt, wenn Geflügel nachts im Haus gehalten wird, auch wenn das Ergebnis für diesen Zusammenhang nicht statistisch signifikant war (Melsom et al. 2001).

Die Zusammenhänge zwischen Atopie, Wohlstand und Asthma scheinen sehr komplex und sollten aus diesem Grund weiter untersucht werden. Den Risikofaktoren "Tier" gelingt es in den Modellen dieser Arbeit, die internationale Variabilität in hohem Maße zu erklären - die Tatsache dass die Effekte alle schädliche Zusammenhänge vorgeben, kann eventuell auch mit der Art der "Exposition Bauernhof" begründet werden. Bei Elliott et al. wurden den Anbaugrößen von Heu und Weizen, sowie dem Halten von Rindern, Milchvieh, Hühnern und Schweinen untersucht. Im ISAAC-Modul hingegen wurde alleinig nach dem Kontakt zu Bauernhoftieren gefragt und dies nicht genauer spezifiziert.

Möglich wäre daher, dass die Ergebnisse durch andere Inhalte verfälscht wurden. Bei der ISAAC-Frage wäre beispielsweise auch möglich, dass der Kontakt zu Pferden, Eseln, Ziegen und Schafen genauso zu Bauernhoftiere gezählt wurden und dieser Kontakt das Ergebnis in eine andere Richtung lenkte. Weitere Untersuchungen mit genauerer Spezifizierung des Risikofaktors "Bauernhof" sind deswegen vonnöten. Auch die Tatsachen, dass sich die Prävalenz von Haustierbesitzern und die kommunale Exposition mit Allergenen stark in verschiedenen Gegenden sowie auch in unterschiedlichen Untersuchungen unterscheiden, könnte für die in verschiedenen Studien demonstrierten unterschiedlichen Effekte verantwortlich sein (Al-Mousawi et al. 2004). In jedem Fall ist es empfehlenswert, die Zusammenhänge sowohl auf individueller als auch auf Zentrumsebene erneut zu untersuchen, um die Richtung der Assoziation weiter zu entschlüsseln.

4.3.2 Risikofaktor "Rauchen"

Der Risikofaktor "Während der Schwangerschaft Rauchen der Mutter" liegt, bezogen auf die anderen Risikofaktoren des Themengebiets "Rauchen", in der Rangliste am weitesten vorne (Tab.7, S.50). Die Varianzreduktion auf Zentrumsebene liegt bei über 50% und auf der Gesamtliste der Regressionsergebnisse steht der Risikofaktor auf Platz zwei. Die Odds Ratio beträgt 1,039 und liegt im Konfidenzintervall zwischen 1,024 und 1,054, was auf einen deutlich schädlichen Einfluss schließen lässt. Danach folgen die Risikofaktoren "Anzahl der gerauchten Zigaretten im Haus" auf Platz drei, "Während des ersten Lebensjahrs Rauchen der Mutter" auf Platz sieben und "Derzeit Rauchen der Mutter" auf Platz 18. Damit erklären die Risikofaktoren "Rauchen" einen sehr beträchtlichen Anteil von Tau²% und haben großen Einfluss auf die internationalen Unterschiede in der Prävalenz. Alle genannten Variablen weisen ausgeprägt schädliche Effekte auf.

Bei Durchsicht aktueller Literatur zu individuellen Variablen bestätigt sich der durchweg schädliche Effekt durch das Rauchen (Burke et al. 2012) (Ding et al. 2015) (Jaakkola et al. 2006) (Gilliland et al. 2001). Am deutlichsten scheint vor allem das Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft zu einem erhöhten

Risiko zu führen, an Asthma zu erkranken. In einem 2012 erschienenen Review ist teilweise ist von einer Risikoerhöhung von über 50% die Rede (Burke et al. 2012). Ökologische Studien, welche mit dieser Arbeit am ehesten vergleichbar sind und wegen Ermangelung anderer vergleichbarer Arbeiten herangezogen werden müssen, weisen darauf hin, dass auch passives Rauchen einen starken Einfluss auf die mögliche Entstehung von Asthma hat (Mitchell & Stewart 2001) (Goodwin 2007). Asher schreibt in ihrem Review zu den ökologischen Analysen der ISAAC Phase I - Daten unter anderem, dass ein positiver Zusammenhang zwischen rauchenden Frauen und der Prävalenz von Asthmasymptomen gefunden werden konnte (Asher et al. 2010).

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen in dieselbe Richtung wie oben genannte Arbeiten und sind demnach stark plausibel. Auch die Tatsache, dass sich viele Variablen des Themengebiets "Rauchen" im oberen Teil der Rangliste befinden, bekräftigt die Echtheit der Einflüsse. Bei Betrachtung aller "Rauchen"-Variablen fällt jedoch auf, dass die Variable "Vorhandensein rauchender Personen im Haushalt", eine dichotome Variable, in der Rechnung mit nur einem Risikofaktor lediglich 0,4% von Tau²% erklärt und auf Platz 115 der Rangliste liegt, wohingegen die kategoriale Variable "Anzahl der gerauchten Zigaretten im Haushalt" mit allen Kategorien im Modell knapp 50% erklärt und auf Platz drei liegt. Dies könnte zum einen daran liegen, dass in der kategorialen Variable durch ihre vier Kategorien schlicht mehr Erklärungspotential steckt. Andererseits könnte man schlussfolgern, dass gerade die Anzahl der Zigaretten eben für die Erklärung verantwortlich ist. Bei Betrachtung der Odds Ratio der dichotomen Variable wird jedoch ersichtlich, dass der Effekt mit 0,997 (Konfidenzintervall: 0,976; 1,017) sehr schwach bis eigentlich nicht vorhanden ist. Für eine starke Varianzreduktion müssen zum einen deutliche Prävalenz-Unterschiede zwischen den Zentren vorkommen und zum anderen ein Zusammenhang bestehen. Dieser wird durch die Stärke der Odds Ratio ausgedrückt und erklärt in diesem Fall das schwache Ergebnis der Variablen.

4.3.3 Risikofaktor "Häufigkeit der sportlichen Aktivität"

Der Risikofaktor "Häufigkeit der sportlichen Aktivität des Kindes" erklärt mit einer Varianzreduktion von knapp 48% einen erheblichen Anteil der internationalen

Variabilität auf Zentrumslevel und liegt auf der Rangliste auf Platz fünf (Tab.7, S.50). Eine täglich stattfindende sportliche Aktivität erwies sich im Vergleich zu allen anderen Exposition als protektiv, wie sich in einem Versuch der Dichotomisierung mit unterschiedlichen Cutpoints herausstellte (Daten nicht präsentiert).

Bei Durchsicht aktueller Literatur mehren sich die Hinweise, dass der während der letzten Jahrzehnte durchschnittlich absteigende Grad der Fitness bei Kindern zum Anstieg der Asthmaprävalenz und der Schwere der Symptomatik beitragen könnte (Lucas & Platts-Mills 2005). Eine finnische Fall-Kontroll-Studie mit 262 Zwillingspaaren fand ein niedrigeres Asthma-Risiko für den Zwilling, der an regelmäßigem Training teilnahm, im Vergleich zum anderen Zwillingskind (Huovinen et al. 2001). Rasmussen et al. zeigte in einer prospektiven Studie gar eine statistisch signifikante Korrelation zwischen reduzierter körperlicher Aktivität und einer Entwicklung von jugendlichem Asthma. Außerdem zeigte sich während seiner Arbeit, dass eine hohe körperliche Fitness generell mit einem reduzierten Risiko für eine Entwicklung von Asthma zusammenhängt (Rasmussen et al. 2000).

Andere Arbeiten konzentrieren sich hingegen mehr auf den leichter zu erhebenden Risikofaktor "Body Mass Index" (BMI). Eine Fragestellung ist beispielsweise, ob Kinder mit erhöhtem BMI tatsächlich häufiger an Asthma erkranken oder ob es vielmehr nur zu asthmaähnelnder Symptomatik kommt, welche unter anderem durch anatomische Abweichungen oder vermehrte Atemanstrengung verursacht werden könnte (Schachter et al. 2001). Es zeigte sich, dass fettleibige Kinder (BMI > 35 kg/m^2) durchaus eine höhere Prävalenz von Asthmasymptomen, diagnostiziertem Asthma und Medikamentengebrauch vorweisen können, jedoch weder erhöhte Atemwegobstruktion noch gesteigerte Atemwegempfindlichkeit auf die Gabe von Histamin (Schachter et al. 2001).

Leider konnte bisher keine Untersuchung zum Effekt der durchschnittlichen Häufigkeit der sportlichen Aktivität von Kindern auf Bevölkerungslevel und der Prävalenz von Asthmasymptomen gefunden werden, jedoch scheinen die Assoziationen auf individueller Ebene in dieselbe Richtung zu gehen wie die dieser Arbeit.

Bei Betrachtung der Ausreißer dieses Risikofaktors im Scatter Plot wird deutlich, welche beiden Zentren für die starke Varianzreduktion mitverantwortlich sein könnten: In Porto Alegre weisen die Kinder eine durchschnittlich sehr geringe sportliche Aktivität auf (knapp 21% in der Kategorie <1x/Monat), leiden aber an der in dieser Studie höchsten Asthmaprävalenz (25,65%). Anders im Zentrum "Pichincha", in dem die Asthmaprävalenz die niedrigsten Werte dieser Arbeit hat (0,78%), die sportliche Aktivität der Kinder jedoch mit 57,5% in der Kategorie "täglich" an der Spitze liegt. Allein durch diese Beziehung zueinander reduziert sich Tau²% stark. Zum Vergleich wurde die Rechnung ohne das brasilianische Zentrum wiederholt: Die Varianzreduktion betrug in dieser Rechnung etwa 10 Prozentpunkte weniger. Dies verdeutlicht den starken Einfluss dieses Zentrums auf das Ergebnis.

Allerdings lassen sich an dieser Stelle Spekulationen zur Kausalität anschließen: Ist es möglich, dass die Prävalenz des Asthmas in Brasilien, wo jedes vierte Kind betroffen zu sein scheint, zu einer niedrigeren Prävalenz der sportlichen Aktivität des ganzen Zentrums führen kann? Die Variable "Häufigkeit der sportlichen Aktivität" lässt durchaus einen starken kontextuellen Charakter vermuten, denn es ist wahrscheinlich, dass sich Kinder in ihrem sportlichen Verhalten ihren Altersgenossen angleichen. Dies könnte durch Sportvereine, in denen die Freunde Mitglied sind (eher affluente Zentren), durch das freizeitliche Treffen zum Fußballspielen, Rennen, Klettern o.ä. (eher nicht-affluente Zentren) oder durch Angebote an Schulen und anderen Einrichtungen bedingt sein. Diese Arbeit kann auf Grund ihres Querschnittstudiendesigns jedoch keine Aussagen zur Kausalität der gefundenen Assoziationen treffen, weswegen weitere Untersuchungen mit anderem Studiendesign von Nöten sind.

4.3.4 Risikofaktor "Lebensmittel"

Die Risikofaktoren aus dem Bereich Ernährung spielen unter den 30 ersten Plätzen der Ergebnis-Rangliste eine große Rolle (Tab.7, S.50). Am stärksten zeigt sich auf Platz 10 der Rangliste der Konsum von gekochtem, grünem Gemüse mit einer Varianzreduktion von gut 40%. Die dichotome Variante der Variable, welche uns Aufschluss über die Effektstärke geben kann, deutet auf eine protektive Assoziation (Odds Ratio: 0,985, Konfidenzintervall: 0,97; 0,999). Darauf folgen der

Konsum von Burgern (Platz 15) und der Konsum von rohem grünen Gemüse (Platz 19), welche in dieser Arbeit beide protektiv zu sein scheinen.

Auf individueller Ebene gilt ein starker Zusammenhang zwischen der Ernährungsweise in jungen Lebensjahren und der Entwicklung eines Asthma bronchiale als ziemlich sicher (Lumia et al. 2015) und eine hohe Zufuhr an Gemüse scheint protektiv gegen allergisches Asthma und bronchiale Hyperreagibilität zu wirken (Protudjer et al. 2012). Andere Arbeiten kommen auf ähnliche Resultate (Nagel et al. 2010) (Wickens et al. 2005) (Rubin et al. 2004). Auch Ding et al. beschreibt in seinem Review, dass die Ernährung und ihr Zusammenhang mit Asthma zwar kontrovers diskutiert wird, die gängige Meinung aber besagt, dass eine geringe Zufuhr an Antioxidantien und eine gesteigerte Zufuhr an Burgern und Fastfood zu einer Steigerung der Asthmaprävalenz bzw. der bronchialen Hyperreagibilität führen (Ding et al. 2015).

Da keine Studie zur Varianzreduktion von Asthmasymptomen durch Ernährungsfaktoren auf Bevölkerungslevel gefunden werden konnte, sind die Ergebnisse dieser Arbeit am besten mit ökologischen Analysen vergleichbar. In ihrem Review über die ökologischen Analysen zu den ISAAC Daten aus Phase I diskutiert Asher einen protektiven Effekt von pflanzlichen Lebensmitteln und bekräftigt die in dieser Arbeit gefundene Assoziation des grünen Gemüses mit Asthmasymptomen. Der von ihr geschilderte protektive Effekt beschreibt möglicherweise vorhandene Auswirkungen auf die intestinale Mikroflora, welche für eine Reifung der Th1-Immunabwehr notwendig ist, sowie Effekte durch enthaltene Antioxidanten (Asher et al. 2010). Bezüglich des Konsums von Milch und Fleisch konnten hingegen keine Zusammenhänge beobachtet werden (Asher et al. 2010). Die ökologischen Analysen können auf Grund der fehlenden Information zur Exposition einzelner Individuen jedoch keinen direkten Zusammenhang beschreiben, sondern vielmehr nur eine Richtung vorgeben und gegebenenfalls eine gewisse Indikator-Funktion übernehmen, für etwas, was möglicherweise mit der Prävalenz der Lebensmittel zusammenhängt.

Bei Vergleich der in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse und der Literatur erscheinen die protektiven Einflüsse des Gemüses durchaus plausibel. Die Tatsache, dass der Konsum von Burgern in dieser Arbeit eher schützende Effekt

aufweist, erstaunt jedoch. Ursächlich hierfür könnten die vielen sehr verschiedenen Zentren mit ihren durchaus voneinander abweichenden Verständnissen von Nahrungsmitteln sein. Unter anderem besteht der Verdacht, dass beispielsweise in Albanien eine "Missklassifizierung" stattgefunden haben könnte (persönliches Gespräch mit Dr. G. Weinmayr, Ulm und Prof. D. Strachan, London (Weinmayr & Strachan 2015)): Das dort weit verbreitete Gericht aus Hackfleisch weist eine Ähnlichkeit zu "Burgern" auf, kann jedoch nicht als Fast Food gewertet werden. Da der Konsum dieses Gerichts häufig ist, die Asthmaprävalenz in Albanien jedoch niedrig (4,38%), kann es durchaus möglich sein, dass daraus falsche Effekte entstanden sind. Andererseits zeigt auch eine bereits veröffentlichte ISAAC-Publikation statistisch signifikante protektive Odds Ratio für den Konsum von Burgern - allerdings nur in nicht-affluenten Länder und stärker ausgeprägt für Kinder mit positivem SPT (Nagel et al. 2010). Bei Adjustierung für den Grad der mütterlichen Bildung als Indikator für SES zeigte sich keine Veränderung. Die Tatsache, dass die Assoziationen des Risikofaktors über alle Zentren vor allem den Zusammenhängen in nicht-affluenten Ländern ähneln, konnte auch auf dem Themengebiet "Tier" beobachtet werden.

Auch fällt auf, dass eine Art Lebensmittel in dieser Arbeit ein unerwartet unbedeutendes Ergebnis vorweist: Die kategoriale Variante der "Fisch"-Variable steht mit einer Varianzreduktion von knapp 12% erst auf Platz 51 der Rangliste. Zwar lässt sich, wie bereits erwähnt, nicht direkt von einem möglicherweise vorhandenen Zusammenhang zwischen individueller Exposition und individuellem Risiko auf Ergebnisse in Untersuchungen auf Zentrumsebene schließen, doch wurden in einigen anderen Studien auf individueller Ebene bereits statistisch signifikante, negative Zusammenhänge zwischen dem Konsum von Fisch und der Entwicklung von Asthmasymptomen beschrieben (Nagel et al. 2010) (Arvaniti et al. 2011) (Lumia et al. 2015). Eine Erklärung für das schwache Ergebnis könnte sein, dass die Häufigkeit des Fischkonsums in einem Zentrum keinen repräsentativen Eindruck dieses Zentrums vermitteln kann, da Fisch möglicherweise weniger in den Schulkantinen oder bei Besuch von Freunden gekocht wird, da im Kindesalter die Abneigung gegen Fisch generell höher ist und Fleisch dementsprechend beliebter ist. Möglicherweise ist Fisch auch teurer als andere Nahrungsmittel. Dann würde allein die Familie oder der/die Befragte selbst über die Häufigkeit des Konsums entscheiden und der kontextuelle Charakter

wäre abgeschwächt. In diesem Fall könnte Fischkonsum auf individueller Ebene protektiv sein, die kontextuelle Varianz jedoch nicht notwendigerweise erklären.
Es sollte dennoch hervorgehoben werden, dass der kontextuelle Charakter der Ernährungsvariablen gut nachvollziehbar ist: Die Nahrung ähnelt sich in hohem Maße in gewissen Regionen und durch den Aufenthalt bei Freunden, in der Schule oder anderen Betreuungsstätten kommen die Kinder viel in Kontakt mit regionalen Speisen und Produkten. Daher ist es plausibel, dass eine bestimmte Ernährungsweise und die Häufigkeit des Konsums bestimmter Lebensmittel eine hohe oder niedrige Asthmaprävalenz in einem Zentrum zu unterschiedlichem Maße erklären könnte.

4.4 Erkenntnisse aus den multivariaten Modellen

Die multivariaten Modelle aus dieser Arbeit wurden entwickelt, um festzustellen, wie viel von Tau²% durch Hinzufügen verschiedener kontextueller Risikofaktoren zu einem Modell erklärt werden kann. Die einzelnen Risikofaktoren fügen jeweils ihre Information zum Modell hinzu und erklären in ihrer Gesamtheit die Unterschiede in der Asthma-Prävalenz zu den entsprechenden Prozentwerten. Diese reichen in den verschiedenen Modell-Konstellationen von 60,25% im Modell der recherchierten Ländervariablen (Tab.15, S.64) bis zu 98,75% in MM2 (Tab.12, S.59). In anderen Studien reduziert sich Tau²% in multivariaten Modellen um bis zu 50% bei Zufügen von Variablen auf Ebene von Nachbarschaften (Gupta et al. 2009), bzw. um 37% bei alleinigem Zufügen der Variable "Nachbarschaftsdeprivation" (Ivert et al. 2013). Ivert et al. kommen bei zusätzlichem Einfügen von Variablen auch auf individuellem Level auf ähnlich hohe Werte, etwa 96%, (Ivert et al. 2013), wie in dieser Arbeit der Fall.

Die hohe Varianzerklärung der multivariaten Modelle dieser Arbeit war dennoch überraschend und sollte mit Vorsicht betrachtet werden: Einerseits erscheint es wenig realistisch, die Gesamtheit von Tau²% mit wenigen Risikofaktoren erklären zu können, da es noch andere Faktoren geben muss, die mit den internationalen Unterschieden der Asthmaprävalenz zusammenhängen müssen. Zudem könnten die hohen Werte auch an Unsicherheiten der Schätzer aufgrund zu geringer Zentren-Zahl gelegen haben.

In den multivariaten Modellen konnte beobachtet werden, dass einige der Variablen im jeweiligen multivariaten Modell weniger erklären als in der Rechnung mit nur einem Risikofaktor. Zwar sind die Werte der einzelnen Rechnungen wegen der abweichenden Zahlen teilnehmender Kinder und Zentren schlecht zu vergleichen, doch ließ sich diese Tendenz auch in dem Modell "Recherchierte Ländervariablen" beobachten, in welchem die Zahlen exakt denen der Rechnungen mit nur einem Risikofaktor entsprechen. Eine mögliche Erklärung ist, dass eine Variable, die im Modell weniger zu Erklärung beitragen kann als erwartet, dem jeweiligen Modell keine neue Information mehr zufügen kann. Eine andere Variable, die vor dieser dem Modell zugefügt worden ist, muss somit einen ähnlichen Erklärungscharakter besitzen.

4.4.1 Effekte durch Wohlstandsindikatoren

Um zu überprüfen, ob in dieser Arbeit ein Zusammenhang zwischen Verwestlichung und einer steigenden Prävalenz von Asthmasymptomen existiert, wurden in dem Modell zur Analyse des Einflusses von Wohlstand (Tab.16, S.66) verschiedene Wohlstandsfaktoren getestet.

Die Wohlstandsindikatoren "Bevölkerungsanteil in urbanen Regionen" sowie "Bruttonationaleinkommen in USD" steigern die Varianzreduktion in den jeweiligen Modellen lediglich um etwa vier bis fünf Prozentpunkte im Vergleich zu den Einzelrechnungen, in denen sie Tau²% um 32% bzw. um 11% reduzieren. Ferner sind die Ergebnisse deutlich niedriger im Vergleich zu der Variable "Häufigkeit der sportlichen Aktivität", welche eigentlich an dieser Stelle in MM1 (Tab.11, S.56) steht und die Varianz um weitere 17 Prozentpunkte steigert. Auch die Odds Ratio der eingefügten, recherchierten Variablen sind, im Vergleich zu den Odds Ratio der Modelle mit nur einem Risikofaktor, deutlich abgeschwächt. Dies deutet darauf hin, dass in den Modellen bereits Wohlstandsindikatoren oder zumindest bereits Anteile der Information enthalten sein könnten und die Effekte der beiden zugefügten Variablen dadurch reduziert, bzw. gering sind.

Da es mittlerweile die gängige Meinung ist, dass "Verwestlichung" unter anderem mit zunehmenden Krankheitssymptomen und daher einer erhöhten Asthmaprävalenz einhergeht (Björkstén et al. 1998), man sich jedoch nicht sicher

ist, welche Faktoren hierbei eine Rolle spielen, muss auch folgendes bedacht werden: Angenommen, alle Variablen, die Tau²% in dieser Arbeit in hohem Maße reduzieren, seien ebenfalls starke Wohlstandsindikatoren, könnte das hohe Ausmaß der Erklärung dieser Variablen auch dadurch bedingt sein. Konkret bedeutet das, dass beispielsweise die Variablen "Während des ersten Lebensjahrs mindestens einmal wöchentlich Kontakt zu Hund" und "Während der Schwangerschaft Rauchen der Mutter" stärker mit relevanten Wohlstandsfaktoren verbunden sein könnten als andere, schwächere Variablen der weiter unten liegenden Plätze der Rangliste.

4.4.2 Effekte durch den SPT

Es ist zu erwarten, dass Atopie einen nicht unerheblichen Teil von Tau²% erklärt. Von dieser Tatsache leitet sich die Frage ab, inwieweit die untersuchten Risikofaktoren noch zusätzlich zu einer Varianzreduktion beitragen, das heißt einen Effekt haben, welcher unabhängig von Atopie ist. Einer bereits veröffentlichen ISAAC-Untersuchung zufolge, scheinen atopische und nicht-atopische Kinder außerdem unterschiedliche Risikofaktor-Profile zu besitzen (García-Marcos et al. 2005). Das beste statistische Vorgehen um diese unterschiedlichen Profile zu untersuchen, wäre eine separate, stratifizierte Auswertung von atopischen und nicht-atopischen Kindern im Sinne einer möglichen Effektmodifikation. Da unsere Modelle jedoch sehr sensibel auf die Anzahl im Modell vorhandener Zentren und Kinder reagieren, wurde in dieser Arbeit stattdessen adjustiert. Dieses Vorgehen kann ebenso erste Hinweise auf die Rolle der Atopie liefern. Mit dem Modell, welches für SPT adjustiert wurde (Tab. 18, S. 68), wurde demnach getestet, wie sich die Effekte verändern, wenn der Einfluss der Atopie "ausgeschaltet" wird. Die Erwartung war, dass die Werte der Tau²%-Reduktionen bei den Risikofaktoren abgeschwächt sein würden, bei denen Atopie eine Rolle spielt.

Um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde die Rechnung in zwei Varianten durchgeführt (MM3 mit individueller SPT-Variable sowie MM3 eingeschränkt auf die Kinder mit Information zum SPT, jedoch ohne SPT-Variable), wie unter 2.6.8 beschrieben. Die Ergebnisse der beiden Varianten weisen kaum Unterschiede auf und die Zahlen der Varianzreduktion ähneln sich stark. Am stärksten

unterschieden sich mit fünf Prozentpunkten Abweichung die Varianzreduktionen der beiden Modelle bei Zufügen der Variable "Impfung gegen Masern": Die Variable erklärt im Modell mit SPT etwa 59%, wohingegen sie im Vergleichsmodell nur knappe 54% erklärt, was jedoch auch ein Effekt der Ungenauigkeit sein könnte. Eine alternative Erklärung dafür, dass die Variable im Modell mit SPT mehr erklärt, könnte sein, dass der Risikofaktor vor allem über nicht-atopische Mechanismen funktioniert.

Dieses Modell veranschaulicht damit die überraschend geringen Auswirkungen durch Adjustierung und dass ein "Angleichen" der Atopie das Verhalten der Risikofaktoren im Modell kaum zu verändern scheint. Es liegt daher die Vermutung nahe, dass die Effekte der Atopie auf Zentrumsebene eine geringere Rolle zu spielen scheinen als auf individueller Ebene.

