Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Latexsensibilisierung, Atopie und Allergie bei Kindern mit Spina bifida

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Paula Elisa Bayer

aus Aachen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. B. Niggemann

2. Prof. Dr. med. Th. Fuchs

3. Prof. Dr. med. M. Worm

Datum der Promotion: 19. November 2010

FÜR OMA IRMGARD

I INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung **1**

1.1 Allergie **1**

1.1.1 Epidemiologie 1

1.1.2 Immunologische Grundlagen 1

1.1.3 T-Helferzellen 2

1.1.5 Erleichterte Zweitsensibilisierung 5

1.1.6 Prävention 9

1.2 Latexallergie **13**

1.2.1 Latex - Ursprung, Verbreitung und Verwendung 13

1.2.2 Epidemiologie der Latexallergie 13

1.2.3 Latexallergene 15

1.2.4 Pathophysiologie der Latexallergie 16

1.2.5 Diagnostik der Latexallergie 17

1.2.6 Prävention der Latexallergie 19

1.3 Latexsensibilisierung, Latexallergie und Atopieprävalenz bei Patienten mit Spina bifida **21**

1.3.1 Prävalenz der Latexsensibilisierung und -allergie bei Patienten mit Spina bifida 21

1.3.2 Risikofaktoren für eine Latexsensibilisierung und -allergie bei Patienten mit Spina bifida 22

1.3.3 Atopieprävalenz bei Patienten mit Spina bifida 23

1.3.4 Primäre Präventionsmaßnahmen zur Verhinderung von Latexallergien bei Patienten mit Spina bifida 25

1.4 Hypothesen **27**

Methoden **29**

2.1 Patientenkollektiv und Patientenrekrutierung **29**

2.1.1 Studienpopulation 29

2.1.4 Patientenrekrutierung 29

2.1.5 Einverständniserklärung 30

2.2 Datenerfassung **31**

2.2.1 Fragebogen 31

2.2.2 Haut-Prick-Test 35

2.2.3 