4.5 Stärken und Schwächen

Durch fehlende Informationen sowie Ausschlüsse verschiedenster Art gelingt es mit den Daten der ISAAC-Studie Phase II nicht, multivariate Modelle zu erstellen, in denen die Zahl der Zentren weiter als 21 maximiert werden konnte. Obwohl die für diese Art der Auswertung letztendlich doch geringe Anzahl teilnehmender Zentren in dieser Arbeit eine Schwäche darstellt, ist die Tatsache, dass verschiedene Variablen desselben Themengebiets unter den ersten Risikofaktoren der Rangliste liegen, ein Hinweis auf die Echtheit der Effekte. Die Analyse kontextueller Risikofaktoren ist sinnvoll, um neue Risikofaktoren zu identifizieren und gibt einen Hinweis darauf, zu welchem Ausmaß internationale Prävalenz-Unterschiede erklärt werden können. Diese Arbeit beweist die Durchführbarkeit des Ansatzes und demonstriert das Verhalten von Tau²%, was bisher in einer internationalen Studie dieser Größe einmalig ist. Vergleichbare Daten sind in der Literatur nicht zu finden, weswegen diese Arbeit wertvolle Informationen liefert. Die Vielfalt der Studienzentren mit einem großen Anteil nicht-europäischer Zentren sowie die objektive Messung der Atopie sind zudem Stärken dieser Arbeit. Durch die hohe Qualität der Daten und ihrer aufwändigen und intensiven Erhebung sowie durch die Anwendung von Rückübersetzungen besitzt diese Arbeit eine große Aussagekraft. Vor allem die homogene und einheitliche Zielgrößen-Befragung ist einzigartig und ermöglicht erst die Analyse der

kontextuellen Risikofaktoren in einer internationalen Multicenterstudie. Im Gegensatz dazu ist der Risikofaktoren-Fragebogen inhomogener: Zum Teil wurden Fragen unterschiedlich gestellt, was mit an den großen kulturellen Unterschieden liegt. Die Tatsache, dass es sich um eine Querschnittstudie handelt, stellt zudem eine Schwäche dar, da keine Aussage zu Kausalität getroffen werden kann. Außerdem können die erhaltenen Werte für die Reduktionen von Tau²% nicht als genaue quantitative Schätzungen gewertet werden, sondern nur als beste Annäherung in einer explorativen Analyse.

4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Erstmals in dieser Arbeit wurde untersucht, inwieweit sich die internationale Variabilität von Asthmasymptomen mit Hilfe kontextueller Umweltfaktoren in Multilevel-Modellen erklären lässt. Die internationale Variabilität wird in diesem Ansatz durch die unerklärte Zwischenzentren-Varianz Tau² dargestellt. Die Anwendung der beschriebenen Methodik im Kontext von Asthma bei Kindern stellt sowohl das Neue dieser Arbeit als auch ihre hauptsächliche Stärke dar, denn sie bestätigt die Durchführbarkeit des beschriebenen Ansatzes.

Durch die individuelle Information der Zielgröße umgehen Multilevel-Analysen das bei ökologischen Analysen auftretende Problem des ökologischen Trugschlusses. Neben einer großen Anzahl teilnehmender Kinder (50503 insgesamt) verfügt der Datensatz auch über eine hohe Spannbreite der Prävalenz (0,76% bis 25,65%), die für das Auffinden eines vorhandenen Einflusses von kontextuellen Risikofaktoren von entscheidender Bedeutung ist. Die sich in diesem Kontext doch als klein erweisende Zahl an Zentren stellt leider eine Limitierung der Arbeit dar, da in der Größenordnung von maximal 28 den multivariaten Modellen zur Verfügung stehenden Studienzentren der Einfluss der ökologischen Risikofaktoren auf Tau²% ungenaue Schätzwerte zu liefern scheint: Die Ergebnisse lassen sich stark durch Anzahl und Art der teilnehmenden Zentren beeinflussen, zu einem geringeren Ausmaß auch durch die Anzahl teilnehmender Kinder. Die quantitativen Ergebnisse dieser explorativen Analyse sind daher durch eine relativ große Ungenauigkeit gekennzeichnet.

Die Prävalenz-Unterschiede konnten in den unterschiedlichen Modellen zu großen Anteilen erklärt werden: Die jeweiligen Reduktionen der unerklärten Zwischenzentren-Varianz, die als Anteil an der Gesamtvarianz, also Tau²%, berechnet wird, reichen in den multivariaten Modellen von 60,25% bis 98,75%. Ferner konnten einige wichtige Umweltfaktoren als kontextuelle Variablen mit einer Entwicklung von Asthmasymptomen in Zusammenhang gebracht werden und es konnte gezeigt werden, ob ihr jeweiliger Einfluss von protektiver oder schädlicher Art ist. Dieser Arbeit gelingt es damit, zu demonstrieren, dass kontextuelle Umweltfaktoren bei der Erklärung der internationalen Variabilität eine große Rolle spielen. Bedeutende Faktoren für die internationale Variabilität sind unter anderem der Kontakt zu Hunden und anderen Tieren, das Halten dieser Tiere als Haustiere, sowie Zigarettenrauch (vor allem Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft und während des ersten Lebensjahrs des Kindes). Der während des ersten Lebensjahrs mindestens einmal wöchentlich stattfindende Kontakt zu Hunden reduziert Tau²% beispielsweise um gute 70%, das Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft um gute 50%. Außerdem spielen einige bereits in anderen Arbeiten gefundene, schädliche bzw. protektive Einflüsse von bestimmten Lebensmitteln eine Rolle.

In den multivariaten Modellen zeigte sich desweiteren, dass einzelne Risikofaktoren dort erheblich weniger zur Reduktion von Tau²% beitragen als in den jeweiligen Modellen mit nur einem Risikofaktor, was eventuell für einen dahinterliegenden, gleichen Einflussfaktor stehen könnte. Bei Adjustierung auf den SPT zeigte sich ferner, dass ein "Ausschalten" des Effekts der Atopie überraschend wenig Veränderung bewirkt. Es liegt daher die Vermutung nahe, dass die Effekte der Atopie für die getesteten Risikofaktoren auf Zentrumsebene eine geringere Rolle zu spielen scheinen als auf individueller Ebene.

Eine Untersuchung der Risikofaktoren auch auf individueller Ebene ist auf Grund einer höheren Fallzahl für den Risikofaktor-Einfluss (Einfluss des Risikofaktors kann zwischen jedem Kind variieren statt nur zwischen den Zentren) empfehlenswert und wird daher am Institut derzeit durchgeführt. In zukünftigen multivariaten Modellen ließe sich folglich die risikofaktorenbedingte Änderung der Varianz der Asthmasymptome anhand zweier Ebenen - dem Bevölkerungslevel

und dem individuellem Varianzlevel - betrachten, was eine logische Fortsetzung der bisherigen Arbeiten ist.

Zusätzlich ließe sich bei geeigneter Datenlage auch noch die Ebene der Länder zufügen, sodass ein 3-Level-Modell entstehen könnte. Die Daten der ISAAC Phase II scheinen hierfür jedoch nicht geeignet, da sehr wenige Länder mehrere Zentren aufweisen (im Schnitt 1,3 Studienzentren pro Land), bedingt durch die wenigen Länder, die mehrere Studienzentren aufweisen. Daher sollte dieser Teil in einer anderen Arbeit mit einer anderen Datengrundlage, beispielsweise mit ISAAC Phase III, fortgesetzt werden. ISAAC Phase III bietet sich dank einer Vielzahl an Studienzentren und der Tatsache, dass viele Länder mehrere Zentren beinhalten (im Schnitt: 2,4 Studienzentren pro Land) (Lai et al. 2009), für eine Wiederholung der Rechnungen an, auch um die Hinweise, die diese Arbeit liefert, in einer größeren Studie bestätigen zu können. Im Gegensatz zu Phase II verfügt Phase III jedoch nicht über Informationen zum SPT, weswegen bei Verwendung dieser Phase die Effekte durch Atopie nicht beurteilt werden können. Die Betrachtung eines "public health" - Problems aus ganzheitlicher und epidemiologisch sinnvoller Sichtweise, welche auch dem sozialen und geographischen Kontext Beachtung schenkt, wäre durch Anwendung eines solchen 2- oder 3-Level-Modells gewährleistet (Pearce 1999). Dies ermöglicht zunächst einen ersten Eindruck über gegebenen Assoziationen auf Bevölkerungslevel und verhindert, dass das "große Ganze" übersehen wird. Auch entstehende Präventionsmaßnahmen greifen damit wirklich auf den Ebenen, auf denen die Untersuchungen stattgefunden haben (McKinlay 1993).

Ein weiterer Ausblick in die Zukunft handelt von der notwendigen Optimierung im Umgang mit fehlenden Werten und den daraus folgenden kleinen Zentren-Zahlen in den multivariaten Modellen. Als eine Möglichkeit wäre hier die "Missing-Imputation" zu nennen: die Angleichung fehlender Beobachtungen, wodurch die Zahl teilnehmender Kinder und Zentren maximiert und die Ergebnisse präzisiert werden könnten (Carrig et al. 2015) (Aittokallio 2009) (Patrician 2002). Desweiteren sollte von statistischer Seite überprüft werden, ob und ab wann ein multivariates Modell seine Kapazitäten erreicht, wie sich dies ausdrückt und wie damit umgegangen werden kann, denn zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit konnte diesbezüglich noch keine sichere Aussage getroffen werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Arbeit ist, die große internationale Variabilität von Asthmasymptomen mit Hilfe von kontextuellen Umweltfaktoren in Multilevel-Modellen zu erklären. Die großen Prävalenz-Unterschiede der Symptome sowie das Muster der zeitlichen Veränderung der Prävalenz deuten auf eine Beteiligung von Umweltfaktoren, deren Einfluss in dieser Arbeit auf Ebene der Zentren gemessen wird. Durch die Anwendung von Multilevel-Modellen kann der ökologische Trugschluss, ein Manko ökologischer Analysen, umgangen werden. Ferner verfügt die Zielgröße bei dieser Art Analyse über eine individuelle Information, was einen Informationsgewinn darstellt. Für diese Arbeit stand der Datensatz der Phase II der Studie "ISAAC" (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) zur Verfügung. Es nahmen 28 Studienzentren an dieser Arbeit teil. Die verwendeten Risikofaktoren, welche den Anteil der unerklärten Zwischenzentren-Varianz an der Gesamtvarianz, Tau²%, erklären sollen, stammen aus dem Risikofaktoren-Fragebogen oder wurden zusätzlich recherchiert.

Die Reduktion von Tau²% wurde zunächst für alle Risikofaktoren einzeln berechnet. Es zeigte sich, dass vor allem die Themenkomplexe "Tier" (vor allem der Kontakt zum Hund) sowie "Rauchen" und der Genuss einiger Lebensmittel (vor allem grünes Gemüse) zur größten Reduktion der unerklärten Zwischenzentren-Varianz führen. Der während des ersten Lebensjahrs mindestens einmal wöchentlich stattfindende Kontakt zu Hund/en reduziert Tau²% beispielsweise um über 70%, das Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft um gute 50%. Anschließend wurden drei multivariate Modelle entworfen, welche unterschiedliche Eigenschaften aufweisen: Sie sollten zum einen eine möglichst hohe Varianzreduktion hervorbringen, möglichst viele unterschiedliche Themenkomplexe enthalten sowie die Zahl der teilnehmenden Zentren und Kinder maximieren. Die so entstandenen Modelle und die darin enthaltenen kontextuellen Umweltfaktoren erklären große Teile von Tau²%, einige bis zu 100%. Durch Adjustierung für den Skin Prick Tests (SPT) wurden die Effekte der Atopie auf die Ergebnisse dieser Arbeit getestet, da die Vermutung nahe lag, dass Risikofaktoren je nach Allergieneigung unterschiedliche

Auswirkungen besitzen könnten. Allerdings bewirkte das "Ausschalten" des Effekts der Atopie überraschend wenig Veränderung, was dafür spricht, dass die Effekte der Atopie für die getesteten Risikofaktoren auf Zentrumsebene eine geringere Rolle zu spielen scheinen als auf individueller Ebene.

Die quantitativen Ergebnisse dieser Arbeit sollten mit Bedacht interpretiert werden, da eine Limitierung der Arbeit die geringe Anzahl an in den Modellen teilnehmenden Zentren ist. Diese lag, bedingt durch Ausschlüsse verschiedenster Art sowie fehlender Werte, bei maximal 21. Es stellte sich heraus, dass in einer Studie dieser Größenordnung der Einfluss ökologischer Variablen auf die Variabilität der Prävalenz ungenaue Ergebnisse liefert: Die Ergebnisse hängen stark mit der Zahl und der Eigenschaft der in der Analyse eingeschlossenen Zentren zusammen und zu geringerem Grad auch mit der Zahl der teilnehmenden Kinder. Daher bietet es sich an, die Arbeit mit dem Datensatz der ISAAC-Studie Phase III, in der wesentlich mehr Zentren, jedoch keine Information zum SPT enthalten sind, zu wiederholen, um die Ergebnisse verlässlich zu reproduzieren und um den ersten Hinweisen dieser Arbeit nachzugehen.

Eine Stärke dieser Arbeit ist die über alle Zentren hinweg einheitliche Zielgrößen-Befragung und die damit hohe Standardisierung, die breite Spannbreite der Asthmasymptome (0,76% bis 25,65%), die große Anzahl teilnehmender Kinder (50503 insgesamt in dieser Arbeit) sowie die Neuartigkeit dieser Methodik: Die Betrachtung des Verhaltens von Tau²% bei Erklärung durch kontextuelle Umweltfaktoren in Multilevel-Modellen ist auf diesem Themengebiet und in diesem internationalen Kontext bisher einmalig.

Diese Arbeit liefert mit der Berechnung der Varianzreduktion auf Ebene der Zentren einen ersten Schritt in Richtung einer ganzheitlichen Betrachtung der Problematik "internationale Variabilität" auf allen Ebenen, beweist die Durchführbarkeit des beschriebenen Ansatzes und gibt Aufschluss über das Verhalten von Tau². Die logische Fortsetzung dieser Arbeit ist daher die Berechnung der Risikofaktoren auf individuellem Level und anschließend die Berechnung in gemeinsamen Modellen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1.) Aittokallio, T., 2009. Dealing with missing values in large-scale studies: Microarray data imputation and beyond. Briefings in Bioinformatics 11: 253–264

2.) Al-Mousawi, M.S.H., Lovel, H., Behbehani, N., Arifhodzic, N., Woodcock, A., Custovic, A., 2004. Asthma and sensitization in a community with low indoor allergen levels and low pet-keeping frequency. Journal of Allergy and Clinical Immunology 114: 1389–1394

3.) Arnedo-Pena, A., García-Marcos, L., Bercedo-Sanz, A., Aguinaga-Ontoso, I., González-Díaz, C., García-Merino, A., Busquets-Monge, R., Suárez-Varela, M., Batlles-Garrido, J., Blanco-Quirós, A., López-Silvarrey, A., García-Hernández, G., Fuertes, J., 2013. Prevalence of asthma symptoms in schoolchildren, and climate in west European countries: An ecologic study. International Journal of Biometeorology 57: 775–784

4.) Arvaniti, F., Priftis, K., Papadimitriou, A., Papadopoulos, M., Roma, E., Kapsokefalou, M., Anthracopoulos, M., Panagiotakos, D., 2011. Adherence to the Mediterranean type of diet is associated with lower prevalence of asthma symptoms, among 10-12years old children: The PANACEA study. Pediatric Allergy and Immunology 22: 283–289

5.) Asher, M.I., the ISAAC Steering Committee, 1998. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). European Respiratory Journal 12: 315–335

6.) Asher, M.I., Montefort, S., Björkstén, B., Lai, C., Strachan, D., Weiland, S., Williams H., The ISAAC Phase Three Study Group, 2006. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). The Lancet 368: 733–743; "Reprinted from The Lancet, 368, Asher et al., 'Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood', 733-743, 2006, with permission from Elsevier."

7.) Asher, M.I., Stewart, A., Mallol, J., Montefort, S., Lai, C., Ait-Khaled, N., Odhiambo, J., The ISAAC Phase One Study Group, 2010. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. Respiratory research 11, doi: 10.1186/1465-9921-11-8

8.) Basagaña, X., Sunyer J., Kogevinas, M., Zock, J., Duran-Tauleria, E., Jarvis, D., Burney, P., Anto, J., 2004. Socioeconomic status and asthma prevalence in young adults: the European Community Respiratory Health Survey. American journal of epidemiology 160: 178–188

9.) Bateman, E., Hurd, S., Barnes, P., Bousquet, J., Drazen, J., FitzGerald, M., Gibson, P., Ohta, K., O'Byrne, P., Pedersen, S., Pizzichini, E., Sullivan, S., Wenzel, S., Zar, H., 2008. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. European Respiratory Journal 31: 143–178

10.) Beasley, R., the ISAAC Steering Committee, 1998. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. Lancet 351: 1225–1232

11.) Beasley, R., Ellwood, P., Asher, M.I., 2003. International patterns of the prevalence of pediatric asthma - the ISAAC program. The pediatric clinics of north america 50: 539–553

12.) Birnbaum, H., Berger, W., Greenberg, P., Holland, M., Auerbach, R., Atkins, K., PharmD, Wanke, L., 2002. Direct and indirect costs of asthma to an employer. Journal of Allergy and Clinical Immunology 109: 264–270

13.) Björkstén, B., 1996. Environmental factors and respiratory hypersensitivity: experiences from studies in Eastern and Western Europe. Toxicology letters 86: 93–98

14.) Björkstén, B., Dumitrascu, D., Foucard, T., Khetsuriani N., Khaitov, R., Leja, M., Lis, G., Pekkanen, J., Priftanji, A., Riikjärv, M., 1998. Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe. European Respiratory Journal 12: 432–437

15.) Boneberger, A., Haider, D., Baer, J., Kausel, L., Von Kries, R., Kabesch, M., Radon, K., Calvo, M., 2011. Environmental risk factors in the first year of life and childhood asthma in the Central South of Chile. The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma 48: 464–469

16.) Bousquet, J., Bousquet, P., Godard, P., Daures, J., 2005. The public health implications of asthma. Public Health Reviews 83: 548-554

17.) Braman, S., 2006. The global burden of asthma. Chest 130: 4–12

18.) Braun-Fahrländer, C., Riedler, J., Herz, U., Eder, W., Waser, M., Grize, L., Maisch, S., Carr, D., Gerlach, F., Bufe, A., Lauener, R., Schierl, R., Renz, H., Nowak, D., Von Mutius, E., 2002. Environmental Exposure To Endotoxin and Its Relation to Asthma in School-Age Children. The New England Journal of Medicine 347: 869-877

19.) Brunekreef, B., Von Mutius, E., Wong, G., Odhiambo, J., Clayton, T., The ISAAC Phase Three Study Group, 2012. Early life exposure to farm animals and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: an ISAAC Phase Three Study. International Journal of Epidemiology 41: 753-761

20.) Buffel, V., Van de Straat, V., Bracke, P., 2015. Employment status and mental health care use in times of economic contraction: a repeated cross-sectional study in Europe, using a three-level model. International journal for equity in health 14, doi: 10.1186/s12939-015-0153-3

21.) Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma - Kurzfassung, 2. Auflage. Version 5. 2009, zuletzt geändert August 2013. http://www.leitlinien.de/nvl/asthma/ (19.02.2014)

22.) Burke, H., Leonardi-Bee, J., Hashim, A., Pine-Abata, H., Chen, Y., Cook, D., Britton, J., McKeever, T., 2012. Prenatal and Passive Smoke Exposure and Incidence of Asthma and Wheeze: Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics 129: 735-744

23.) Carrig, M., Manrique-Vallier, D., Ranby, K., Reiter, J., Hoyle, R., 2015. Retrospective Integration of Data Sets. Multivariate Behavioral Research 50: 383–397

24.) Celano, M., Geller, R., 1993. Learning, school performance, and children with asthma: how much at risk? Journal of learning disabilities 26: 23–32

25.) Chen, C.-M., Tischer, C., Schnappinger, M., Heinrich, J., 2010. The role of cats and dogs in asthma and allergy--a systematic review. International journal of hygiene and environmental health 213: 1–31

26.) Chen, P.-C., Tsai, C., Woung, L., Lee, Y., 2015. Socioeconomic disparities in preventable hospitalization among adults with diabetes in Taiwan: a multilevel modelling approach. International journal for equity in health 14, doi: 10.1186/s12939-015-0160-4

27.) Chiavegatto Filho, A., Kawachi, I., 2015. Income inequality is associated with adolescent fertility in Brazil: a longitudinal multilevel analysis of 5,565 municipalities. BMC Public Health 15, doi: 10.1186/s12889-015-1369-2

28.) Cooper, P., Chico, M., Rodrigues, L., Ordonez, M., Strachan, D., Griffin, G., Nutman, T., 2003. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. Journal of Allergy and Clinical Immunology 111: 995–1000

29.) Deutscher Wetterdienst: http://www.dwd.de/bvbw/appmanager/bvbw/dwdwwwDesktop?_nfpb=true&_pageLabel=_dwdwww_klima_umwelt_klimadaten_deutschland&T82002gsbDocumentPath=Navigation%2FOeffentlichkeit%2FKlima__Umwelt%2FKlimadaten%2Fkldaten__kostenfrei%2Fkldat__welt__node.html%3F__nnn%3Dtrue (25.11.2014)

30.) Diez-Roux, A.V., 2000. Multilevel analysis in public health research. Annual review of public health 21: 171–192

31.) Ding, G., Ji, R., Bao, Y., 2015. Risk and Protective Factors for the Development of Childhood Asthma. Paediatric respiratory reviews 16: 133–139

32.) Doll, R., Payne, P., Waterhouse, J., 1966: Cancer incidence in five continents: a technical report. Springer, Berlin (für UICC)

33.) Dong, G., Ding, H., Ma, Y., Jin, J., Cao, Y., Zhao, Y., He, Q., 2008. Asthma and asthma-related symptoms in 16 789 Chinese children in relation to pet keeping and parental atopy. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology 18: 207–213

34.) Douwes, J., Pearce, N., 2002. Asthma and the westernization “package.” International Journal of Epidemiology 31: 1098–1102

35.) Eder, W., Ege, M., Von Mutius, E., 2006. The Asthma Epidemic. The New England Journal of Medicine 355: 2226–2235

36.) Ege, M., Mayer, M., Normand, A., Genuneit, J., Cookson, W., Braun-Fahrländer, C., Heederick, D., Piarroux, R., Von Mutius, E., 2011. Exposure to Environmental Microorganisms and Childhood Asthma. The New England Journal of Medicine 364: 609–619

37.) Elliott, L., Yeatts, K., Loomis, D., 2004. Ecological associations between asthma prevalence and potential exposure to farming. European Respiratory Journal 24: 938–941

38.) Faria, N., Facchini, L., Fassa, A., Tomasi, E., 2006. Farm work, dust exposure and respiratory symptoms among farmers. Revista de Saude Publica, 40: 827–836

39.) Flohr, C., Nagel, G., Weinmayr, G., Kleiner, A., Williams, H., Ait-Khaled, N., Strachan, D., The ISAAC Phase Two Study Group, 2012. Tuberculosis, bacillus Calmette-Guérin vaccination, and allergic disease: Findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Two. Pediatric Allergy and Immunology 23: 324–331

40.) Friedman, N., Zeiger, R., 2005. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology 115: 1238–1248

41.) Fuchs, O., Genuneit, J., Latzin, P., Büchele, G., Horak, E., Loss, G., Sozanska, B., Weber, J., Boznanski, A., Heederick, D., Braun-Fahrländer, C., Frey, U. Von Mutius, E., 2012. Farming environments and childhood atopy, wheeze, lung function, and exhaled nitric oxide. The Journal of allergy and clinical immunology 130: 382–388

42.) García-Marcos, L., Castro-Rodríguez, J., Suarez-Varela, M., Batlles-Garrido, J., García-Hernandez, G., Martínez-Gimeno, A., González, A., Ruiz, T., Martínez-Torres, A., 2005. A different pattern of risk factors for atopic and non-atopic wheezing in 9-12-year-old children. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology 16: 471–477

43.) García-Marcos, L., Robertson, C., Anderson, H., Ellwood, P., Williams, H., Wong, G., The ISAAC Phase Three Study Group, 2014. Does migration affect asthma, rhinoconjunctivitis and eczema prevalence? Global findings from the international study of asthma and allergies in childhood. International Journal of Epidemiology 43: 1846-1854

44.) Genuneit, J., 2012. Exposure to farming environments in childhood and asthma and wheeze in rural populations: A systematic review with meta-analysis. Pediatric Allergy and Immunology 23: 509–518

45.) Gilliland, F., Li, Y., Peters, J., 2001. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. American journal of respiratory and critical care medicine 163: 429–436

46.) Gold, D., Wright, R., 2005. Population disparities in asthma. Annual review of public health 26: 89–113

47.) Goodwin, R., 2007. Environmental tobacco smoke and the epidemic of asthma in children: the role of cigarette use. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology 98: 447–454

48.) Greenland, S., Morgenstern, H., 1989. Ecological Bias , Confounding, and Effect Modification. International Journal of Epidemiology 18: 269-274

49.) Gupta, R., Zhang, X., Sharp, L., Shannon, J., Weiss, K., 2009. The protective effect of community factors on childhood asthma. The Journal of allergy and clinical immunology 123: 1297–1304

50.) Heinrich, J., Bedada, G., Zock, J., Chinn, S., Norbäck, D., Olivieri, M., Svanes, C., Ponzio, M., Verlato, G., Villani, S., Jarvis, D., Luczynska, C., 2006. Cat allergen level: Its determinants and relationship to specific IgE to cat across European centers. Journal of Allergy and Clinical Immunology 118: 674–681

51.) Horak, E., Morass, B., Ulmer, H., Genuneit, J., Braun-Fahrländer, C., Von Mutius, E., 2014. Prevalence of wheezing and atopic diseases in Austrian schoolchildren in conjunction with urban, rural or farm residence. Wiener klinische Wochenschrift 126: 532-536

52.) Huovinen, E., Kaprio, J., Laitinen, L., Koskenvuo, M., 2001. Social predictors of adult asthma: a co-twin case-control study. Thorax 56: 234–236

53.) Ivert, A.K., Torstensson Levander, M., Merlo, J., 2013. Adolescents' utilisation of psychiatric care, neighbourhoods and neighbourhood socioeconomic deprivation: A multilevel analysis. PLoS ONE 8: 1–8

54.) Jaakkola, J., Kosheleva, A., Katsnelson, B., Kuzmin, S., Privalova, L., Spengler, J., 2006. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and respiratory health in Russian children. Respiratory research 7, doi: 10.1186/1465-9921-7-48

55.) Juhn, Y., Sauver, J., Katusic, S., Vargas, D., Weaver A., Yunginger, J., 2005. The influence of neighborhood environment on the incidence of childhood asthma: A multilevel approach. Social Science and Medicine 60: 2453–2464

56.) Lagarde, F., Pershagen, G., 1999. Parallel analysis of individual and ecological data on residential radon, cofactors, and lung cancer in Sweden. American Journal of Epidemiology 149: 268–274

57.) Lai, C., Beasley, R., Crane, J., Foliaki, S., Shah, J., Weiland, S., The ISAAC Phase Three Study Group, 2009. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Thorax 64: 476–483

58.) Leung, R., 1996. Asthma and migration. Respirology (Carlton, Vic.) 1: 123–126

59.) Leynaert, B., Sunyer, J., García-Esteban, R., Svanes, C., Jarvis, D., Cerveri, I., Dratva, J., Gislason, T., Heinrich, J., Janson, C., Kuenzli, N., De Marco, R., Omenaas, E., Raherison, C., Gómez Real, F., Wjst, M., Zemp, E., Zureik, M., Burney, P., Anto, J., Neukirch, F., 2012. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. Thorax 67: 625–631

60.) Lucas, S., Platts-Mills, T., 2005. Physical activity and exercise in asthma: relevance to etiology and treatment. The Journal of allergy and clinical immunology 115: 928–934

61.) Lumia, M., Takkinen, H., Luukkainen, P., Kaila, M., Lehtinen-Jacks, S., Nwaru, B., Tuokkola, J., Niemelä, O., Haapala, A., Ilonen, J., Simell, O., Knip, M., Veijola, R., Virtanen, S., 2015. Food consumption and risk of childhood asthma. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology, doi: 10.1111/pai.12352

62.) Marco, R. de, Locatelli, F., Sunyer, J., Burney, P., 2000. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. American journal of respiratory and critical care medicine 162: 68–74

63.) Masoli, M., Fabian, D., Holt, S., Beasley, R., 2004. The global burden of asthma : executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. Allergy 59: 469–478

64.) Matricardi, P., Grüber, C., Wahn, U., Lau, S., 2007. The asthma – obesity link in childhood: open questions, complex evidence, a few answers only Clinical and Experimental Allergy. Clinical and Experimental Allergy 37: 476–484

65.) McKinlay, J.B., 1993. The promotion of health through planned sociopolitical change: challenges for research and policy. Social science & medicine (1982) 36: 109–117

66.) Melsom, T., Brinch, L., Hessen, J., Schei, M., Kolstrup, N., Jacobsen, B., Svanes, C., Pandey, M., 2001. Asthma and indoor environment in Nepal. Thorax 56: 477–481

67.) Merlo, J., Östergren, P.-O., Broms, K., Bjorck-Linné, A., Liedholm, H., 2001. Survival after initial hospitalisation for heart failure: a multilevel analysis of patients in Swedish acute care hospitals. Journal of epidemiology and community health 55: 323–329

68.) Miller, J.E., 2000. The effects of race/ethnicity and income on early childhood asthma prevalence and health care use. American journal of public health 90: 428–430

69.) Mitchell, E., Stewart, A., 2001. The ecological relationship of tobacco smoking to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). European Journal of Epidemiology 17: 667-673

70.) Moonie, S., Sterling, D., Figgs, L., Castro, M., 2006. Asthma status and severity affects missed school days. Journal of School Health 76: 18–24

71.) Mutius, E. von, Illi, S., Hirsch, T., Leupold, W., Keil, U., Weiland, S., 1999. Frequency of infections and risk of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in children. European Respiratory Journal 14: 4–11

72.) Mutius, E. von, 2003. A conundrum of modern times that's still unresolved. European Respiratory Journal 22: 290–297

73.) Nagel, G., Weinmayr, G., Kleiner, A., García-Marcos, L., Strachan, D., The ISAAC Phase Two Study Group, 2010. Effect of diet on asthma and allergic sensitisation in the International Study on Allergies and Asthma in Childhood (ISAAC) Phase Two. Thorax 65: 516–522

74.) Neutra, R.R., 1990. Counterpoint from a cluster buster. American journal of epidemiology 132: 1–8

75.) Nieto, A., Wahn, U., Bufe, A., Eigenmann, P., Halken, S., Hedlin, G., Høst, A., Hourihane, J., Just, J., Lack, G., Lau, S., Matricardi, P., Muraro, A., Papadopoulos, N., Robets, G., Simpson, A., Valovirta, E., Weidinger, S., Wickman, M., Mazon, A., 2014. Allergy and asthma prevention 2014. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology 25: 516–533

76.) OECD: https://data.oecd.org/inequality/income-inequality.htm (28.06.2010)

77.) Patrician, P., 2002. Multiple imputation for missing data. Research in nursing & health 25: 76–84

78.) Pearce, E., Smith, C., 1998: The Hutchison World Weather Guide. Helicon Publishing Ltd., 4. Auflage

79.) Pearce, N., 1999. Epidemiology as a population science. International journal of epidemiology 28: 1015–1018

80.) Pearlman, D., Zierler, S., Meersman, S., Kim, H., Viner-Brown, S., Caron, C., 2006. Race disparities in childhood asthma: does where you live matter? Journal of the National Medical Association 98: 239–247

81.) Perzanowski, M., Rönmark, E., Platts-Mills, T., Lundbäck, B., 2002. Effect of Cat and Dog Ownership on Sensitization and Development of Asthma among Preteenage Children - rccm.2201035. American journal of respiratory and critical care medicine 166: 696–702

82.) Protudjer, J., Sevenhuysen, G., Ramsey, C., Kozyrskyj, A., Becker, A., 2012. Low vegetable intake is associated with allergic asthma and moderate-to-severe airway hyperresponsiveness. Pediatric pulmonology 47: 1159–1169

83.) Rabe-Hesketh, S., Skrondal, A. 2008: Multilevel and Longitudinal Modeling Using Stata. Stata Press, 2.Auflage

83.) Rasmussen, F., Lambrechtsen, J., Siersted, H., Hansen, H., Hansen, N., 2000. Low physical fitness in childhood is associated with the development of asthma in young adulthood: the Odense schoolchild study. Eur. Respir. J. 16: 866–870

84.) Rees, D., Nelson, G., Kielkowski, D., Wasserfall, C., Da Costa, A., 1998. Respiratory health and immunological profile of poultry workers. South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde 88: 1110–1117

85.) Remes, S., Castro-Rodríguez, J., Holberg, C., Martínez, F., Wright, A., 2001. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. Journal of Allergy and Clinical Immunology 108: 509–515

86.) Richmond, T., Subramanian, S., 2009. School variation in asthma: compositional or contextual? Plos One 4, doi: 10.1371/journal.pone.0008512

87.) Rose, G., 2001. Sick individuals and sick populations. Bulletin of the World Health Organization 79: 990–996

88.) Rubin, R., Navon, L., Cassano, P., 2004. Relationship of serum antioxidants to asthma prevalence in youth. American journal of respiratory and critical care medicine 169: 393–398

89.) Salmond, C., Crampton, P., Hales, S., Lewis, S., Pearce, N., 1999. Asthma prevalence and deprivation: a small area analysis. Journal of epidemiology and community health 53: 476–480

90.) Schachter, L., Salome, C., Peat, J., Woolcock, A., 2001. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. Thorax 56: 4–8

91.) Sera, F., Ferrari, P., 2015. A Multilevel Model to Estimate the Within- and the Between-Center Components of the Exposure/Disease Association in the EPIC Study. Plos One 10, doi: 10.1371/journal.pone.0117815

92.) Snijders, T.A.B., Bosker, R.J., 1999: Multilevel Analysis: An Introduction to Basic and Advanced Multilevel Modeling. Sage, London, 1. Auflage: 38-61, 208

93.) Statistisches Bundesamt: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/EinkommenKonsumLebensbedingungen/_Doorpage/Glossar_EKM.html (24.04.2014)

94.) Strachan, D., Ait-Khaled, N., Foliaki, S., Mallol, J., Odhiambo, J., Pearce, N., Williams, H., The ISAAC Phase Three Study Group, 2015. Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a worldwide perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Clinical & Experimental Allergy 45: 126–136

95.) Subramanian, S.V., 2004. The relevance of multilevel statistical methods for identifying causal neighborhood effects. Social Science and Medicine 58: 1961–1967

96.) Taras, H., Potts-Datema, W., 2005. Childhood asthma and student performance at school. The Journal of school health 75: 296–312

97.) Ukena, D., Fishman, L., Niebling, W.-B., 2008. Deutsches Ärzteblatt: Asthma bronchiale – Diagnostik und Therapie im Erwachsenenalter. Deutsches Ärzteblatt 105: 385-394

98.) Viinanen, A., Munhbayarlah, S., Zevgee, T., Narantsetseg, L., Naidansuren, Ts., Koskenvuo, M., Helenius, H., Terho, E.-O., 2005. Prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and allergic sensitization in Mongolia. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 60: 1370–1377

99.) Viinanen, A., Munhbayarlah, S., Zevgee, T., Narantsetseg, L., Naidansuren, Ts., Koskenvuo, M., Helenius, H., Terho, E.-O., 2007. The protective effect of rural living against atopy in Mongolia. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 62: 272–280

100.) Vittinghoff, E., Glidden, D., Shiboski, S., McCulloch, C., 2012: Regession Methods in Biostatistics: Linear, Logistic, Survival, and Repeated Measures Models. Springer, New York. 2.Auflage: 373-389, 408-421

101.) Waser, M., Von Mutius, E., Riedler, J., Nowak, D., Maisch, S., Carr, D., Eder, W., Tebow, G., Schierl, R., Schreuer, M., Braun-Fahrländer, C., the ALEX Study Team, 2005. Exposure to pets, and the association with hay fever, asthma, and atopic sensitization in rural children. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 60: 177–184

102.)Weiland, S., Björkstén, B., Brunekreef, B., Cookson, W., Von Mutius, E., Strachan, D., The ISAAC Phase Two Study Group, 2004. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. The European respiratory journal 24: 406–412; "Reproduced with permission of the European Respiratory Society ©. European Respiratory Journal Sep 2004, 24 (3) 406-412; DOI: 10.1183/09031936.04.00090303"

103.) Weiland, S., Hüsing, A., Strachan, D., Rzehak, P., Pearce, N., The ISAAC Phase One Study Group, 2004. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. Occupational and environmental medicine 61: 609–615

104.) Weinmayr, G., Weiland, S., Björkstén, B., Brunekreef, B., Büchele, G., Cookson, W., Garcís-Marcos, L., Gotua, M., Gratziou, C., Van Hage, M., Von Mutius, E., Riikjärv, M.-A., Rzehak, P., Stein, R., Strachan, D., Tsanakas, J., Wickens, K., Wong, G., The ISAAC Phase Two Study Group, 2007. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. American journal of respiratory and critical care medicine 176: 565–574

105.) Weinmayr, G., Strachan, D., 2015: Persönliche Mitteilung.

106.) Weiss, K., Gergen, P., Wagener, D., 1993. Breathing better or wheezing worse? The changing epidemiology of asthma morbidity and mortality. Annual review of public health 14: 491–513

107.) Weiss, K., Sullivan, S., 2001. The health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact. Journal of Allergy and Clinical Immunology 107: 3–8

108.)Wickens, K., Barry, D., Friezema, A., Rhodius, R., Bone, N., Purdie, G., Crane, J., 2005. Fast foods - Are they a risk factor for asthma? Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 60: 1537–1541

109.) Wong, G., Ko, F., Hui, D., Fok, T., Carr, D., Von Mutius, E., Zhong, N., Chen, Y., Lai, C., 2004. Factors associated with difference in prevalence of asthma in children from three cities in China: multicentre epidemiological survey. BMJ (Clinical research ed.) 329: 486

110.)World Health Organization: http://www.who.int/respiratory/publications/global_surveillance/en/ (21.02.2014)

111.) Worldbank: http://data.worldbank.org/indicator (12.11.2014)

112.) Wright, R., Subramanian, S., 2007. Advancing a multilevel framework for epidemiologic research on asthma disparities. Chest 132: 757–769

113.) Yemaneberhan, H., Bekele, Z., Venn, A., Lewis, S., Parry, E., Britton, J., 1997. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. Lancet 350: 85–90

7. ANHANG

7.1 Risikofaktor-Fragebogen

7.2 Details zu den Bauweisen der multivariaten Modelle

7.3 Zusatzmodell

7.4 Deskriptive Tabellen

7.5 Scatter Plots

7.6 Alle Ergebnisse der Regressionsanalyse der ISAAC-Risikofaktoren

7.1.: Der Risikofaktor-Fragebogen

Der Fragebogen ist öffentlich verfügbar und steht unter folgender Web-Adresse (Unterpunkt „Phase Two Modules Manual“) zum Download bereit:

http://isaac.auckland.ac.nz/resources/tools.php?menu=tools1 (10.07.2017)

Der Fragebogen ist öffentlich verfügbar und steht unter folgender Web-Adresse (Unterpunkt „Phase Two Modules Manual“) zum Download bereit:

http://isaac.auckland.ac.nz/resources/tools.php?menu=tools1 (10.07.2017)

Der Fragebogen ist öffentlich verfügbar und steht unter folgender Web-Adresse (Unterpunkt „Phase Two Modules Manual“) zum Download bereit:

http://isaac.auckland.ac.nz/resources/tools.php?menu=tools1 (10.07.2017)

Der Fragebogen ist öffentlich verfügbar und steht unter folgender Web-Adresse (Unterpunkt „Phase Two Modules Manual“) zum Download bereit:

http://isaac.auckland.ac.nz/resources/tools.php?menu=tools1 (10.07.2017)

Der Fragebogen ist öffentlich verfügbar und steht unter folgender Web-Adresse (Unterpunkt „Phase Two Modules Manual“) zum Download bereit:

http://isaac.auckland.ac.nz/resources/tools.php?menu=tools1 (10.07.2017)

Der Fragebogen ist öffentlich verfügbar und steht unter folgender Web-Adresse (Unterpunkt „Phase Two Modules Manual“) zum Download bereit:

http://isaac.auckland.ac.nz/resources/tools.php?menu=tools1 (10.07.2017)

Der Fragebogen ist öffentlich verfügbar und steht unter folgender Web-Adresse (Unterpunkt „Phase Two Modules Manual“) zum Download bereit:

http://isaac.auckland.ac.nz/resources/tools.php?menu=tools1 (10.07.2017)

Der Fragebogen ist öffentlich verfügbar und steht unter folgender Web-Adresse (Unterpunkt „Phase Two Modules Manual“) zum Download bereit:

http://isaac.auckland.ac.nz/resources/tools.php?menu=tools1 (10.07.2017)

7.2: Details zu den Bauweisen der multivariaten Modelle

1.) Variablenauswahl für multivariates Modell 2 "Maximierung von Zentren- und Kinderzahl"

Tab. Anhang 1: Variablenauswahl für Multivariates Modell 2

Abkürzungen: LJ. = Lebensjahr, min. = mindestens

Erklärung: Gelb-markierte Variablen = im Modell enthaltene Variablen; für weitere Erklärung: siehe 2.6.2.

Während des 1.LJ min. 1x/Woche Kontakt zu Hund/en	Im Modell enthalten
Während der Schwangerschaft Rauchen der Mutter	Im Modell enthalten
Anzahl der gerauchten Zigaretten im Haus	Themenkomplex „Rauchen“: Ausschluss
Während des 1.LJ min. 1x/Woche Kontakt zu Bauernhoftieren	Themenkomplex „Tier“: Ausschluss
Häufigkeit der sportlichen Aktivität des Kindes	< 30000 Kinder: Ausschluss
Während des 1.LJ Hund als Haustier	Themenkomplex „Tier“: Ausschluss
Während des 1.LJ Rauchen der Mutter	Themenkomplex „Rauchen“: Ausschluss
Während des 1.LJ min. 1x/Woche Kontakt zu Katze/n	Themenkomplex „Tier“: Ausschluss
Derzeit min. 1x/Woche Kontakt zu anderen Bauernhoftieren	Themenkomplex „Tier“: Ausschluss
Häufigkeit des Konsums von gekochtem grünen Gemüse	< 20 Zentren: Ausschluss
Dauer des Stillens ohne ergänzende Nahrungsmittel	Im Modell enthalten
Derzeit Verwendung einer synthetischen Bettdecke	< 30 000 Kinder: Ausschluss
Derzeit Heizen mit Holz	Im Modell enthalten
Während des 1.LJ Verwendung einer synthetischen Bettdecke	< 30 000 Kinder: Ausschluss
Häufigkeit des Konsums von Burgern	< 30 000 Kinder sowie < 20 Zentren: Ausschluss
Art der Umgebung des Kindes momentan, 4 Kategorien	Dieser Variable wurde die Variable "Art der Umgebung des Kindes momentan, 3 Kategorien" vorgezogen, da dort 2 Zentren mehr enthalten sind
Während des 1.LJ Gebrauch von Schaumstoffkissen	< 30 000 Kinder sowie < 20 Zentren: Ausschluss
Derzeit Rauchen der Mutter	Themenkomplex „Rauchen“: Ausschluss
Häufigkeit des Konsums von rohem grünen Gemüse	Im Modell enthalten
Art der Umgebung des Kindes momentan, 3 Kategorien	Versuchsweise ins Modell integriert, jedoch unplausible Effektschätzer: Variable nicht ins Modell integriert

2.) Bildung von Gruppen für multivariates Modell 3 "Optimiertes Modell"

Tab. Anhang 2: Gruppen mit fehlenden Zentren und der in den Gruppen enthaltenen Variablen; für weitere Erklärungen: siehe 2.6.3.

Gruppe	Fehlende Zentren	Variablen in der Gruppe
"27 Zentren"	Créteil	"Ältere Geschwister", "Jüngere Geschwister"
"26 Zentren"	Linköping, Östersund	"Stillen des Kindes"
"25 Zentren"	Créteil, Linköping, Östersund	"Derzeit geteiltes Schlafzimmer", "Anwesenheit von rauchenden Personen im Haushalt, in dem das Kind lebt"
"25 Zentren", andere Kombination	Linköping, Östersund, Pichincha	"Während der Schwangerschaft Rauchen der Mutter"
"25 Zentren", andere Kombination	Linköping, Östersund, Utrecht	"Keuchhusten in der Anamnese des Kindes"
"24 Zentren"	Linköping, Östersund, Utrecht, Kintampo	"Impfung gegen Masern", "Impfung gegen Keuchhusten"
"23 Zentren"	Linköping, Östersund, Pichincha, Utrecht, Kintampo	"Häufigkeit des Fleischkonsums", "Häufigkeit des Fischkonsums"
"21 Zentren"	Créteil, Linköping, Östersund, Pichincha, Utrecht, Kintampo, Tromsö	"Während des ersten Lebensjahrs Teppichboden im Kinderzimmer"

3.) Variablenauswahl in Tabellenform für das multivariate Modell 3 "Optimiertes Modell"

Tab. Anhang 3: Variablenauswahl mit Angabe der fehlenden Zentren und der Varianz-Reduktion in %; für weitere Erklärungen: siehe 2.6.3.

Abkürzungen: LJ. = Lebensjahr

Variable	Fehlende Zentren	Varianz-Reduktion in %
Ältere Geschwister	Créteil	8,73
Jüngere Geschwister	Créteil	1,97
Stillen des Kindes	Linköping, Östersund	0,41
Derzeit geteiltes Schlafzimmer	Créteil, Linköping, Östersund	30,35
Vorhandensein rauchender Personen im Haushalt, in dem das Kind lebt	Créteil, Linköping, Östersund	0,40
Während der Schwangerschaft Rauchen der Mutter	Linköping, Östersund, Pichincha	53,53
Keuchhusten in der Anamnese des Kindes	Linköping, Östersund, Utrecht	4,20

Impfung gegen Masern	Linköping, Östersund, Utrecht, Kintampo	3,48
Impfung gegen Keuchhusten	Linköping, Östersund, Utrecht, Kintampo	2,13
Häufigkeit des Fleischkonsums, dichotome Variable[1]	Linköping, Östersund, Pichincha, Utrecht, Kintampo	2,86
Häufigkeit des Fischkonsums, dichotome Variable[1]	Linköping, Östersund, Pichincha, Utrecht, Kintampo	0,98
Während des 1. LJ Teppichboden im Kinderzimmer	Créteil, Linköping, Östersund, Pichincha, Utrecht, Kintampo, Tromsö	8,52

[1] Dichotome Variablen der Kategorien "niemals" und "<1x/Woche" wurden als "nein" und die Variablen der Kategorien "1-2x/Woche", "3-6x/Woche" und "einmal täglich oder öfter" wurden als "ja" klassifiziert

7.3.: "Zusatzanalyse Rauchen"

Tab. Anhang 4: Ergebnisse, Odds Ratio und Standardfehler der betrachteten Variablen im Modell mit nur einem Risikofaktor

Erklärungen: Tau²% = Anteil der unerklärten Zwischenzentren-Varianz (Tau²) an der Gesamtvarianz; OR = Odds Ratio (Chancenverhältnis): berechnet für 1%-Prävalenzanstieg; Konfidenzintervall = 95% Vertrauensbereich; Nullmodell = Modell ohne erklärenden Risikofaktor

Abkürzungen: Z. = Zentren; RF = Risikofaktor; Schw. = Schwangerschaft; LJ = Lebensjahr

Farbkodierung: grün = Reduktion von Tau²% in %; violett = statistisch signifikante Odds Ratio

Rang	Variable	Kinder	Z.	Tau²% im Nullmodell	Tau²% mit RF	Verkleinerung prozentual[1]	Odds Ratio	Konfidenz-intervall		Standardfehler von Tau²
2	Während der Schw. Rauchen der Mutter	43555	25	8.35	3.88	53.53	1.0385	1.0238	1.0535	0.0559
7	Während des 1.LJ Rauchen der Mutter	40458	24	8.67	4.58	47.17	1.0264	1.0148	1.0381	0.0616
18	Derzeit Rauchen der Mutter	47620	27	7.79	5.10	34.53	1.0203	1.0095	1.0313	0.0607

[1] Unerklärte Varianz zwischen den Zentren=100-(Tau²% im Nullmodell : Tau²% mit RF*100)

Tab. Anhang 5: Ergebnisse, Odds Ratio und Standardfehler der betrachteten Variablen im multivariaten Modell

Erklärungen: Tau²% = Anteil der unerklärten Zwischenzentren-Varianz (Tau²) an der Gesamtvarianz; OR = Odds Ratio (Chancenverhältnis): berechnet für 1%-Prävalenzanstieg; Konfidenzintervall = 95% Vertrauensbereich;

Farbkodierung: blau = Nullmodell; grün = Reduktion von Tau²% in %; violett = signifikante Odds Ratio

Nullmodell: Kinder: 39539, Zentren: 24, Tau²*: 8.62						
Variablen im Modell	**Tau²%**	**Verkleinerung prozentual[1]**	**Odds Ratio**	**Konfidenzintervall**		**Standardfehler von Tau²**
Während der Schw angerschaft Rauchen der Mutter	3.75	56.50	1.0409	1.0258	1.0562	0.0566
Während des ersten Lebensjahrs Rauchen der Mutter	3.74	56.61	1.0445	1.0066	1.0838	0.0566
			0.9974	0.9716	1.0238	
Derzeit Rauchen der Mutter	3.71	56.96	1.0514	0.9985	1.1071	0.0565
			0.9855	0.9184	1.0575	
			1.0074	0.9677	1.0487	

[1] Unerklärte Varianz zwischen den Zentren=100-(Tau²% im Nullmodell : Tau²% mit RF*100)

7.4: Deskriptive Tabellen

Tab. Anhang 6: Deskriptive Tabelle aller in den Modellen vorkommender ISAAC-Risikofaktoren:

Zentrum	Asthma-Prävalenz		Stillen des Kindes		Dauer des Stillens, in %					
	N	Vorkommen in %	N	Vorkommen in %	N	0= kein Stillen	N	1= <6 Monate	N	2= 6-12 Monate
Cartagena	1412	11.90	1400	71.71	388	27.71	693	49.50	267	19.07
Almeria	1102	15.52	1115	71.66	313	28.22	570	51.40	186	16.77
Madrid	955	11.62	975	77.95	206	21.22	496	51.08	184	18.95
Valencia	1338	9.12	1348	67.14	436	32.46	654	48.70	223	16.60
Tirana	1051	4.38	990	92.42	75	7.61	227	23.02	408	41.38
Créteil	1371	7.59	1326	62.37	499	39.17	558	43.80	155	12.17
Dresden	2976	7.86	2921	85.62	412	14.04	1743	59.39	704	23.99
München	3235	8.25	3074	79.54	624	19.84	1433	45.56	881	28.01
Athen	977	5.63	977	78.71	208	31.09	307	45.89	135	20.18
Thessaloniki	1013	8.39	1002	74.55	255	36.38	306	43.65	108	15.41
Rom	1324	7.93	1337	76.44	315	23.90	571	43.32	313	23.75
Reykjavik	916	9.17	916	96.51	31	3.29	322	34.22	474	50.37
Utrecht	3523	8.71	3515	66.66	0		0		0	
Tromsö	3431	14.02	3642	94.92	178	4.86	1043	28.51	1760	48.10
Linköping	906	7.95	0		0		0		0	
Östersund	1191	10.24	0		0		0		0	
Ankara	2951	10.91	2929	94.16	153	5.26	872	29.99	826	28.40
West Sussex	1044	16.19	816	76.96	188	23.10	300	36.86	264	32.43
Hawke's Bay	1320	21.89	1309	86.94	170	13.06	405	31.11	492	37.79
Hongkong	3011	5.48	3000	26.40	2208	74.14	367	12.32	300	10.07
Peking	4213	3.73	4134	48.69	2121	52.47	676	16.72	587	14.52
Guanghzou	3509	3.22	3506	75.24	868	25.33	612	17.86	1510	44.06
Kintampo	1348	6.38	1353	97.93	6	0.48	1	0.08	39	3.10
Bombay	1656	6.10	1647	97.57	18	1.09	181	10.99	409	24.83
Porto Alegre	1969	25.65	1958	86.52	264	13.53	633	32.44	405	20.76
Pichincha	892	0.78	894	100.00	894	0.00	72	8.32	460	53.18
Tbilisi	973	9.25	988	72.67	270	28.27	388	40.63	220	23.04
Riga	896	6.92	901	90.23	78	8.68	479	53.28	302	33.59

Fortsetzung der deskriptive Tabelle aller in den Modellen vorkommender ISAAC-Risikofaktoren:

Zentrum	Dauer des Stillens ohne ergänzende Nahrungsmittel, in %										Derzeit geteiltes Schlafzimmer	
	N	0 = kein Stillen	N	1= <2 Monate	N	2= 2-4 Monate	N	3= 5-6 Monate	N	4= >6 Monate	N	Vorkommen in %
Cartagena	385	27.82	269	19.44	477	34.47	193	13.95	60	4.34	1343	41.55
Almeria	312	28.29	217	19.67	374	33.91	154	13.96	46	4.17	1063	41.78
Madrid	204	21.21	188	19.54	325	33.78	164	17.05	81	8.42	929	52.42
Valencia	435	32.54	263	19.67	443	33.13	149	11.14	47	3.52	1320	31.36
Tirana	75	7.68	120	12.30	316	32.38	246	25.20	219	22.44	983	73.14
Créteil	0		0		0		0		0		0	
Dresden	409	14.58	1,015	36.19	1,039	37.04	270	9.63	72	2.57	2966	50.51
München	614	21.09	821	28.19	855	29.36	448	15.38	174	5.98	3164	67.79
Athen	208	22.13	297	31.60	281	29.89	113	12.02	41	4.36	985	64.97
Thessaloniki	255	26.76	353	37.04	229	24.03	81	8.50	35	3.67	1018	72.10
Rom	315	24.36	229	17.71	357	27.61	290	22.43	102	7.89	1336	63.17
Reykjavik	31	3.31	174	18.59	384	41.03	280	29.91	67	7.16	851	21.27
Utrecht	0		0		0		0		0		3523	85.38
Tromsö	171	4.78	443	12.37	1,685	47.07	922	25.75	359	10.03	3312	25.69
Linköping	0		0		0		0		0		0	
Östersund	0		0		0		0		0		0	
Ankara	142	5.03	394	13.96	840	29.77	640	22.68	806	28.56	2829	70.84
West Sussex	188	23.44	169	21.07	351	43.77	73	9.10	21	2.62	807	25.28
Hawke's Bay	170	13.10	160	12.33	540	41.60	296	22.80	132	10.17	1312	35.59
Hongkong	2,208	74.32	273	9.19	197	6.63	139	4.68	154	5.18	2477	89.30
Peking	2,121	56.14	538	14.24	547	14.48	269	7.12	303	8.02	4087	89.85
Guanghzou	868	27.88	510	16.38	794	25.51	459	14.74	482	15.48	3425	79.82
Kintampo	7	0.61	29	2.52	279	24.20	222	19.25	616	53.43	1354	100.00
Bombay	16	0.98	68	4.15	164	10.01	483	29.47	908	55.40	1648	87.50
Porto Alegre	264	13.62	395	20.38	594	30.65	529	27.30	156	8.05	1964	80.80
Pichincha	0		0		0		0		0		894	90.16
Tbilisi	270	30.20	173	19.35	252	28.19	122	13.65	77	8.61	965	82.18
Riga	76	8.50	281	31.43	409	45.75	112	12.53	16	1.79	872	58.14

Fortsetzung der deskriptive Tabelle aller in den Modellen vorkommender ISAAC-Risikofaktoren:

Zentrum	Impfung gg Keuchhusten		Impfung gg Masern		Keuchhusten in Anamnese		Ältere Geschwister		Jüngere Geschwister	
	N	Vorkommen in %	N	Vorkommen in %	N	Vorkommen in %	N	Vorkommen in %	N	Vorkommen in %
Cartagena	1225	96.65	1092	88.64	1202	3.00	1397	56.41	1394	47.70
Almeria	970	90.31	923	86.46	964	5.19	1102	53.72	1085	50.23
Madrid	820	92.44	817	92.53	790	2.28	968	49.07	961	42.87
Valencia	1133	94.09	1194	97.99	1191	2.10	1351	48.56	1340	45.22
Tirana	900	80.89	817	72.71	938	30.28	992	51.21	991	49.04
Créteil	1415	71.02	1415	73.22	1415	0.71	0		0	
Dresden	2652	96.83	2609	98.31	2957	1.12	2955	51.00	2957	40.55
München	2656	58.89	2758	87.45	3149	23.79	3188	49.06	3171	44.18
Athen	985	94.72	985	93.20	985	0.61	984	49.59	985	42.34
Thessaloniki	1011	91.20	1009	90.78	1018	1.47	1007	48.76	1008	44.44
Rom	1029	78.43	1100	79.55	1064	29.79	1326	47.44	1327	44.16
Reykjavik	944	75.74	944	75.74	944	5.51	934	66.92	917	61.83
Utrecht	0		0		0		3404	53.17	3350	59.49
Tromsö	3714	80.43	3714	77.46	3714	3.10	3635	61.54	3401	57.72
Linköping	0		0		0		906	62.58	906	52.21
Östersund	0		0		0		1195	61.42	1195	55.98
Ankara	2747	97.05	2764	97.14	1929	7.15	2927	53.06	2926	52.49
West Susse	796	93.22	766	96.21	808	3.22	814	55.65	820	59.63
Hawke's Bay	1307	94.87	1301	93.62	1311	5.87	1314	63.47	1314	67.60
Hongkong	2200	86.95	2293	89.84	2680	2.39	2944	52.07	2926	47.64
Peking	3529	92.01	3346	89.54	2797	4.43	4014	9.92	3965	7.67
Guanghzou	2150	83.91	2131	83.06	3164	1.39	3503	10.90	3505	9.59
Kintampo	0		0		1286	12.67	1353	77.01	1353	77.53
Bombay	1648	86.47	1648	83.86	1648	1.33	1649	61.25	1649	60.16
Porto Alegre	1966	99.08	1967	99.03	1968	2.90	1968	66.31	1967	65.58
Pichincha	679	96.17	682	96.63	862	13.23	894	79.64	894	99.89
Tbilisi	812	89.53	805	86.34	689	35.27	971	52.42	975	44.31
Riga	811	92.60	813	95.82	819	10.74	899	43.94	899	35.15

Fortsetzung der deskriptive Tabelle aller in den Modellen vorkommender ISAAC-Risikofaktoren:

Zentrum	Derzeit Hund als Haustier		Während des 1.LJ Hund als Haustier		Während des 1.LJ Katze als Haustier		Während des 1.LJ andere Klein-/ Felltiere als Haustier		Während des 1.LJ Vogel als Haustier	
	N	Vorkommen in %	N	Vorkommen in %	N	Vorkommen in %	N	Vorkommen in %	N	Vorkommen in %
Cartagena	1445	25.88	1445	12.18	1445	5.26	1445	2.42	1445	16.06
Almeria	1127	22.63	1127	9.94	1127	3.37	1127	2.4	1127	14.29
Madrid	993	18.43	993	16.11	993	7.15	993	2.82	993	10.27
Valencia	1370	18.03	1370	11.09	1370	3.58	1370	1.75	1370	10.95
Tirana	997	12.64	997	7.42	997	11.74	997	1.4	997	4.01
Créteil	1415	15.19	1415	13.78	1415	11.94	0		1415	3.18
Dresden	3033	7.39	3033	2.93	3033	4.02	0		3033	7.72
München	3303	9.69	3303	8.14	3303	9.81	0		3303	6.9
Athen	985	12.79	985	3.96	985	2.64	985	0.2	985	3.96
Thessaloniki	1018	8.45	1018	3.93	1018	2.46	1018	1.18	1018	7.27
Rom	0		0		0		0		0	
Reykjavik	944	7.84	944	6.67	944	11.65	944	4.77	944	9.85
Utrecht	3499	21.66	0		0		0		0	
Tromsö	0		0		0		0		0	
Linköping	956	12.03	0		0		0		0	
Östersund	1196	24.92	0		0		0		0	
Ankara	3009	1.76	3009	2.29	3009	2.53	0		3009	8.14
West Sussex	1060	22.64	1060	18.77	1060	26.23	1060	5.19	1060	4.25
Hawke's Bay	1314	27.85	1314	25.57	1314	43.76	1314	0.61	1314	5.86
Hongkong	3011	5.15	3011	3.16	3011	2.59	3011	0.86	3011	2.36
Peking	4214	3.61	4214	4.58	4214	5.84	4214	0.57	4214	2.66
Guanghzou	3510	0.8	3510	1.71	3510	7.64	3510	0.85	3510	4.79
Kintampo	1354	38.18	0		0		0		0	
Bombay	1650	1.45	1650	1.52	1650	2.97	1650	0.36	1650	0.85
Porto Alegre	0		0		0		0		0	
Pichincha	894	3.24	0		0		0		0	
Tbilisi	1018	8.84	1018	5.30	1018	3.44	1018	1.28	1018	3.44
Riga	909	25.96	909	16.83	909	16.94	909	0.88	909	3.41

Fortsetzung der deskriptive Tabelle aller in den Modellen vorkommender ISAAC-Risikofaktoren:

Zentrum	Während des 1.LJ min. 1x/ Woche Kontakt zu Hund/en		Während des 1.LJ min. 1x/ Woche Kontakt zu Katze/n		Derzeit min. 1x/Woche Kontakt zu Bauernhoftieren		Während des 1.LJ min. 1x/Woche Kontakt zu Bauernhoftieren	
	N	Vorkommen in %	N	Vorkommen in %	N	Vorkommen in %	N	Vorkommen in %
Cartagena	1445	19.10	1445	8.37	1445	7.89	1445	5.54
Almeria	1127	18.10	1127	7.99	1127	8.61	1127	4.70
Madrid	993	18.73	993	7.35	993	4.33	993	4.33
Valencia	1370	20.15	1370	7.88	1370	3.94	1370	2.92
Tirana	997	7.32	997	9.23	997	5.42	997	3.71
Créteil	1415	17.67	1415	12.01	0		0	
Dresden	0		0		0		0	
München	0		0		0		0	
Athen	985	8.63	985	5.48	985	4.06	985	1.62
Thessaloniki	1018	7.17	1018	3.83	1018	4.72	1018	2.46
Rom	1355	12.10	1355	8.71	1355	6.20	1355	2.66
Reykjavik	944	6.89	944	7.63	944	1.80	944	2.22
Utrecht	0		0		0		0	
Tromsö	0		0		0		0	
Linköping	0		0		0		0	
Östersund	0		0		0		0	
Ankara	3009	5.15	3009	4.39	3009	2.23	3009	2.39
West Sussex	1060	25.94	1060	23.11	1060	5.38	1060	6.13
Hawke's Bay	1314	45.28	1314	42.92	1314	17.50	1314	16.21
Hongkong	3011	2.96	3011	1.69	3011	1.16	3011	0.70
Peking	4214	3.42	4214	4.41	4214	0.28	4214	0.26
Guanghzou	3510	1.28	3510	4.62	3510	0.43	3510	0.48
Kintampo	0		0		1354	10.04	0	
Bombay	1650	12.85	1650	13.76	1650	6.18	1650	6.30
Porto Alegre	1969	61.05	1969	25.70	1969	10.31	1969	7.21
Pichincha	0		0		0		0	
Tbilisi	1018	11.89	1018	5.01	1018	5.30	1018	3.54
Riga	909	14.52	909	14.41	909	9.35	909	6.82

Fortsetzung der deskriptive Tabelle aller in den Modellen vorkommender ISAAC-Risikofaktoren:

Zentrum	Derzeit Rauchen der Mutter		Während des 1.LJ Rauchen der Mutter		Während der Schwangerschaft Rauchen der Mutter		Vorhandensein rauchender Personen im Haushalt	
	N	Vorkommen in %	N	Vorkommen in %	N	Vorkommen in %	N	Vorkommen in %
Cartagena	1365	48.28	1247	42.26	1226	21.29	1371	57.99
Almeria	1065	46.76	996	39.26	977	19.65	1091	60.4
Madrid	932	43.24	837	39.31	830	27.95	921	57
Valencia	1318	44.54	1282	43.84	1259	27.32	1330	56.32
Tirana	992	5.24	992	1.71	992	0.91	992	47.68
Créteil	1104	27.36	972	22.12	979	16.34	0	
Dresden	2851	26.62	2622	14.91	2544	4.05	2919	32.68
München	3078	33.89	2730	27.29	2637	14.18	3138	42.19
Athen	985	43.86	985	32.79	985	15.84	985	58.48
Thessaloniki	1014	45.86	1002	29.94	999	12.01	1016	55.71
Rom	1331	38.69	1198	25.38	1199	12.93	1341	49.07
Reykjavik	915	23.83	864	28.13	842	22.21	901	29.97
Utrecht	3479	28.92	0		3346	27.47	3467	56.3
Tromsö	3450	40.09	3377	39.06	3328	33.92	3579	37.64
Linköping	884	21.95	0		0		0	
Östersund	1180	25	0		0		0	
Ankara	2854	33.18	2571	22.64	2539	10.83	2892	63.14
West Sussex	803	21.67	792	22.73	787	16.65	824	29
Hawke's Bay	1305	31.8	1304	33.74	1299	28.41	1313	27.88
Hongkong	2948	2.44	2960	0.81	2977	0.67	2993	33.58
Peking	4148	3.21	4073	1.15	4174	1.03	4054	62.26
Guanghzou	3498	0.91	3503	0.66	3501	0.40	3500	54.77
Kintampo	1335	0.07	1335	0.07	1332	0.23	1350	22.3
Bombay	1646	3.52	1646	2.49	1646	2.55	1645	19.76
Porto Alegre	1965	31.45	1965	27.74	1966	22.84	1957	51.46
Pichincha	0		0		0		894	47.09
Tbilisi	947	10.77	956	10.36	946	3.07	980	58.67
Riga	896	18.75	861	5.34	860	1.86	897	39.24

Fortsetzung der deskriptive Tabelle aller in den Modellen vorkommender ISAAC-Risikofaktoren:

Zentrum	Anzahl der gerauchten Zigaretten im Haus, in %								Derzeit Heizen mit Holz		Derzeit Heizen mit Kohle, Koks oder Holz	
	N	0 = keine Z.	N	1= <10 Z.	N	2= 10-20 Z.	N	3= >20 Z.	N	Vorkommen in %	N	Vorkommen in %
Cartagena	568	40.78	425	30.51	303	21.75	97	6.96	1293	5.49	1293	5.65
Almeria	421	38.62	358	32.84	245	22.48	66	6.06	1021	5.48	1021	5.78
Madrid	385	41.13	289	30.88	207	22.12	55	5.88	924	0.87	924	2.92
Valencia	562	42.13	428	32.08	271	20.31	73	5.47	1289	2.48	1289	3.03
Tirana	517	52.22	318	32.12	103	10.40	52	5.25	989	15.87	989	16.08
Créteil	0		0		0		0		1197	3.68	1197	3.84
Dresden	1958	68.49	604	21.13	240	8.39	57	1.99	2374	30.62	2374	31.09
München	1791	58.11	726	23.56	391	12.69	174	5.65	2680	0.37	2680	0.82
Athen	409	41.61	236	24.01	216	21.97	122	12.41	985	0.00	985	0.41
Thessaloniki	450	44.69	261	25.92	225	22.34	71	7.05	1017	1.18	1017	7.57
Rom	683	51.47	432	32.55	153	11.53	59	4.45	1274	4.32	1274	6.91
Reykjavik	627	69.59	155	17.20	94	10.43	25	2.77	0		0	
Utrecht	0		0		0		0		0		0	
Tromsö	2206	61.40	785	21.85	537	14.95	65	1.81	0		0	
Linköping	0		0		0		0		0		0	
Östersund	0		0		0		0		0		0	
Ankara	1041	36.07	1299	45.01	432	14.97	114	3.95	2885	26.10	2885	50.36
West Sussex	580	70.90	124	15.16	94	11.49	20	2.44	822	9.85	822	11.19
Hawke's Bay	947	72.23	140	10.68	142	10.83	82	6.25	1279	77.17	1279	77.25
Hongkong	1986	66.51	825	27.63	148	4.96	27	0.90	2998	0.10	2998	0.67
Peking	1521	38.02	1977	49.41	402	10.05	101	2.52	4211	0.19	4211	24.44
Guanghzou	1583	46.92	1371	40.63	335	9.93	85	2.52	3509	0.26	3509	0.46
Kintampo	0		0		0		0		0		0	
Bombay	1314	80.02	254	15.47	51	3.11	23	1.40	1634	0.00	1634	0.06
Porto Alegre	950	48.87	390	20.06	323	16.62	281	14.45	1951	37.31	1951	39.06
Pichincha	0		0		0		0		0		0	
Tbilisi	405	43.09	299	31.81	180	19.15	56	5.96	969	21.67	969	24.77
Riga	539	60.36	260	29.12	88	9.85	6	0.67	0		909	1.43

Fortsetzung der deskriptive Tabelle aller in den Modellen vorkommender ISAAC-Risikofaktoren:

Zentrum	Derzeit Verwendung von Schaumstoffkissen		Während des 1.LJ Verwendung von Schaumstoffkissen		Während des 1.LJ Teppichboden		Derzeit Verwendung einer synthetischen Bettdecke	
	N	Vorkommen in %	N	Vorkommen in %	N	Vorkommen in %	N	Vorkommen in %
Cartagena	1382	31.26	1254	20.02	1283	3.35	1406	56.40
Almeria	1084	32.66	977	19.55	1030	2.82	1088	63.42
Madrid	946	28.96	839	17.16	841	7.02	957	52.98
Valencia	1323	21.01	1247	13.95	1277	6.11	1338	65.10
Tirana	987	17.02	981	12.23	980	12.65	983	24.92
Créteil	0		0		0		1325	69.89
Dresden	0		0		2811	41.48	0	
München	0		0		2890	79.72	0	
Athen	982	21.18	983	13.84	982	57.64	984	33.74
Thessaloniki	1014	16.47	1004	11.85	1009	29.44	1016	21.85
Rom	1143	29.22	1067	41.52	1167	6.26	1302	22.35
Reykjavik	932	4.83	924	2.16	923	13.76	932	56.65
Utrecht	0		0		0		0	
Tromsö	0		0		0		0	
Linköping	0		0		0		0	
Östersund	0		0		0		0	
Ankara	2895	1.8	2746	1.02	2700	9.22	2891	21.52
West Sussex	814	19.41	775	16	814	93.12	820	87.93
Hawke's Bay	1308	41.21	1284	21.11	1299	77.14	1301	68.64
Hongkong	1468	62.4	738	34.28	2945	5.94	1399	41.24
Peking	1075	1.58	737	2.17	3714	6.57	352	42.61
Guanghzou	576	10.07	306	4.58	3419	1.43	895	26.03
Kintampo	839	15.61	0		0		0	
Bombay	1627	4.55	1617	3.9	1613	3.78	1626	6.58
Porto Alegre	1962	77.42	1947	79.87	1722	8.48	1964	62.98
Pichincha	0		0		0		0	
Tbilisi	974	0.72	931	0.97	956	6.59	969	1.86
Riga	906	0.22	896	0	890	14.38	906	18.54

Fortsetzung der deskriptive Tabelle aller in den Modellen vorkommender ISAAC-Risikofaktoren:

Zentrum	Während des 1.LJ Verwendung einer synthetischen Bettdecke		Art der Umgebung momentan, 3 Kategorien, in %						Art der Umgebung während des 1.LJ, 3 Kategorien, in %					
	N	Vorkommen in %	N	1= ländlich	N	2= suburban	N	4= städtisch	N	1= ländlich	N	2= suburban	N	4= städtisch
Cartagena	1290	48.84	250	18.36	766	56.24	346	25.40	209	16.95	664	53.85	360	29.20
Almeria	1006	60.44	92	8.58	613	57.18	367	34.24	120	12.40	473	48.86	375	38.74
Madrid	851	43.71	42	4.52	682	73.41	205	22.07	94	11.41	548	66.50	182	22.09
Valencia	1274	52.51	98	7.49	925	70.66	286	21.85	116	9.27	841	67.23	294	23.50
Tirana	978	12.88	235	23.74	264	26.67	491	49.60	275	27.89	323	32.76	388	39.35
Créteil	1017	58.7	2	0.15	174	13.10	1152	86.75	2	0.17	178	15.16	994	84.67
Dresden	0		89	3.03	2609	88.80	240	8.17	132	4.64	2303	81.01	408	14.35
München	0		36	1.15	2930	93.28	175	5.57	141	4.81	2500	85.24	292	9.96
Athen	981	22.63	55	5.58	869	88.22	61	6.19	83	8.43	753	76.45	149	15.13
Thessaloniki	1007	17.08	60	5.93	517	51.09	435	42.98	94	9.30	487	48.17	430	42.53
Rom	1181	16.09	508	38.48	437	33.11	375	28.41	422	36.44	412	35.58	324	27.98
Reykjavik	912	11.84	0						0		0		0	
Utrecht	0		0						0		0		0	
Tromsö	0		632	19.17	1426	43.25	1239	37.58	701	22.07	17335	42.03	1140	35.80
Linköping	0		0						0		0		0	
Östersund	0		0						0		0		0	
Ankara	2731	7.29	232	8.67	1463	54.69	980	36.64	436	17.47	1176	47.12	884	35.42
West Sussex	811	69.67	358	43.71	457	55.80	4	0.49	283	35.16	497	61.74	25	3.11
Hawke's Bay	1266	45.18	420	31.96	843	64.16	51	3.88	381	29.29	845	64.95	75	5.76
Hongkong	872	40.6	45	5.42	512	61.61	274	32.97	170	20.24	299	35.60	371	44.17
Peking	168	26.79	111	5.36	338	16.34	1620	78.30	314	14.20	348	15.73	1550	70.07
Guanghzou	442	23.08	30	1.96	110	7.17	1394	90.87	155	8.64	180	10.03	1459	81.33
Kintampo	0		0		0		0		0		0		0	
Bombay	1616	6.44	13	0.79	640	38.93	991	60.28	39	2.37	634	38.56	971	59.06
Porto Alegre	1958	56.84	114	5.81	1717	87.47	132	6.72	126	6.43	1704	86.94	130	6.63
Pichincha	0		0						0		0		0	
Tbilisi	934	2.25	18	1.83	79	8.04	886	90.13	96	10.92	92	10.47	691	78.61
Riga	902	5.43	62	7.41	591	70.61	184	21.98	118	14.25	547	66.06	163	19.69

Fortsetzung der deskriptive Tabelle aller in den Modellen vorkommender ISAAC-Risikofaktoren:

Zentrum	Art der Umgebung des Kindes zurzeit, 4 Kategorien, in %							
	N	1=ländlich	N	2=suburban (vielen Gärten/Parks)	N	3=suburban (w enige Gärten/Parks)	N	4=urban
Cartagena	250	18.36	284	20.85	482		346	25.40
Almeria	92	8.58	193	18.00	420	39.18	367	34.24
Madrid	42	4.52	382	41.12	300	32.29	205	22.07
Valencia	98	7.49	422	32.24	503	38.43	286	21.85
Tirana	235	23.74	73	7.37	191	19.29	491	49.60
Créteil	2	0.15	12	0.90	162	12.20	1,152	86.75
Dresden	89	3.03	1,365	46.44	1,245	42.36	240	8.17
München	36	1.15	2,168	69.02	762	24.26	175	5.57
Athen	55	5.58	391	39.70	478	48.53	61	6.19
Thessaloniki	60	5.93	119	11.76	398	39.33	435	42.98
Rom	0		0		0		0	
Reykjavik	0		0		0		0	
Utrecht	0		0		0		0	
Tromsö	632	19.17	1,190	36.09	236	7.16	1,239	37.58
Linköping	0		0		0		0	
Östersund	0		0		0		0	
Ankara	232	8.67	520	19.44	943	35.25	980	36.64
West Sussex	358	43.71	364	44.44	93	11.36	4	0.49
Hawke's Bay	0		0		0		0	
Hongkong	45	5.42	251	30.20	261	31.41	274	32.97
Peking	111	5.36	53	2.56	285	13.77	1,620	78.30
Guanghzou	30	1.96	40	2.61	70	4.56	1,394	90.87
Kintampo	0		0		0		0	
Bombay	13	0.79	27	1.64	613	37.29	991	60.28
Porto Alegre	114	5.81	66	3.36	1,651	84.11	132	6.72
Pichincha	0		0		0		0	
Tbilisi	18	1.83	27	2.75	52	5.29	886	90.13
Riga	62	7.41	164	19.59	427	51.02	184	21.98

Fortsetzung der deskriptive Tabelle aller in den Modellen vorkommender ISAAC-Risikofaktoren:

Zentrum	Art der Umgebung des Kindes während des 1.LJ, 4 Kategorien, in %							
	N	1=ländlich	N	2=suburban (vielen Gärten/Parks)	N	3=suburban (w enige Gärten/Parks)	N	4=urban
Cartagena	209	16.95	233	18.90	431	34.96	360	29.20
Almeria	120	12.40	136	14.05	337	34.81	375	38.74
Madrid	94	11.41	297	36.04	251	30.46	182	22.09
Valencia	116	9.27	341	27.26	500	39.97	294	23.50
Tirana	275	27.89	94	9.53	229	23.23	388	39.35
Créteil	2	0.17	38	3.24	140	11.93	994	84.67
Dresden	132	4.64	1,154	40.59	1,149	40.42	408	14.35
München	141	4.81	1,699	57.93	801	27.31	292	9.96
Athen	83	8.43	309	31.37	444	45.08	149	15.13
Thessaloniki	94	9.30	124	12.27	363	35.91	430	42.53
Rom	0		0		0		0	
Reykjavik	0		0		0		0	
Utrecht	0		0		0		0	
Tromsö	701	22.07	992	31.23	343	10.80	1,140	35.89
Linköping	0		0		0		0	
Östersund	0		0		0		0	
Ankara	436	17.47	406	16.27	770	30.85	884	35.42
West Sussex	283	35.16	357	44.35	140	17.39	25	3.11
Hawke's Bay	0		0		0		0	
Hongkong	170	20.24	127	15.12	172	20.48	371	44.17
Peking	314	14.20	50	2.26	298	13.47	1,550	70.07
Guanghzou	155	8.64	42	2.34	138	7.69	1,459	81.33
Kintampo	0		0		0		0	
Bombay	39	2.37	28	1.70	606	36.86	971	59.06
Porto Alegre	126	6.43	70	3.57	1,634	83.37	130	6.63
Pichincha	0		0		0		0	
Tbilisi	96	10.92	42	4.78	50	5.69	691	78.61
Riga	118	14.25	169	20.41	378	45.65	163	19.69

Fortsetzung der deskriptive Tabelle aller in den Modellen vorkommender ISAAC-Risikofaktoren:

Zentrum	Häufigkeit der sportlichen Aktivität, in %											
	N	1 = täglich	N	2= 4-6x/Woche	N	3= 2-3x/Woche	N	4= 1x/Woche	N	5= 1x/Monat	N	6= <1x/Monat
Cartagena	305	23.39	169	12.96	467	35.81	210	16.10	41	3.14	112	8.59
Almeria	279	26.52	141	13.40	392	37.26	135	12.83	27	2.57	78	7.41
Madrid	194	21.60	115	12.81	376	41.87	121	13.47	21	2.34	71	7.91
Valencia	210	16.69	183	14.55	541	43.00	207	16.45	27	2.15	90	7.15
Tirana	209	22.50	97	10.44	301	32.40	171	18.41	35	3.77	116	12.49
Créteil	0		0		0		0		0		0	
Dresden	0		0		0		0		0		0	
München	0		0		0		0		0		0	
Athen	106	10.87	128	13.13	470	48.21	152	15.59	35	3.59	84	8.62
Thessaloniki	111	11.25	87	8.81	502	50.86	130	13.17	53	5.37	104	10.54
Rom	45	3.80	80	6.75	771	65.06	142	11.98	23	1.94	124	10.46
Reykjavik	143	15.80	293	32.38	345	38.12	70	7.73	18	1.99	36	3.98
Utrecht	0		0		0		0		0		0	
Tromsö	869	24.87	717	20.52	1213	34.72	530	15.17	41	1.17	124	3.55
Linköping	0		0		0		0		0		0	
Östersund	0		0		0		0		0		0	
Ankara	419	26.64	178	11.32	580	36.87	305	19.39	50	3.18	41	2.61
West Sussex	92	11.40	179	22.18	311	38.54	142	17.60	28	3.47	55	6.82
Hawke's Bay	0		0		0		0		0		0	
Hongkong	374	12.71	294	9.99	1194	40.58	659	22.40	154	5.23	267	9.08
Peking	1336	33.56	674	16.93	1302	32.71	456	11.45	91	2.29	122	3.06
Guanghzou	900	26.94	569	17.03	1138	34.06	508	15.21	95	2.84	131	3.92
Kintampo	0		0		0		0		0		0	
Bombay	471	29.81	54	3.42	118	7.47	134	8.48	149	9.43	654	41.39
Porto Alegre	87	16.76	47	9.06	132	25.43	84	16.18	61	11.75	108	20.81
Pichincha	514	57.49	19	2.13	108	12.08	236	26.40	14	1.57	3	0.34
Tbilisi	139	15.62	125	14.04	342	38.43	101	11.35	50	5.62	133	14.94
Riga	126	15.97	142	18.00	334	42.33	99	12.55	24	3.04	64	8.11

Fortsetzung der deskriptive Tabelle aller in den Modellen vorkommender ISAAC-Risikofaktoren:

Zentrum	Häufigkeit des Konsums von rohem grünen Gemüse, in %										Häufigkeit des Fischkonsums*	
	N	1= niemals	N	2= <1x/Woche	N	3= 1-2x/Woche	N	4= 3-6x/Woche	N	5= 1x/Tag oder öfter	N	Vorkommen in %
Cartagena	261	19.65	180	13.55	290	21.84	292	21.99	305	22.97	1360	81.40
Almeria	147	13.99	112	10.66	245	23.31	375	35.68	172	16.37	1083	84.03
Madrid	97	10.54	104	11.30	270	29.35	283	30.76	166	18.04	957	85.79
Valencia	172	13.30	157	12.14	291	22.51	356	27.53	317	24.52	1318	86.65
Tirana	78	8.32	94	10.03	256	27.32	268	28.60	241	25.72	923	28.82
Créteil	65	5.06	147	11.44	400	31.13	402	31.28	271	21.09	1351	95.41
Dresden	0		0		0		0		0		2934	41.07
München	0		0		0		0		0		3129	37.07
Athen	114	11.57	182	18.48	285	28.93	156	15.84	248	25.18	985	54.62
Thessaloniki	131	13.01	180	17.87	320	31.78	129	12.81	247	24.53	1014	56.02
Rom	281	21.29	224	16.97	428	32.42	292	22.12	95	7.20	1312	56.48
Reykjavik	90	9.86	197	21.58	259	28.37	271	29.68	96	10.51	936	73.93
Utrecht	0		0		0		0		0		0	
Tromsö	435	12.41	1181	33.69	1087	31.00	616	17.57	187	5.33	3588	79.93
Linköping	0		0		0		0		0		0	
Östersund	0		0		0		0		0		0	
Ankara	280	12.44	250	11.11	650	28.88	560	24.88	511	22.70	2279	34.75
West Sussex	265	33.21	184	23.06	174	21.80	118	14.79	57	7.14	817	53.73
Hawke's Bay	325	24.85	183	13.99	264	20.18	317	24.24	219	16.74	1311	46.99
Hongkong	1977	81.26	206	8.47	92	3.78	71	2.92	87	3.58	2927	91.46
Peking	503	12.12	775	18.67	817	19.68	900	21.68	1156	27.85	4113	45.64
Guanghzou	2256	65.39	217	6.29	130	3.77	263	7.62	584	16.93	3481	83.37
Kintampo	0		0		0		0		0		0	
Bombay	425	25.84	229	13.92	338	20.55	229	13.92	424	25.78	1643	34.45
Porto Alegre	217	11.58	353	18.84	528	28.18	455	24.28	321	17.13	1879	17.08
Pichincha	0		0		0		0		0		0	
Tbilisi	227	24.92	179	19.65	170	18.66	170	18.66	165	18.11	931	31.15
Riga	4	0.46	69	7.94	243	27.96	377	43.38	176	20.25	870	46.32

*Dichotome Variablen der Kat. "niemals" und "<1x/Woche" wurden als "nein" und die Kat. "1-2x/Woche", "3-6x/Woche" und "einmal täglich oder öfter" wurden als "ja" klassifiziert

Fortsetzung der deskriptive Tabelle aller in den Modellen vorkommender ISAAC-Risikofaktoren:

Zentrum	Häufigkeit des Konsums von gekochtem grünen Gemüse, in %										Häufigkeit des Fleischkonsums*	
	N	1= niemals	N	2= <1x/Woche	N	3= 1-2x/Woche	N	4= 3-6x/Woche	N	5= 1x/Tag oder öfter	N	Vorkommen in %
Cartagena	331	25.00	230	17.37	464	35.05	234	17.67	65	4.91	1362	97.65
Almeria	209	20.25	211	20.45	378	36.63	187	18.12	47	4.55	1088	97.24
Madrid	92	10.08	133	14.57	380	41.62	240	26.29	68	7.45	963	96.88
Valencia	166	12.76	210	16.14	500	38.43	328	25.21	97	7.46	1324	98.34
Tirana	31	3.33	103	11.05	299	32.08	327	35.09	172	18.45	961	92.30
Créteil	35	2.66	96	7.29	345	26.22	477	36.25	363	27.58	1320	85.68
Dresden	0		0		0		0		0		2949	91.59
München	0		0		0		0		0		3155	85.32
Athen	0		0		0		0		0		985	92.49
Thessaloniki	0		0		0		0		0		1016	92.81
Rom	118	9.52	248	20.00	492	39.68	301	24.27	81	6.53	1267	98.90
Reykjavik	266	29.39	336	37.13	189	20.88	98	10.83	16	1.77	929	96.23
Utrecht	0		0		0		0		0		0	
Tromsö	674	19.31	853	24.44	979	28.05	782	22.41	202	5.79	3568	91.98
Linköping	0		0		0		0		0		0	
Östersund	0		0		0		0		0		0	
Ankara	161	7.17	296	13.18	915	40.76	548	24.41	325	14.48	2491	73.18
West Sussex	80	9.77	49	5.98	187	22.83	379	46.28	124	15.14	822	93.07
Hawke's Bay	69	5.28	42	3.21	166	12.69	549	41.97	482	36.85	1310	97.71
Hongkong	83	2.88	68	2.36	209	7.25	1018	35.32	1504	52.19	2940	97.55
Peking	203	4.94	312	7.59	746	18.14	1251	30.42	1600	38.91	4121	88.81
Guanghzou	115	3.31	61	1.76	158	4.55	781	22.48	2359	67.90	3485	95.24
Kintampo	0		0		0		0		0		0	
Bombay	71	4.31	129	7.84	295	17.92	544	33.05	607	36.88	1645	35.81
Porto Alegre	358	18.89	400	21.11	482	25.44	424	22.37	231	12.19	1907	92.13
Pichincha	0		0		0		0		0		0	
Tbilisi	358	39.82	131	14.57	156	17.35	155	17.24	99	11.01	943	73.91
Riga	25	2.94	71	8.35	150	17.65	402	47.29	202	23.76	893	94.74

*Dichotome Variablen der Kat. "niemals" und "<1x/Woche" wurden als "nein" und die Kat. "1-2x/Woche", "3-6x/Woche" und "einmal täglich oder öfter" wurden als "ja" klassifiziert

Fortsetzung der deskriptive Tabelle aller in den Modellen vorkommender ISAAC-Risikofaktoren:

Zentrum	Häufigkeit des Konsums von Burgern, in %									
	N	1= niemals	N	2= <1x/Woche	N	3= 1-2x/Woche	N	4= 3-6x/Woche	N	5= 1x/Tag oder öfter
Cartagena	278	21.04	670	50.72	319	24.15	38	2.88	16	1.21
Almeria	171	16.29	529	50.38	264	25.14	69	6.57	17	1.62
Madrid	139	15.21	534	58.42	190	20.79	26	2.84	25	2.74
Valencia	88	6.68	475	36.07	634	48.14	94	7.14	26	1.97
Tirana	51	5.43	385	41.00	345	36.74	109	11.61	49	5.22
Créteil	0		0		0		0		0	
Dresden	0		0		0		0		0	
München	0		0		0		0		0	
Athen	353	35.84	497	50.46	73	7.41	18	1.83	44	4.47
Thessaloniki	199	19.80	578	57.51	190	18.91	24	2.39	14	1.39
Rom	252	19.43	687	52.97	319	24.60	35	2.70	4	0.31
Reykjavik	33	3.59	761	82.90	108	11.76	8	0.87	8	0.87
Utrecht	0		0		0		0		0	
Tromsö	334	9.59	2803	80.50	315	9.05	23	0.66	7	0.20
Linköping	0		0		0		0		0	
Östersund	0		0		0		0		0	
Ankara	790	39.21	688	34.14	385	19.11	90	4.47	62	3.08
West Sussex	138	16.87	545	66.63	130	15.89	5	0.61	0	0.00
Hawke's Bay	349	26.66	741	56.61	203	15.51	13	0.99	3	0.23
Hongkong	0		0		0		0		0	
Peking	0		0		0		0		0	
Guanghzou	0		0		0		0		0	
Kintampo	0		0		0		0		0	
Bombay	1341	81.97	182	11.12	80	4.89	19	1.16	14	0.86
Porto Alegre	301	15.96	993	52.65	382	20.25	152	8.06	58	3.08
Pichincha	0		0		0		0		0	
Tbilisi	479	53.82	248	27.87	84	9.44	48	5.39	31	3.48
Riga	234	27.66	456	53.90	92	10.87	41	4.85	23	2.72

Abkürzungen: ISAAC = International Study of Asthma and Allergies in Childhood; N = Anzahl aller Kinder mit Information; gg. = gegen; LJ. = Lebensjahr; min. = mindestens; Kat. = Kategorie

Tab. Anhang 7: Deskriptive Tabelle der recherchierten Zentrumsvariablen:

Zentrum	Lage des Z.: am Meer oder im Landesinneren		Lage des Z.: ländlich oder städtisch		Höhe über dem Meeresspiegel, in m		Durchschnittstemp. in °C, gemittelt über 12 Monate	
	N	Lage	N	Lage	N	Meter	N	°C
Cartagena	1445	1	1445	2	1445	31	0	
Almeria	1128	1	1128	2	1128	6	1128	18.17
Madrid	993	0	993	2	993	660	993	13.92
Valencia	1372	1	1372	2	1372	23	0	
Tirana	1077	0	1077	2	1077	89	1077	15.29
Créteil	1646	0	1646	2	1646	36	1646	11.58
Dresden	3032	0	3032	2	3032	117	3032	8.87
München	3303	0	3303	2	3303	524	3303	8.25
Athen	985	0.5	985	2	985	107	985	18.29
Thessalonik	1018	1	1018	2	1018	25	1018	16.13
Rom	1355	0.5	1355	2	1355	17	1355	16.9
Reykjavik	945	1	945	2	945	18	945	5.0
Utrecht	3543	0	3543	2	3543	7.45	0	
Tromsö	3715	1	3715	1	3715	251.5	0	
Linköping	956	0	956	2	956	59	0	
Östersund	1196	0	1196	1	1196	316	0	
Ankara	3011	0	3011	2	3011	862	3011	11.71
West Susse	1060	1	1060	1	1060	84.4	1060	10.58
Hawke's Bay	1321	1	1321	1	1321	11	1321	14.21
Hongkong	3011	1	3011	2	3011	33	3011	22.46
Peking	4214	0	4214	2	4214	52	4214	11.83
Guanghzou	3510	0.5	3510	2	3510	19	3510	21.87
Kintampo	1354	0	1354	0	1354	256.6	0	
Bombay	1658	1	1658	2	1658	11	1658	26.79
Porto Alegre	1971	0.5	1971	2	1971	10	1971	19.54
Pichincha	894	0	894	0	894	607.67	0	
Tbilisi	1018	0	1018	2	1018	490	1018	13.96
Riga	909	0.5	909	2	909	3	909	5.42

Fortsetzung der deskriptive Tabelle der recherchierten Zentrumsvariablen:

Zentrum	Varianz der Monats-durchschnittstemp. in °C²		Tiefstwerte der Temp. pro Monat, in °C		Varianz der monatl. Tiefstwerte der Temp. in °C ²		Höchstwerte der Temp. pro Monat in °C²	
	N	Varianz	N	°C	N	Varianz	N	°C
Cartagena	0		0		0		0	
Almeria	1128	24.15	1128	14.50	1128	24.27	1128	21.83
Madrid	993	46.9	993	8.83	993	33.97	993	19
Valencia	0		0		0		0	
Tirana	1077	40.2	1077	9.67	1077	30.79	1077	20.92
Créteil	1646	36.9	1646	7.58	1646	26.45	1646	15.58
Dresden	3032	48.84	3032	5.43	3032	36.19	3032	13.87
München	3303	55.89	3303	3.67	3303	44.97	3303	12.83
Athen	985	46.52	985	14	985	38.73	985	22.58
Thessalonik	1018	58.51	1018	11.42	1018	48.27	1018	20.83
Rom	1355	39.56	1355	11.83	1355	31.97	1355	20.5
Reykjavik	945	18.95	945	2.58	945	17.17	945	7.42
Utrecht	0		0		0		0	
Tromsö	0		0		0		0	
Linköping	0		0		0		0	
Östersund	0		0		0		0	
Ankara	3011	69.02	3011	5.5	3011	48.82	3011	17.92
West Susse	1060	25.67	1060	7.33	1060	18.79	1060	13.83
Hawke's Bay	1321	13.16	1321	9.58	1321	11.72	1321	18.83
Hongkong	3011	26.61	3011	20.25	3011	26.75	3011	24.67
Peking	4214	132.15	4214	5.83	4214	130.88	4214	17.83
Guanghzou	3510	32.91	3510	18.66	3510	34.55	3510	26.23
Kintampo	0		0		0		0	
Bombay	1658	3.79	1658	23.17	1658	6.33	1658	30.42
Porto Alegre	1971	17.98	1971	14.42	1971	15.72	1971	24.67
Pichincha	0		0		0		0	
Tbilisi	1018	64.11	1018	8.92	1018	53.9	1018	19
Riga	909	80.45	909	1.25	909	65.48	909	9.58

Fortsetzung der deskriptive Tabelle der recherchierten Zentrumsvariablen:

Zentrum	Varianz der monatl. Höchstwerte der Temp. in °C²		Differenz zwischen Höchst- und Tiefstwerten der Temp. pro Monat		Varianz der Diff. zw. monatl. Höchst- und Tiefstwerten der Temp.		Monatl. Niederschlag im Durchschnitt, in mm	
	N	Varianz	N	°C	N	Varianz	N	mm
Cartagena	0		0		0		0	
Almeria	1128	24.15	1128	7.33	1128	0.24	1128	19.42
Madrid	993	62.36	993	10.17	993	5.06	993	37
Valencia	0		0		0		0	
Tirana	1077	51.36	1077	11.25	1077	3.48	1077	112.75
Créteil	1646	49.72	1646	8	1646	4.73	1646	51.58
Dresden	3032	88.63	3032	8.44	3032	15.68	3032	56.42
München	3303	68.7	3303	9.17	3303	3.79	3303	79.75
Athen	985	55.17	985	8.58	985	1.72	985	33.5
Thessalonik	1018	70.15	1018	9.42	1018	2.81	1018	39.17
Rom	1355	48.27	1355	8.67	1355	2.24	1355	62
Reykjavik	945	20.99	945	4.83	945	0.52	945	64.92
Utrecht	0		0		0		0	
Tromsö	0		0		0		0	
Linköping	0		0		0		0	
Östersund	0		0		0		0	
Ankara	3011	93.17	3011	12.42	3011	7.90	3011	28.83
West Susse	1060	34.33	1060	6.5	1060	3.55	1060	49.42
Hawke's Bay	1321	14.88	1321	9.25	1321	0.57	1321	74.33
Hongkong	3011	26.79	3011	4.42	3011	0.63	3011	180.75
Peking	4214	134.52	4214	12	4214	68.70	4214	51.58
Guanghzou	3510	30.26	3510	7.57	3510	0.87	3510	140.25
Kintampo	0		0		0		0	
Bombay	1658	3.17	1658	7.25	1658	3.84	1658	150.92
Porto Alegre	1971	20.61	1971	10.25	1971	0.75	1971	103.67
Pichincha	0		0		0		0	
Tbilisi	1018	75.45	1018	10.08	1018	2.27	1018	38.5
Riga	909	98.08	909	8.17	909	6.88	909	47.25

Fortsetzung der deskriptive Tabelle der recherchierten Zentrumsvariablen:

Zentrum	Varianz des monatl. Niederschlags in mm²		Durchschnittliche relative Luftfeuchtigkeit , in %		Varianz der relativen Luftfeuchtigkeit in %²	
	N	Varianz	N	%	N	Varianz
Cartagena	0		0		0	
Almeria	1128	125.9	1128	73.17	1128	0.74
Madrid	993	184.73	993	64.13	993	124.64
Valencia	0		0		0	
Tirana	1077	2932.21	1077	66.96	1077	34.88
Créteil	1646	61.72	1646	76.58	1646	42.86
Dresden	3032	149.9	3032	76.67	3032	34.24
München	3303	1039.3	3303	75.58	3303	42.45
Athen	985	496.09	985	57.04	985	123.57
Thessalonik	1018	176.33	1018	67.67	1018	69.42
Rom	1355	1074.36	1355	68.58	1355	54.9
Reykjavik	945	294.63	945	77.08	945	8.04
Utrecht	0		0		0	
Tromsö	0		0		0	
Linköping	0		0		0	
Östersund	0		0		0	
Ankara	3011	142.52	3011	58.83	3011	189.88
West Susse	1060	79.17	1060	72.75	1060	59.75
Hawke's Bay	1321	212.06	1321	69.58	1321	28.04
Hongkong	3011	21600.75	3011	76.63	3011	36.82
Peking	4214	5313.9	4214	56.5	4214	92.45
Guanghzou	3510	8781.11	3510	77.92	3510	49.54
Kintampo	0		0		0	
Bombay	1658	48410.36	1658	73.17	1658	43.52
Porto Alegre	1971	376.42	1971	73.33	1971	25.74
Pichincha	0		0		0	
Tbilisi	1018	360.45	1018	59.54	1018	65.2
Riga	909	226.57	909	74.67	909	58.88

Abkürzungen: N = Anzahl aller Kinder mit Information; Z. = Zentrum; m = Meter; Temp. = Temperatur; °C = Grad Celsius; monatl. = monatlich; Diff. = Differenz; zw. = zwischen; mm = Millimeter

Tab. Anhang 8: Deskriptive Tabelle der recherchierten Ländervariablen:

Zentrum	Bevölkerungsanteil in urbanen Regionen in %			Netto-Migration, positiv: Zuwanderung, negativ: Abwanderung			Städtisches Bevölkerungswachstum in %		
	Datenerhebung	N	Anteil in %	Datenerhebung	N	Anzahl, in tausend	Datenerhebung	N	Wachstum in %
Cartagena	2000	1445	76	1997	1445	796.0	2000	1445	0.9
Almeria	2000	1128	76	1997	1128	796.0	2000	1128	0.9
Madrid	2001	993	76	1997	993	796.0	2001	993	1.2
Valencia	2001	1372	76	1997	1372	796.0	2001	1372	1.2
Tirana	1999	1077	41	1997	1077	-303.3	1999	1077	1.2
Créteil	1996	1646	75	1997	1646	187.9	1996	1646	0.9
Dresden	1996	3032	73	1997	3032	834.3	1996	3032	0.2
München	1996	3303	73	1997	3303	834.3	1996	3303	0.2
Athen	2000	985	60	1997	985	297.4	2000	985	0.5
Thessaloniki	2001	1018	60	1997	1018	297.4	2001	1018	0.5
Rom	2001	1355	67	1997	1355	224.0	2001	1355	0.2
Reykjavik	2000	945	92	1997	945	199.4	2000	945	1.5
Utrecht	1997	3543	74	1997	3543	153.6	1997	3543	1.6
Tromsö	2000	3715	76	1997	3715	587.7	2000	3715	1.3
Linköping	1997	956	84	1997	956	584.7	1997	956	0.1
Östersund	1997	1196	84	1997	1196	584.7	1997	1196	0.1
Ankara	2000	3011	65	1997	3011	-150.0	2000	3011	2.3
West Sussex	1999	1060	79	1997	1060	499.0	1999	1060	0.4
Hawke's Bay	2000	1321	86	1997	1321	425.8	2000	1321	0.7
Hongkong	1997	3011	100	1997	3011	601.0	1997	3011	0.8
Peking	1997	4214	33	1997	4214	-607.0	1997	4214	4.1
Guanghzou	1997	3510	33	1997	3510	-607.0	1997	3510	4.1
Kintampo	2000	1354	44	1997	1354	-112.6	2000	1354	4.1
Bombay	2000	1658	28	1997	1658	-442.9	2000	1658	2.4
Porto Alegre	2003	1971	82	1997	1971	-100.0	2003	1971	1.7
Pichincha	2001	894	61	1997	894	-276.5	2001	894	3.0
Tbilisi	2001	1018	53	1997	1018	-390.0	2001	1018	-0.8
Riga	1999	909	68	1997	909	-390.4	1999	909	-1.0

Fortsetzung der deskriptive Tabelle der recherchierten Ländervariablen:

Zentrum	Tuberkulose Inzidenz pro 100.000			Bruttonationaleinkommen in USD			Pro-Kopf-Ausgaben im Gesundheitswesen in USD		
	Datenerhebung	N	Inzidenz	Datenerhebung	N	Höhe in US$	Datenerhebung	N	Betrag in US$
Cartagena	1995	1445	27.0	1995	1445	14550	1995	1445	1127.9
Almeria	1995	1128	27.0	1995	1128	14550	1995	1128	1127.9
Madrid	1995	993	27.0	1995	993	14550	1995	993	1127.9
Valencia	1995	1372	27.0	1995	1372	14550	1995	1372	1127.9
Tirana	1995	1077	24.0	1995	1077	660	1995	1077	28.2
Créteil	1995	1646	17.0	1995	1646	25120	1995	1646	2741.3
Dresden	1995	3032	18.0	1995	3032	28550	1995	3032	3124.3
München	1995	3303	18.0	1995	3303	28550	1995	3303	3124.3
Athen	1995	985	10.0	1995	985	11750	1995	985	1063.9
Thessaloniki	1995	1018	10.0	1995	1018	11750	1995	1018	1063.9
Rom	1995	1355	10.0	1995	1355	19830	1995	1355	1437.5
Reykjavik	1995	945	5.7	1995	945	24810	1995	945	2213.0
Utrecht	1995	3543	12.0	1995	3543	25640	1995	3543	2256.7
Tromsö	1995	3715	6.1	1995	3715	32030	1995	3715	3122.1
Linköping	1995	956	7.0	1995	956	26770	1995	956	2289.0
Östersund	1995	1196	7.0	1995	1196	26770	1995	1196	2289.0
Ankara	1995	3011	47.0	1995	3011	2850	1995	3011	95.5
West Sussex	1995	1060	12.0	1995	1060	20060	1995	1060	1362.2
Hawke's Bay	1995	1321	11.0	1995	1321	15120	1995	1321	1188.9
Hongkong	1995	3011	122.0	1995	3011	23500		0	
Peking	1995	4214	129.0	1995	4214	540	1995	4214	21.1
Guanghzou	1995	3510	129.0	1995	3510	540	1995	3510	21.1
Kintampo	1995	1354	167.0	1995	1354	380	1995	1354	20.0
Bombay	1995	1658	216.0	1995	1658	380	1995	1658	15.7
Porto Alegre	1995	1971	71.0	1995	1971	3730	1995	1971	316.1
Pichincha	1995	894	136.0	1995	894	2000	1995	894	72.9
Tbilisi	1995	1018	263.0	1995	1018	540	1995	1018	29.0
Riga	1995	909	126.0	1995	909	2070	1995	909	115.3

Fortsetzung der deskriptive Tabelle der recherchierten Ländervariablen:

Zentrum	Lebenserwartung zum Zeitpunkt der Geburt in Jahren			Geburtenrate: Geburten pro Frau			Personal im Gesundheitswesen: Anzahl Ärzte pro 10.000		
	Datenerhebung	N	Jahre	Datenerhebung	N	Geburten	Datenerhebung	N	Anzahl pro 1000
Cartagena	1990	1445	77	2000	1445	1.2	1995	1445	2.50
Almeria	1990	1128	77	2000	1128	1.2	1995	1128	2.50
Madrid	1990	993	77	2001	993	1.2	1995	993	2.50
Valencia	1990	1372	77	2001	1372	1.2	1995	1372	2.50
Tirana	1990	1077	72	1999	1077	2.5	1995	1077	1.31
Créteil	1990	1646	77	1996	1646	1.8	1995	1646	3.20
Dresden	1990	3032	75	1996	3032	1.3	1995	3032	3.10
München	1990	3303	75	1996	3303	1.3	1995	3303	3.10
Athen	1990	985	77	2000	985	1.3	1995	985	3.90
Thessaloniki	1990	1018	77	2001	1018	1.3	1995	1018	3.90
Rom	1990	1355	77	2001	1355	1.3	1995	1355	3.90
Reykjavik	1990	945	78	2000	945	2.1	1995	945	3.00
Utrecht	1990	3543	77	1997	3543	1.5	1998	3543	2.90
Tromsö	1990	3715	77	2000	3715	1.9	1995	3715	2.80
Linköping	1990	956	78	1997	956	1.5	1995	956	2.90
Östersund	1990	1196	78	1997	1196	1.5	1995	1196	2.90
Ankara	1990	3011	63	2000	3011	2.5	1995	3011	1.10
West Sussex	1990	1060	75	1999	1060	1.7	1995	1060	1.70
Hawke's Bay	1990	1321	75	2000	1321	2.0	1995	1321	2.00
Hongkong	1990	3011	77	1997	3011	1.1	1995	3011	1.32
Peking	1990	4214	69	1997	4214	1.6	1995	4214	1.59
Guanghzou	1990	3510	69	1997	3510	1.6	1995	3510	1.59
Kintampo	1990	1354	57	2000	1354	4.7	1996	1354	0.06
Bombay	1990	1658	58	2000	1658	3.1	1998	1658	0.51
Porto Alegre	1990	1971	66	2003	1971	2.2	1995	1971	1.31
Pichincha	1990	894	69	2001	894	3.0	1995	894	1.33
Tbilisi	1990	1018	70	2001	1018	1.6	1995	1018	4.79
Riga	1990	909	69	1999	909	1.2	1995	909	2.98

Fortsetzung der deskriptive Tabelle der recherchierten Ländervariablen:

Zentrum	Bevölkerungswachstum pro Jahr in %			Fertilitätsrate: Geburten pro 1000 Frauen im Alter von 15 -19 Jahren			GINI-Index (Werte zw. 0 und 100)		
	Datenerhebung	N	Wachstum	Datenerhebung	N	Geburten pro 1000	Datenerhebung	N	Index
Cartagena	2000	1445	0.8	2000	1445	9.0	1995	1445	37.1
Almeria	2000	1128	0.8	2000	1128	9.0	1995	1128	37.1
Madrid	2001	993	1.1	2001	993	10.0	1995	993	37.1
Valencia	2001	1372	1.1	2001	1372	10.0	1995	1372	37.1
Tirana	1999	1077	-0.2	1999	1077	34.0	1996	1077	29.1
Créteil	1996	1646	0.4	1996	1646	10.0	1994	1646	32.4
Dresden	1996	3032	0.3	1996	3032	14.0	1994	3032	30.0
München	1996	3303	0.3	1996	3303	14.0	1994	3303	30.0
Athen	2000	985	0.3	2000	985	11.0	1995	985	37.2
Thessaloniki	2001	1018	0.3	2001	1018	11.0	1995	1018	37.2
Rom	2001	1355	0.1	2001	1355	7.0	1995	1355	35.8
Reykjavik	2000	945	1.4	2000	945	20.0	2005	945	28
Utrecht	1997	3543	0.5	1997	3543	6.0	1995	3543	28
Tromsö	2000	3715	0.6	2000	3715	11.0	1995	3715	27.6
Linköping	1997	956	0.1	1997	956	7.0	1995	956	25.5
Östersund	1997	1196	0.1	1997	1196	7.0	1995	1196	25.5
Ankara	2000	3011	1.5	2000	3011	48.0	1994	3011	41.5
West Sussex	1999	1060	0.3	1999	1060	29.0	1995	1060	36.8
Hawke's Bay	2000	1321	0.6	2000	1321	28.0	1995	1321	34
Hongkong	1997	3011	0.8	1997	3011	5.0		0	
Peking	1997	4214	1.0	1997	4214	6.0	1996	4214	35.7
Guanghzou	1997	3510	1.0	1997	3510	6.0	1996	3510	35.7
Kintampo	2000	1354	2.4	2000	1354	81.0	1998	1354	40.8
Bombay	2000	1658	1.7	2000	1658	79.0	1994	1658	30.8
Porto Alegre	2003	1971	1.3	2003	1971	84.0	1995	1971	59.6
Pichincha	2001	894	2.0	2001	894	85.0	1995	894	51.0
Tbilisi	2001	1018	-0.7	2001	1018	51.0	1996	1018	37.1
Riga	1999	909	-0.8	1999	909	20.0	1995	909	31.0

Fortsetzung der deskriptive Tabelle der recherchierten Ländervariablen:

Zentrum	Die reichsten 20%, Anteil am Gesamteinkommen in %		
	Datenerhebung	N	Anteil in %
Cartagena	2000	1445	42.0
Almeria	2000	1128	42.0
Madrid	2000	993	42.0
Valencia	2000	1372	42.0
Tirana	1997	1077	38.0
Créteil	1995	1646	40.2
Dresden	2000	3032	36.9
München	2000	3303	36.9
Athen	2000	985	41.5
Thessaloniki	2000	1018	41.5
Rom	2000	1355	42.0
Reykjavik		0	
Utrecht	1999	3543	38.7
Tromsö	2000	3715	37.2
Linköping	2000	956	36.6
Östersund	2000	1196	36.6
Ankara	2002	3011	48.9
West Sussex	1999	1060	44.0
Hawke's Bay	1997	1321	43.8
Hongkong	1996	3011	50.8
Peking	1996	4214	43.3
Guanghzou	1996	3510	43.3
Kintampo	1998	1354	46.8
Bombay	1994	1658	40.1
Porto Alegre	2003	1971	62.4
Pichincha	2000	894	60.8
Tbilisi	2001	1018	47.0
Riga	1998	909	41.1

Abkürzungen: N = Anzahl aller Kinder mit Information; USD = US-Dollar

7.5: Weitere Scatter Plots

Die Kodierungen sind wie folgt: Cartagena (11), Almeria (12), Madrid (13), Valencia (14), Tirana (15), Créteil (17), Dresden (23), München (24), Athen (25), Thessaloniki (26), Rom (27), Reykjavik (28), Utrecht (29), Tromsö (30), Linköping (32), Östersund (33), Ankara (34), West Sussex (35), Hawke's Bay (36), Hongkong (37), Peking (38), Guanghzou (39), Kintampo (40), Bombay (42), Porto Alegre (44), Pichincha (45), Tbilisi (46) und Riga (49).

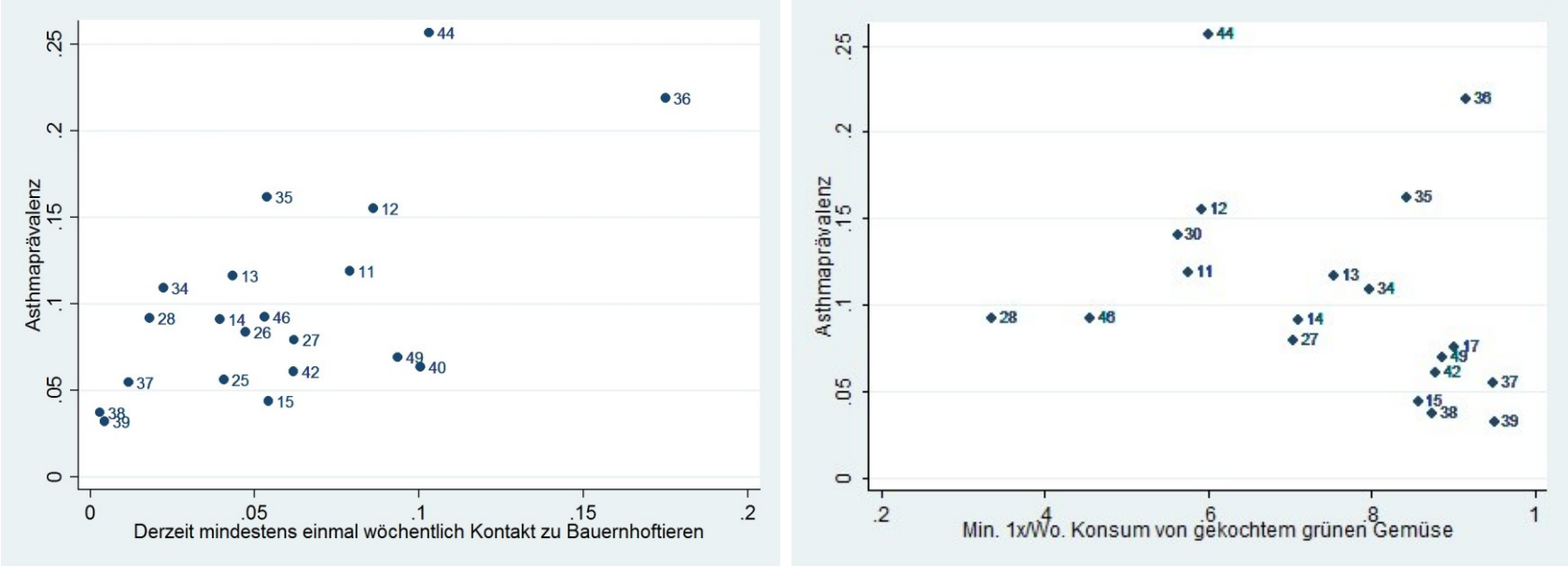
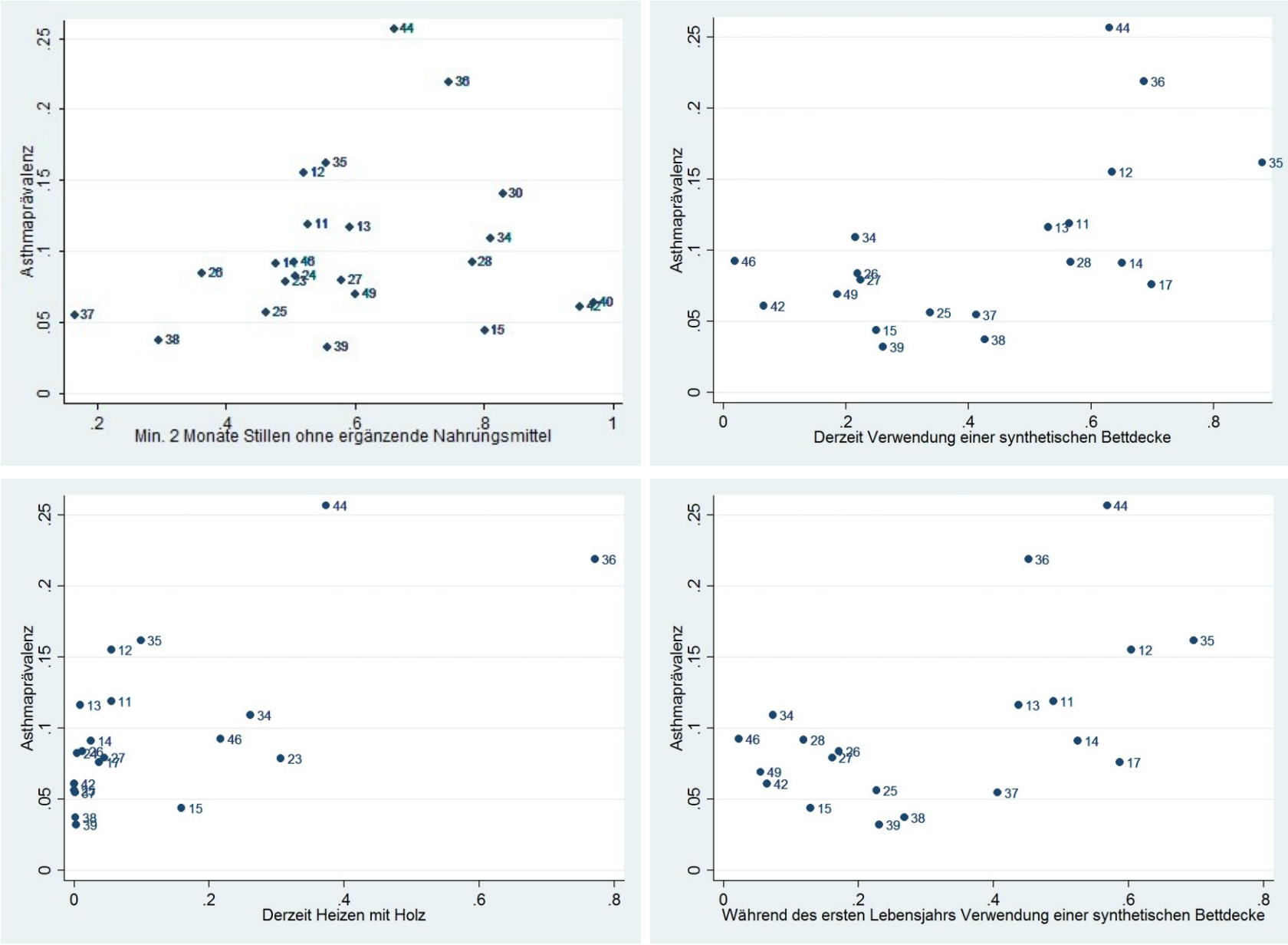
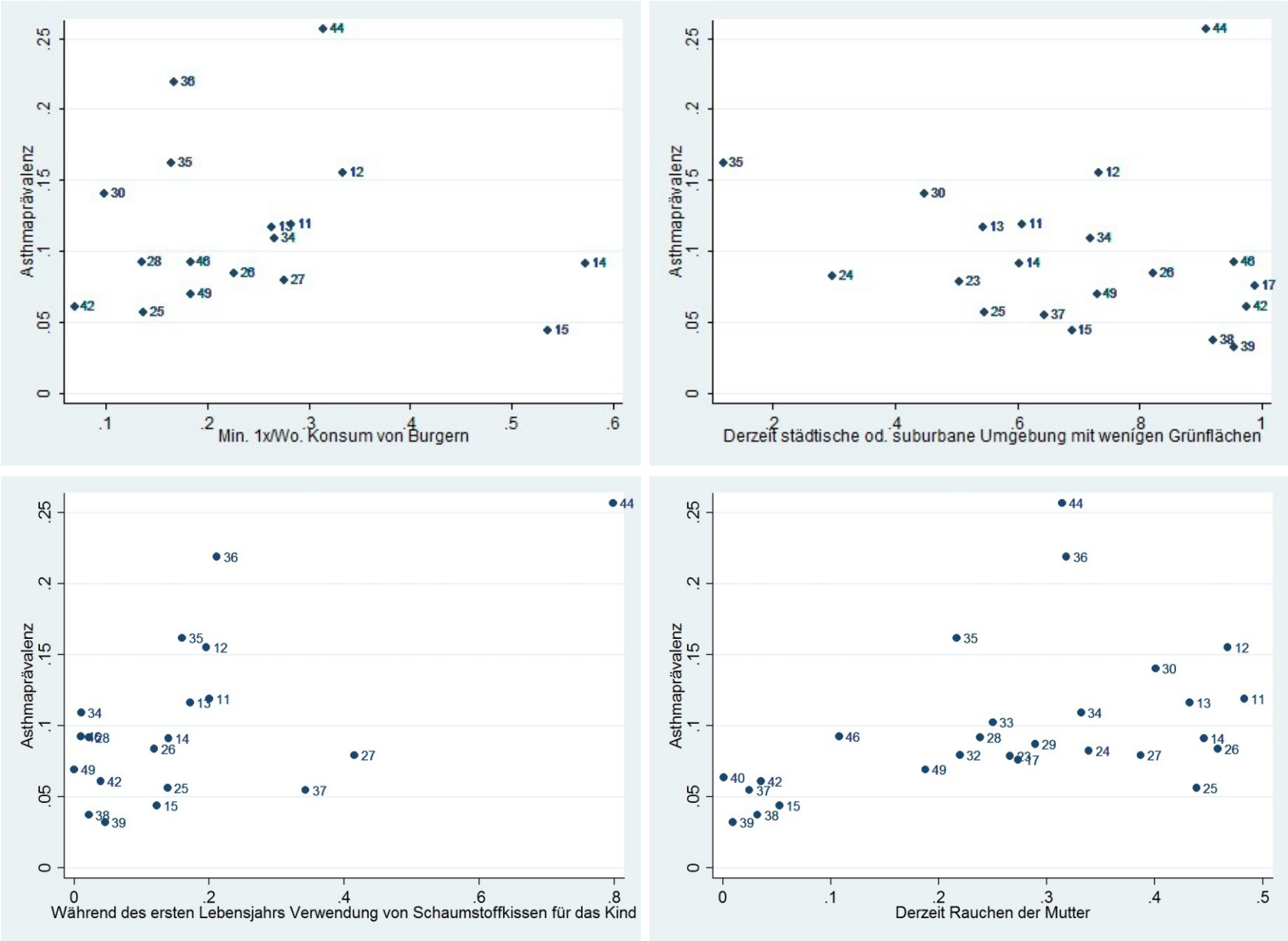


Abb. Anhang 1: Im Hauptteil der Arbeit noch nicht dargestellte ISAAC-Risikofaktoren der Rangliste im Verhältnis zu den Asthmasymptomen

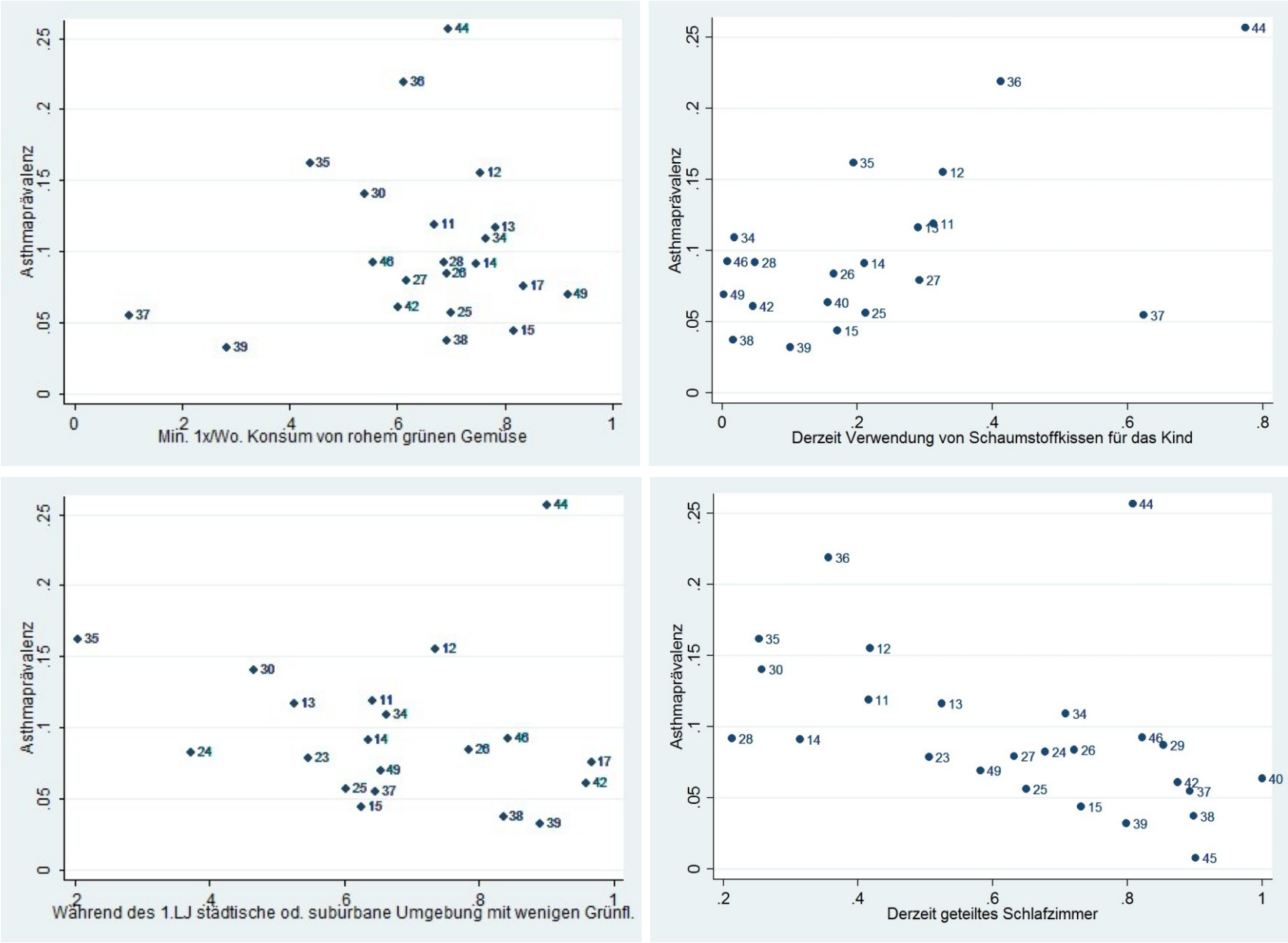
Abkürzungen: ISAAC = International Study of Asthma and Allergies in Childhood; min. = mindestens; Wo. = Woche; LJ. = Lebensjahr; od. = oder; Grünfl. = Grünfläche



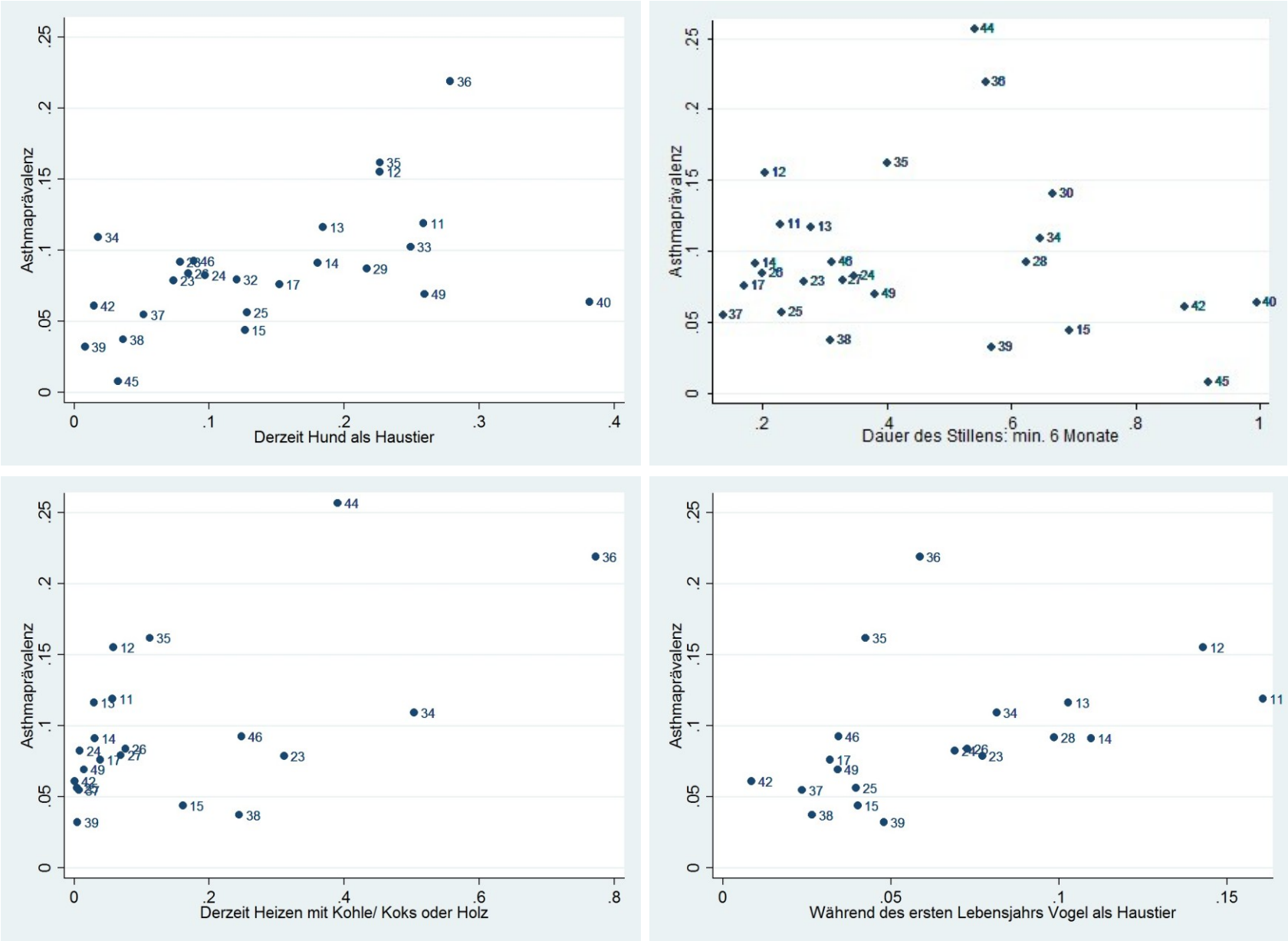
Fortsetzung: Im Hauptteil der Arbeit noch nicht dargestellte ISAAC-Risikofaktoren der Rangliste im Verhältnis zu den Asthmasymptomen



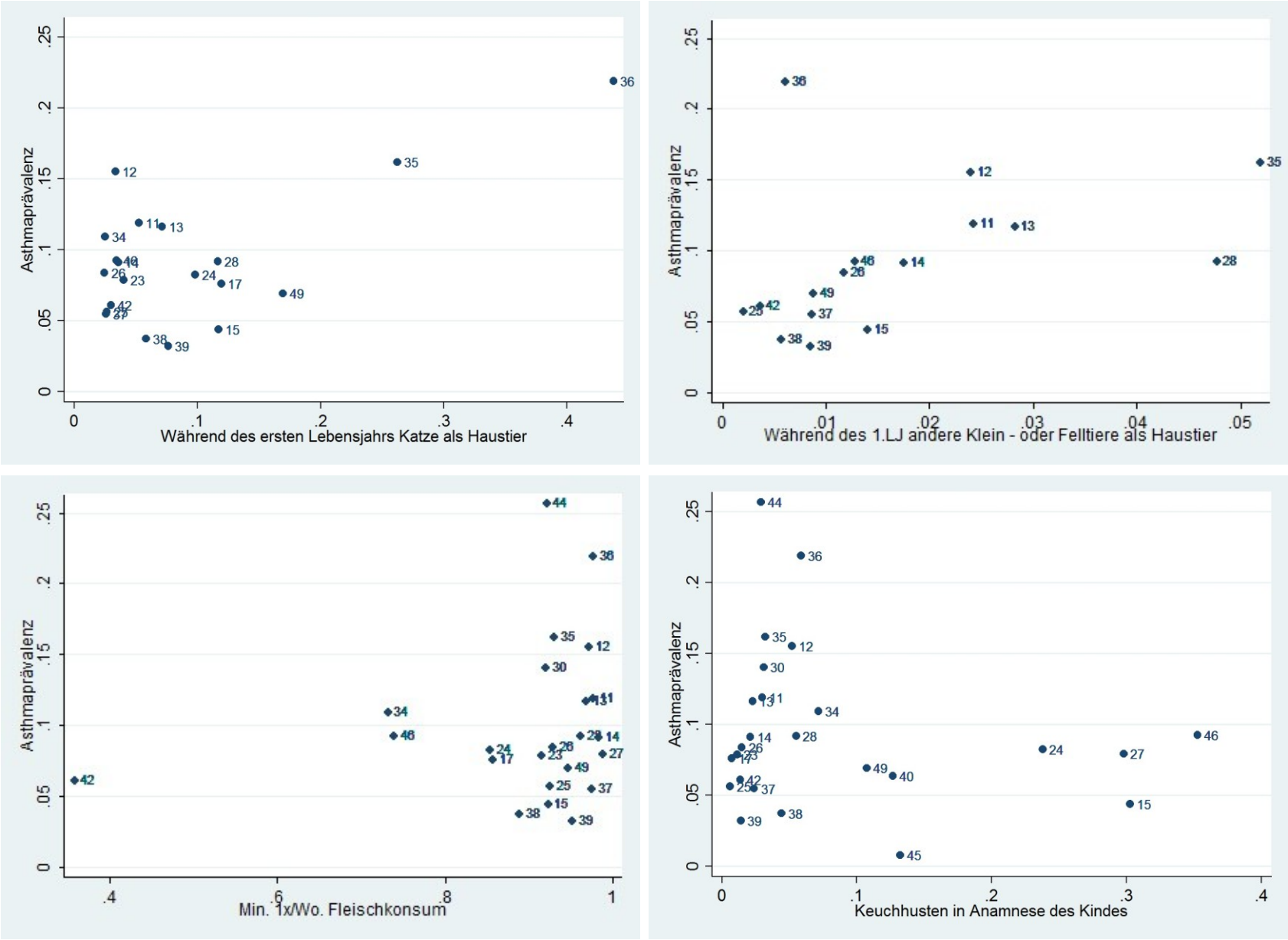
Fortsetzung: Im Hauptteil der Arbeit noch nicht dargestellte ISAAC-Risikofaktoren der Rangliste im Verhältnis zu den Asthmasymptomen



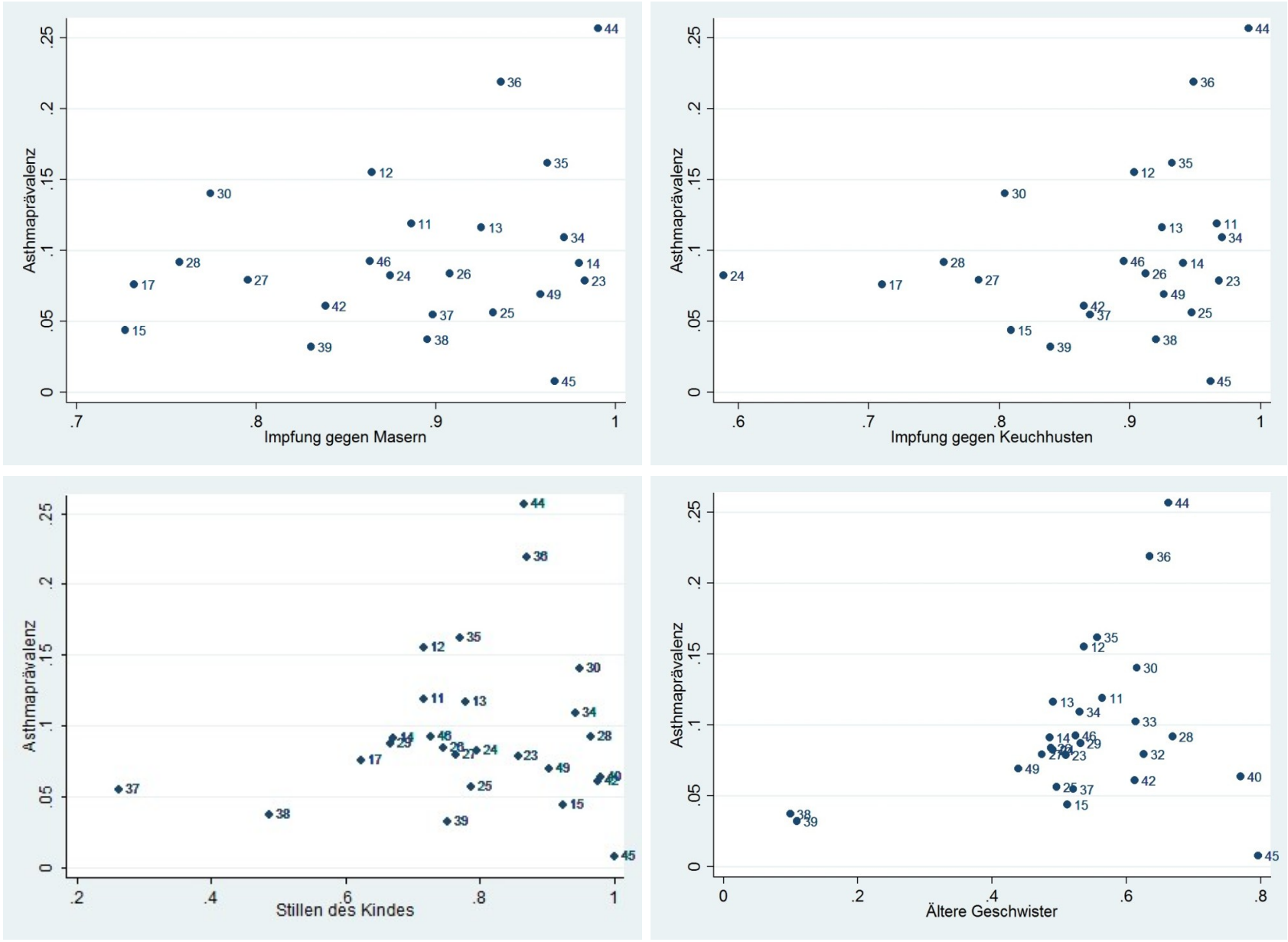
Fortsetzung: Im Hauptteil der Arbeit noch nicht dargestellte ISAAC-Risikofaktoren der Rangliste im Verhältnis zu den Asthmasymptomen



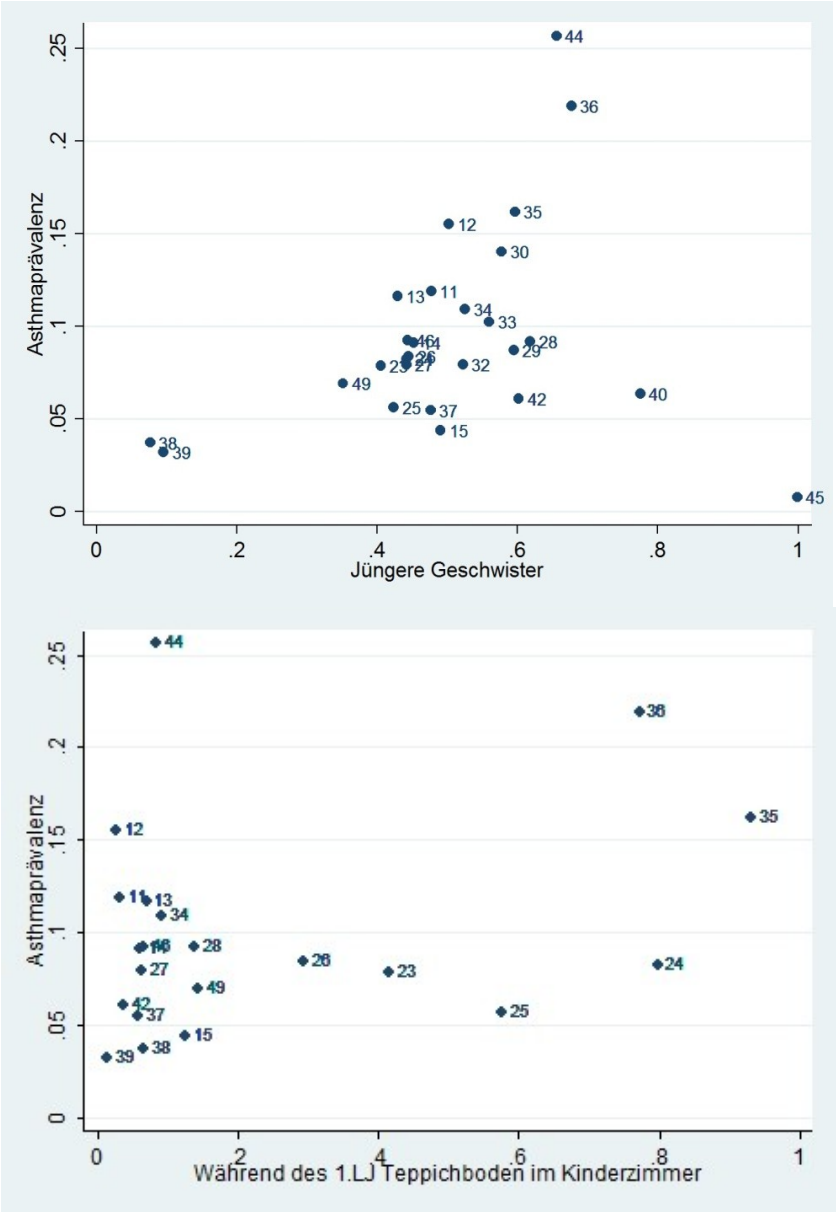
Fortsetzung: Im Hauptteil der Arbeit noch nicht dargestellte ISAAC-Risikofaktoren der Rangliste im Verhältnis zu den Asthmasymptomen

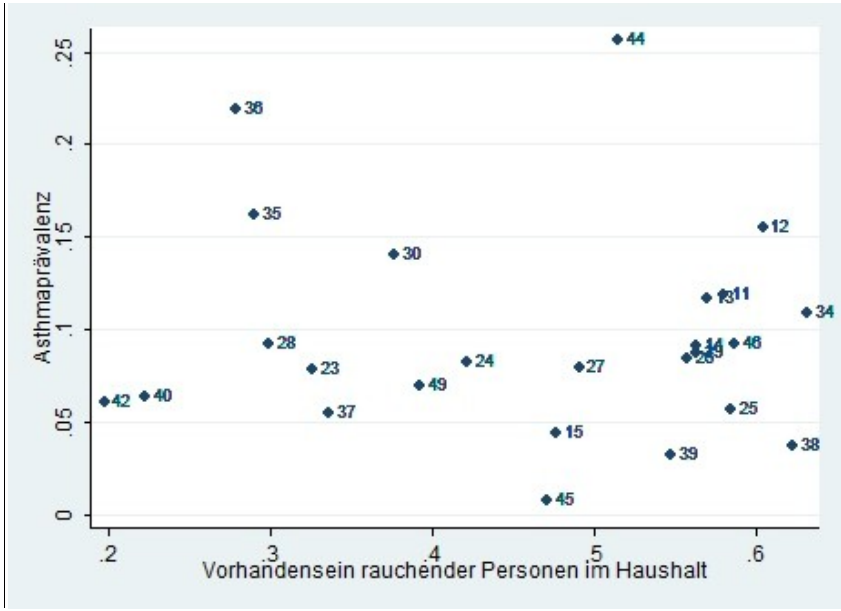


Fortsetzung: Im Hauptteil der Arbeit noch nicht dargestellte ISAAC-Risikofaktoren der Rangliste im Verhältnis zu den Asthmasymptomen

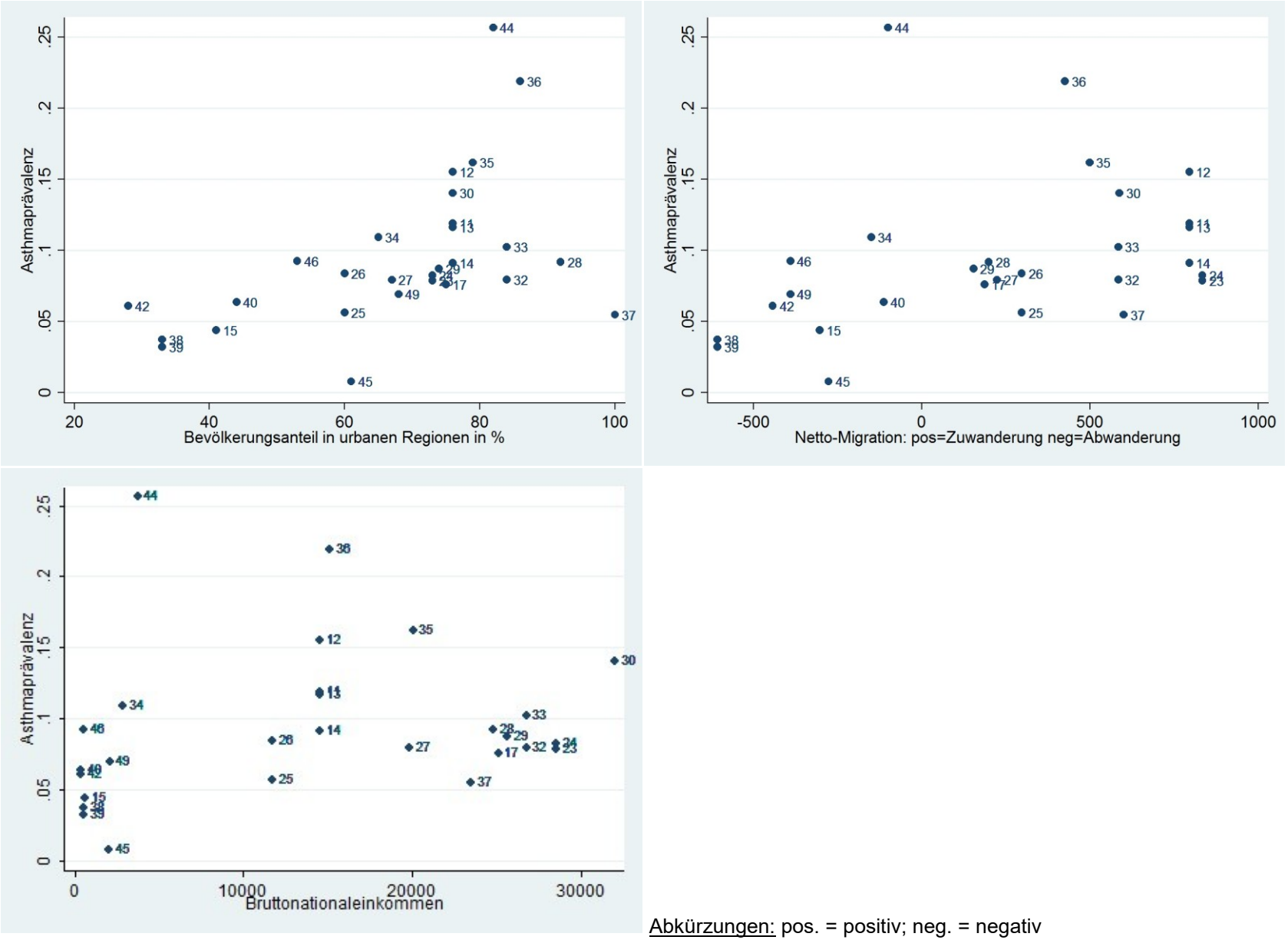


Fortsetzung: Im Hauptteil der Arbeit noch nicht dargestellte ISAAC-Risikofaktoren der Rangliste im Verhältnis zu den Asthmasymptomen





Fortsetzung: Im Hauptteil der Arbeit noch nicht dargestellte ISAAC-Risikofaktoren der Rangliste im Verhältnis zu den Asthmasymptomen



Abkürzungen: pos. = positiv; neg. = negativ

Abb. Anhang 2: Recherchierte Ländervariablen der Plätze 1, 2 und 5 der Rangliste im Verhältnis zu den Asthmasymptomen

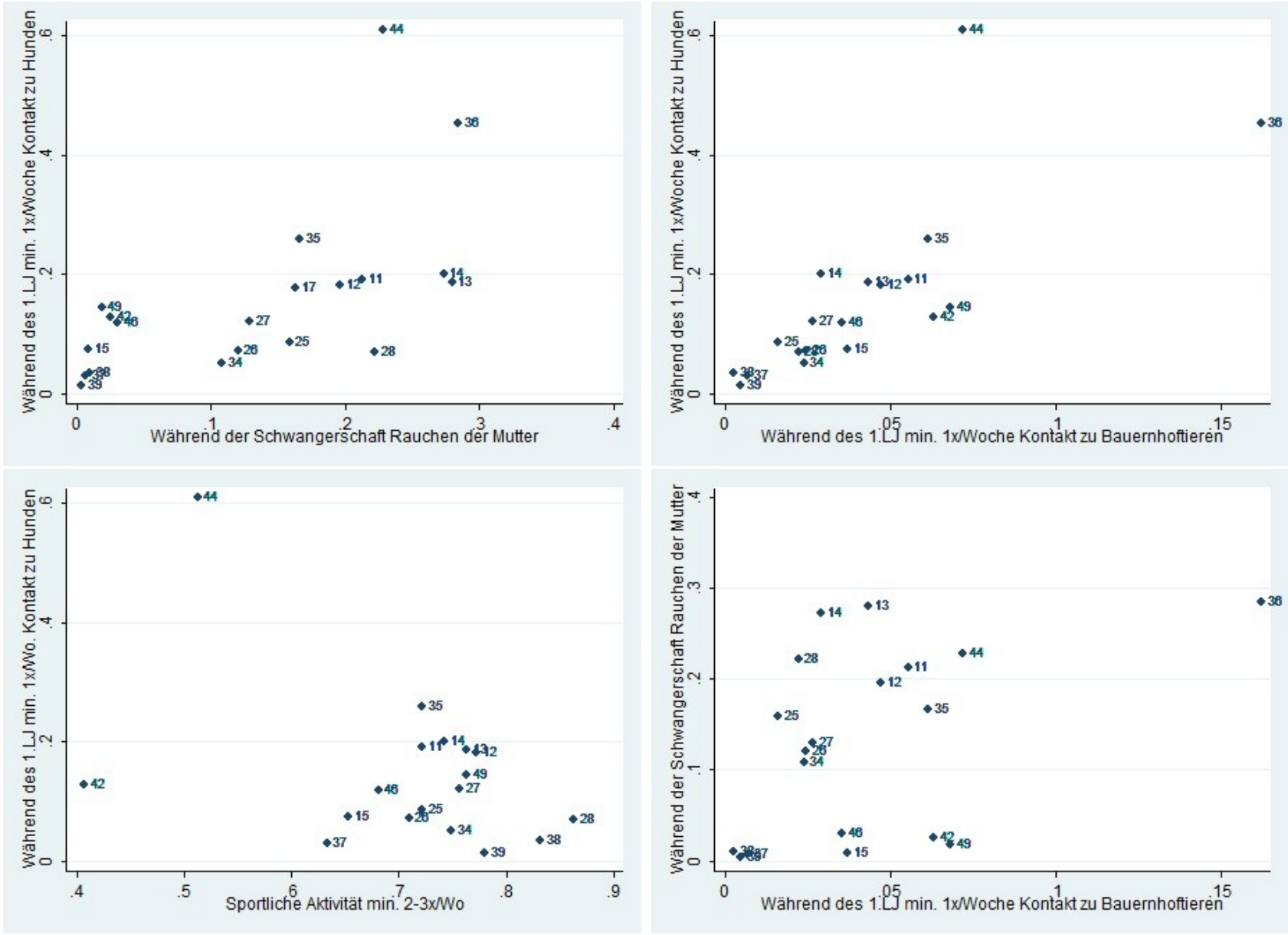
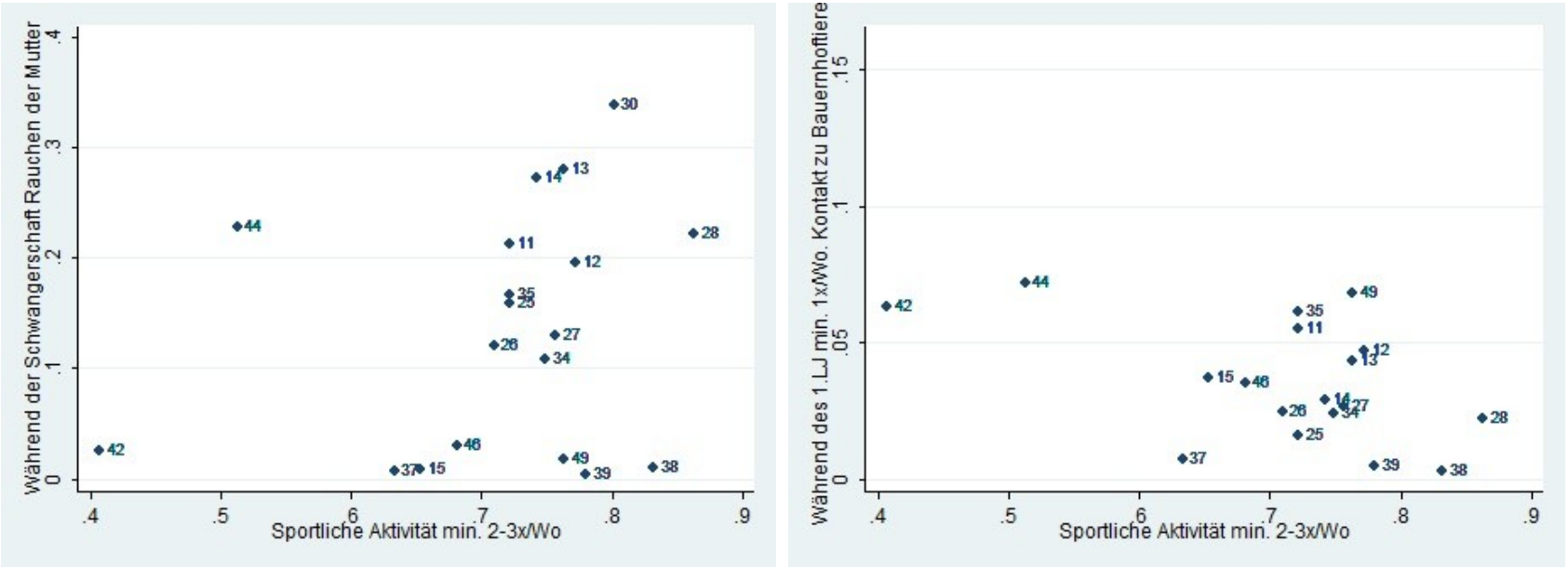


Abb. Anhang 3: ISAAC-Risikofaktoren der Plätze 1, 2, 4 und 5 der Rangliste gegeneinander



Fortsetzung: ISAAC-Risikofaktoren der Plätze 1, 2, 4 und 5 der Rangliste gegeneinander

Abkürzungen: ISAAC = International Study of Asthma and Allergies in Childhood; LJ = Lebensjahr; min. = mindestens; Wo. = Woche

7.6: Ergebnisse der Regressionsanalyse aller ISAAC-Risikofaktoren

Tab. Anhang 9: Ergebnisse der Regressionsanalyse aller ISAAC-Risikofaktoren

Erklärungen: Tau²% = Anteil der unerklärten Zwischenzentren-Varianz (Tau²) an der Gesamtvarianz; OR = Odds Ratio (Chancenverhältnis): berechnet für 1%-Prävalenzanstieg; Konfidenzintervall = 95% Vertrauensbereich; Abkürzungen: ISAAC = International Study of Asthma and Allergies in Childhood; 0-Modell = Nullmodell (Modell ohne erklärenden Risikofaktor); RF = Risikofaktor; min. = mindestens; LJ = Lebensjahr; J. = Jahre; Kat. = Kategorie; Var. = Variable; Farbkodierung: grün = Reduktion von Tau²% in %; violett = statistisch signifikante Odds Ratio

Rang-	Variable	Kinder	Zentren	Tau²%		Verkleinerung	OR	Konfidenzintervall	
liste				im 0-Modell	mit RF	prozentual[1]			
1	Während des 1.LJ min. einmal pro Woche Kontakt zu Hund/en	32920	20	9.83	2.83	71.21	1.0357	1.0251	1.0463
2	Während der Schwangerschaft Rauchen der Mutter	43555	25	8.35	3.88	53.53	1.0385	1.0238	1.0535
3	Anzahl der gerauchten Zigaretten im Haus²	39656	22	9.23	4.66	49.51			
4	Während des 1.LJ min. einmal pro Woche Kontakt zu Bauernhoftieren	31549	19	10.26	5.37	47.66	1.1272	1.0639	1.1942
5	Häufigkeit der sportlichen Aktivität des Kindes²	29793	20	19.98	10.47	47.60			
6	Während des 1.LJ Hund als Haustier	35840	20	7.59	3.99	47.43	1.0565	1.0293	1.0845
7	Während des 1.LJ Rauchen der Mutter	40458	24	8.67	4.58	47.17	1.0264	1.0148	1.0381
8	Während des 1.LJ min. einmal pro Woche Kontakt zu Katze/n	32920	20	9.83	5.42	44.86	1.0429	1.0214	1.0648
9	Derzeit min. einmal pro Woche Kontakt zu Bauernhoftieren	32897	20	9.95	5.79	41.81	1.1008	1.0458	1.1587
10	Häufigkeit des Konsums von gekochtem grünen Gemüse²	32062	19	10.47	6.24	40.40			
11	Dauer des Stillens ohne ergänzende Nahrungsmittel²	39846	23	8.89	5.4	39.26			
12	Derzeit Verwendung einer synthetischen Bettdecke	24134	20	8.5	5.27	38.00	1.0147	1.0061	1.0233
13	Derzeit Heizen mit Holz	34948	20	9.58	5.95	37.89	1.0195	1.0083	1.0309
14	Während des 1.LJ Verwendung einer synthetischen Bettdecke	21920	20	7.94	4.96	37.53	1.0153	1.0062	1.0245
15	Häufigkeit des Konsums von Burgern²	22124	17	7.75	4.86	37.29			
16	Art der Umgebung des Kindes momentan, 4 Kat.²	31153	20	7.86	4.98	36.64			
17	Während des 1.LJ Gebrauch von Schaumstoffkissen	21001	19	9.65	6.26	35.13	1.0183	1.0063	1.0305
18	Derzeit Rauchen der Mutter	47620	27	7.79	5.10	34.53	1.0203	1.0095	1.0313
19	Häufigkeit des Konsums von rohem grünen Gemüse²	33695	21	9.97	6.55	34.30			
20	Art der Umgebung des Kindes momentan, 3 Kat.²	33758	22	8.52	5.65	33.69			
21	Derzeit Verwendung von Schaumstoffkissen	23949	20	9.34	6.28	32.76	1.0164	1.0056	1.0274
22	Art der Umgebung des Kindes während des 1.LJ, 4 Kat.²	30329	20	8.16	5.55	31.99			
23	Art der Umgebung des Kindes während des 1.LJ, 3 Kat.²	32763	22	8.83	6.02	31.82			

Fortsetzung der Ergebnisse der Regressionsanalyse aller ISAAC-Risikofaktoren

Rang-	Variable	Kinder	Zentren	Tau²%		Verkleinerung	OR	Konfidenzintervall	
liste				im 0-Modell	mit RF	prozentual[1]			
24	Derzeit geteiltes Schlafzimmer	44786	25	12.62	8.79	30.35	0.1982	0.735	0.5344
25	Derzeit Hund als Haustier	43658	25	10.15	7.2	29.06	1.0332	1.0116	1.0553
26	Dauer des Stillens[2]	42789	25	12.9	9.25	28.29			
27	Derzeit Heizen mit Kohle, Koks oder Holz	35844	21	9.25	6.72	27.35	1.0154	1.0044	1.0265
28	Während des 1.LJ Vogel als Haustier	35840	20	7.59	5.56	26.75	1.0705	1.0183	1.1254
29	Während des 1.LJ Katze als Haustier	35840	20	7.59	5.64	25.69	1.0269	1.0064	1.0479
30	Während des 1.LJ andere Klein- oder Felltiere als Haustier	25307	16	9.22	7.06	23.43	1.2188	1.0226	1.4528
31	Häufigkeit des Konsums von Fruchtsäften[2]	34023	21	9.91	7.61	23.21			
32	Tuberkulose-Impfung	35247	23	13.63	10.80	20.76	0.9892	0.9803	0.9982
33	Derzeit min. einmal pro Woche Kontakt zu Katzen	35160	22	13.86	11.06	20.20	1.0264	1.0021	1.0513
34	Art der Heizung momentan[2]	32623	19	8.92	7.18	19.51			
35	Häufigkeit des Konsums von Softdrinks[2]	34127	21	9.79	7.93	19.00			
36	Derzeit Brennstätte innerhalb der Wohnung	32623	19	8.92	7.23	18.95	1.0076	1.0003	1.015
37	Häufigkeit des Konsums von gekochtem grünen Gemüse, dichotome Var.[3]	32062	19	10.47	8.58	18.05	0.9848	0.9704	0.9995
38	Derzeit andere Klein- oder Felltiere als Haustiere	33118	21	11.98	9.97	16.78	1.0328	1.0001	1.0665
39	Gebrauch von Brennstoff zum Heizen (Referenzkat.: Elektrizität)	28593	18	8.84	7.36	16.74	1.0091	0.9997	1.0186
40	Während des 1.LJ Heizen mit Gas (nur innerhalb der Wohnung)	27138	18	8.81	7.38	16.23	1.0120	0.9996	1.0245
41	Derzeit Katze als Haustier	43653	25	10.15	8.63	14.98	1.0184	1.0000	1.0372
42	Derzeit min. einmal pro Woche Kontakt zu Hunden	35160	22	13.86	11.87	14.36	1.0121	0.9973	1.0272
43	Derzeit Klimaanlage	32242	19	9.23	7.92	14.19	0.9911	0.9810	1.0014
44	Während des 1.LJ kein Kissengebrauch des Kindes	22325	20	9.21	7.94	13.79	1.0132	0.9982	1.0285
45	Während des 1.LJ sichtbarer Schimmel oder Pilze an den Wänden/ Decken	23929	18	7.36	6.38	13.32	1.0260	0.9936	1.0594
46	Derzeit Heizen mit Gas (nur innerhalb der Wohnung)	29017	18	8.87	7.69	13.30	1.0094	0.9985	1.0205
47	Derzeit Heizen mit Öl, Kohle, Koks oder Holz (nur innerhalb der Wohnung)	28898	18	8.87	7.69	13.30	1.0159	0.9966	1.0355
48	Häufigkeit des Konsums von Fleisch[2]	40786	23	9.08	7.88	13.22			
49	Während des 1.LJ Brennstätte innerhalb der Wohnung	30849	19	8.77	7.71	12.09	1.0065	0.9984	1.0.146
50	Art der Heizung während des 1. LJ[2]	30849	19	8.77	7.71	12.09			
51	Häufigkeit des Konsums von Fisch[2]	40484	23	9.16	8.07	11.90			
52	Häufigkeit des Konsums von Softdrinks, dichotome Var.[3]	34127	21	9.79	8.67	11.44	1.0136	0.9968	1.0306
53	Gebrauch von Brennstoff zum Heizen oder Kochen (Referenzkat.: Elektrizität)	29862	20	10.27	9.26	9.83	1.0012	0.9998	1.0026

Fortsetzung der Ergebnisse der Regressionsanalyse aller ISAAC-Risikofaktoren

Rang-	Variable	Kinder	Zentren	Tau²%		Verkleinerung	OR	Konfidenzintervall	
liste				im 0-Modell	mit RF	prozentual[1]			
54	Während des 1.LJ Verwendung von Daunenkissen für das Kind	22325	20	9.21	8.31	9.77	0.9924	0.9817	1.0031
55	Während des 1.LJ feuchte Flecken an den Wänden oder Decken	34313	21	9.67	8.78	9.20	1.0266	0.9895	1.0651
56	Während des 1.LJ geteiltes Schlafzimmer	38769	23	8.86	8.05	9.14	0.4193	0.1335	11,372
57	Derzeit sichtbarer Schimmel oder Pilze an den Wänden/Decken	28231	19	6.94	6.31	9.08	1.0154	0.9924	1.0389
58	Ältere Geschwister	47898	27	11.69	10.67	8.73	1.0110	0.9946	1.0278
59	Anzahl jüngerer Schwestern, numerische Var.	19937	18	7.22	6.60	8.59	1.0072	0.9960	1.0186
60	Derzeit Fenster mit Doppelverglasung im Kinderzimmer	35190	20	8.38	7.66	8.59	1.0071	0.9969	1.0174
61	Während des 1.LJ Teppichboden im Kinderzimmer	34915	21	9.62	8.80	8.52	1.0062	0.9974	1.0150
62	Häufigkeit des Konsums von Fruchtsäften, dichotome Var.[3]	34023	21	9.91	9.07	8.48	1.0107	0.9954	1.0263
63	Während des 1.LJ Fenster mit Doppelverglasung im Kinderzimmer	33826	20	8.29	7.61	8.20	1.0083	0.9961	1.0207
64	Derzeit Verwendung einer Daunenbettdecke	24134	20	8.5	7.83	7.88	0.9893	0.9732	1.0056
65	Besuch einer Kindertagesstätte für Kinder < 3 Jahre	37000	20	10	9.24	7.60	0.9939	0.9843	1.0035
66	Während des 1.LJ Klimaanlage	21603	16	6.66	6.16	7.51	1.0200	0.9846	1.0567
67	Derzeit feuchte Flecken oder Schimmel/Pilze an den Wänden/ Decken	45032	24	8.56	7.95	7.13	1.016	0.9921	1.0406
68	Während des 1.LJ Kochen mit Holz oder Kohle	35500	21	9.3	8.64	7.10	0.9928	0.9820	1.0038
69	Derzeit kompletter Teppichboden oder einzelne Teppiche im Kinderzimmer	41474	24	12.83	11.93	7.01	1.0055	0.9973	1.0138
70	Während des 1.LJ Verwendung von Kunstfaser-Kissen für das Kind	22325	20	9.21	8.57	6.95	0.9904	0.9761	1.0050
71	Derzeit Heizen mit Gas	33455	19	9.79	9.12	6.84	1.0065	0.9958	1.0174
72	Während des 1.LJ Heizen mit Holz	33699	20	9.67	9.02	6.72	1.0060	0.9959	1.0161
73	Wurminfektion in der Anamnese des Kindes	32677	22	14.26	13.32	6.59	0.9882	0.9729	1.0038
74	Während des 1.LJ Fenster mit Einfachverglasung im Kinderzimmer	33826	20	8.29	7.76	6.39	0.9953	0.9872	1.0034
75	Derzeit Verwendung von Daunenkissen für das Kind	25273	21	8.95	8.39	6.26	0.9941	0.9841	1.0042
76	Häufigkeit des Konsums frischer Früchte[2]	34686	21	9.84	9.23	6.20			
77	Derzeit Teppichboden im Kinderzimmer	39635	22	9.12	8.58	5.92	1.0045	0.9969	1.0123
78	Während des 1.LJ Kochen mit Gas	37180	22	9.02	8.49	5.88	1.0041	0.9973	1.0109
79	Derzeit keine Fenster im Kinderzimmer	29101	18	9.25	8.72	5.73	0.9704	0.9162	1.0279
80	Während des 1.LJ Verwendung einer Daunenbettdecke	21920	20	7.94	7.50	5.54	0.9935	0.9817	1.0055
81	Derzeit feuchte Flecken an den Wänden oder Decken	35389	21	9.68	9.16	5.37	1.0149	0.9872	1.0435

Fortsetzung der Ergebnisse der Regressionsanalyse aller ISAAC-Risikofaktoren

Rang-liste	Variable	Kinder	Zentren	Tau²%		Verkleinerung	OR	Konfidenzintervall	
				im 0-Modell	mit RF	prozentual[1]			
82	Während des 1.LJ Verwendung einer Wollbettdecke	21920	20	7.94	7.53	5.16	1.0046	0.9953	1.0140
83	Während des 1.LJ Heizen mit Gas	32121	19	9.95	9.47	4.82	1.0063	0.9938	1.0189
84	Anzahl jüngerer Brüder, numerische Var.	20335	18	6.97	6.65	4.59	1.0053	0.9936	1.0171
85	Keuchhusten in der Anamnese des Kindes	39611	25	12.37	11.85	4.2	0.9859	0.9601	1.0123
86	Während des 1.LJ keine Fenster im Kinderzimmer	27737	18	9.15	8.78	4.04	0.9763	0.9233	1.0322
87	Anzahl jüngerer Geschwister, numerische Var.	44302	25	12.5	12.04	3.68	0.6902	0.3882	1.2271
88	Derzeit Verwendung einer Wollbettdecke	25459	21	8.32	8.02	3.61	1.0041	0.9946	1.0137
89	Impfung gegen Masern	37224	24	12.94	12.49	3.48	1.0141	0.9792	1.0502
90	Anzahl Geschwister gesamt, numerische Var.	45447	25	12.46	12.04	3.37	0.8405	0.6360	1.1109
91	Derzeit Vogel als Haustier	43664	25	10.15	9.81	3.35	1.0092	0.9902	1.0286
92	Häufigkeit des Konsums frischer Früchte, dichotome Var.[3]	34686	21	9.84	9.51	3.35	0.9767	0.9249	1.0314
93	Derzeit kein Kissengebrauch des Kindes	24436	20	9.18	8.91	2.94	0.9808	0.9314	1.0328
94	Häufigkeit des Fleischkonsums, dichotome Var.[3]	40786	23	9.08	8.82	2.86	1.0072	0.9896	1.0251
95	Während des 1.LJ Heizen mit Elektrizität	34109	21	9.36	9.12	2.56	1.0040	0.9935	1.0146
96	Derzeit Kochen mit Holz oder Kohle	37994	22	13.72	13.4	2.33	0.9942	0.9807	1.0080
97	Masern in der Anamnese des Kindes	25537	20	12.85	12.55	2.33	0.9931	0.9720	1.0146
98	Derzeit Sekundärfenster im Kinderzimmer	35190	20	8.38	8.19	2.27	1.0043	0.9918	1.0170
99	Anzahl älterer Geschwister, numerische Var.	44264	25	12.48	12.2	2.24	0.7642	0.4583	1.2743
100	Anzahl älterer Brüder, numerische Var.	20630	18	7.43	7.27	2.15	1.0030	0.9932	1.0130
101	Impfung gegen Keuchhusten	37418	24	12.65	12.38	2.13	1.0088	0.9799	1.0386
102	Tuberkulose in der Anamnese des Kindes	31998	22	14	13.72	2.00	0.9219	0.6928	1.2268
103	Jüngere Geschwister	47563	27	11.7	11.47	1.97	1.0035	0.9890	1.0182
104	Häufigkeit des Konsums rohen grünen Gemüses, dichotome Var.[3]	33695	21	9.97	9.78	1.91	1.0044	0.9902	1.0188
105	Während des 1.LJ Sekundärfenster im Kinderzimmer	33826	20	8.29	8.17	1.45	1.0030	0.9918	1.0143
106	Häufigkeit des Burger-Konsums, dichotome Var.[3]	22124	17	7.75	7.64	1.42	0.9949	0.9762	1.0140
107	Anzahl älterer Schwestern, numerische Var.	20320	18	7.14	7.04	1.4	1.0024	0.9928	1.0120
108	Derzeit Fenster mit Einfachverglasung im Kinderzimmer	36082	21	12.78	12.61	1.33	0.9977	0.9867	1.0088
109	Häufigkeit des Fischkonsums, dichotome Var.[3]	40484	23	9.16	9.07	0.98	0.9979	0.9877	1.0083

Fortsetzung der Ergebnisse der Regressionsanalyse aller ISAAC-Risikofaktoren

Rang-	Variable	Kinder	Zentren	Tau²%		Verkleinerung	OR	Konfidenzintervall	
liste				im 0-Modell	mit RF	prozentual[1]			
110	Gebrauch von Brennstoff zum Kochen (Referenzkat.: Elektrizität)	32092	18	8.36	8.28	0.96	0.8593	0.3841	1,9222
111	Während des 1.LJ Heizen mit Öl	34121	21	9.36	9.28	0.85	0.9938	0.9658	1.0227
112	Derzeit Heizen mit Elektrzität	35443	21	9.22	9.16	0.65	0.9979	0.9877	1.0083
113	Während des 1.LJ Heizen mit Öl, Kohle, Koks oder Holz	27193	18	8.84	8.79	0.57	0.9977	0.985	1.0106
	(nur innerhalb der Wohnung)								
114	Stillen des Kindes	47248	26	12.12	12.07	0.41	1.0018	0.9857	1.0181
115	Vorhandensein rauchender Personen im Haus, in dem das Kind lebt	45678	25	12.59	12.54	0.4	0.9966	0.9763	1.0174
116	Derzeit Kochen mit Gas	42771	24	12.59	12.55	0.32	0.9985	0.9901	1.0069
117	Während des 1.LJ kein Teppichboden im Kinderzimmer	24838	18	7.48	7.46	0.27	1.0009	0.9931	1.0088
118	Derzeit Verw endung von Kunstfaser-Kissen für das Kind	24436	20	9.18	9.17	0.11	1.0007	0.9890	1.0125
119	Derzeit Kochen mit Elektrizität	38409	22	9	8.99	0.11	0.9993	0.9921	1.0066
120	Während des 1.LJ Heizen mit Kohle oder Koks	33699	20	9.67	9.66	0.1	0.9989	0.9842	1.0138
121	Derzeit einzelne Teppiche im Kinderzimmer	40527	23	13.33	13.32	0.08	1.0002	0.9872	1.0134
122	Während des 1.LJ Kochen mit Elektrizität	37180	22	9.02	9.02	0	1.0001	0.9927	1.0076
123	Besuch einer Kindertagesstätte für Kinder > 3 Jahre	23109	15	8.45	8.45	0	1.0007	0.9843	1.0174
124	Derzeit Heizen mit Gas	35443	21	9.22	9.22	0	1.0065	0.9958	1.0174
125	Während des 1.LJ kein Kissengebrauch des Kindes	34948	20	9.58	9.58	0	1.0006	0.9776	1.0242
126	Während des 1.LJ einzelne Teppiche im Kinderzimmer	34832	21	9.62	9.62	0	1.0004	0.9894	1.0115
127	Derzeit kein Teppichboden im Kinderzimmer	30806	20	7	7.00	0	0.9999	0.9930	1.0069

[1] Unerklärte Varianz zwischen den Zentren =100-(Tau²% mit RF : Tau²% im Nullmodell*100)

[2] Kategoriale Variablen

[3] Dichotome Variablen der Kategorien "niemals" und "<1x/Woche" wurden als "nein" und die Variablen der Kategorien "1-2x/Woche", "3-6x/Woche" und "einmal täglich oder öfter" wurden als "ja" klassifiziert

Tab. Anhang 10: Odds Ratio aller im Hauptteil noch nicht gezeigten kategorialen Variablen

Erklärungen: Odds Ratio = Chancenverhältnis: berechnet für 1%-Prävalenzanstieg; Konfidenzintervall = 95% Vertrauensbereich; Farbkodierungen: grün = Reduktion von Tau²% in %; Fußnote: ¹ =100-(Tau²% mit RF: Tau²% im Nullmodell*100

Rang	Variable	Verkleinerung in %¹	Kategorie	Odds Ratio	Konfidenzintervall	
31	Häufigkeit des Konsums von Fruchtsäften	23.21	Vergleichskategorie: 1x täglich oder öfter			
			niemals	1.0154	0.9742	1.0583
			<1x/Woche	0.9846	0.926	1.0469
			1-2x/Woche	0.9936	0.9384	1.052
			3-6x/Woche	1.0478	0.9878	1.1114
34	Art der Heizung momentan	19.51	Vergleichskategorie: nicht beheizt			
			1 Brennstätte innerhalb der Wohnung	1.0065	0.9928	1.0205
			mehr als eine Brennstätte innerhalb der Wohnung	1.0138	0.9732	1.0561
			Brennstätte außerhalb der Wohnung	1.0001	0.9906	1.0097
35	Häufigkeit des Konsums von Softdrinks	19.00	Vergleichskategorie: 1x täglich oder öfter			
			niemals	1.0205	0.965	1.0791
			<1x/Woche	1.0124	0.9532	1.0753
			1-2x/Woche	1.0206	0.9729	1.0705
			3-6x/Woche	1.0762	0.9677	1.1968
50	Art der Heizung während des ersten Lebensjahrs	12.09	Vergleichskategorie: nicht beheizt			
			1 Brennstätte innerhalb der Wohnung	1.0063	0.9957	1.017
			> 1 Brennstätte innerhalb der Wohnung	1.0061	0.9887	1.0238
			Brennstätte außerhalb der Wohnung	0.9994	0.9902	1.0088
51	Häufigkeit des Konsums von Fisch	11.90	Vergleichskategorie: 1x täglich oder öfter			
			niemals	1.0221	0.9885	1.0569
			<1x/Woche	0.9954	0.9737	1.0175
			1-2x/Woche	1.0092	0.9919	1.0269
			3-6x/Woche	0.9923	0.9587	1.027
76	Häufigkeit des Konsums frischer Früchte	6.20	Vergleichskategorie: 1x täglich oder öfter			
			niemals	1.1091	0.8962	1.3726
			<1x/Woche	1.0038	0.8535	1.1805
			1-2x/Woche	0.9981	0.9182	1.0849
			3-6x/Woche	0.9998	0.9619	1.0393

9. DANKSAGUNG

Ich bedanke mich bei Dr. Gudrun Weinmayr für die freundliche Betreuung und insbesondere für die Einarbeitung in die Statistikprogramme SAS und STATA, was mir ein selbstständiges Berechnen der Modelle ermöglichte. Außerdem danke ich Andrea Jaensch für die Unterstützung bei teilweise kniffligen Fragen zum Datensatz.

10. LEBENSLAUF

Der Lebensauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.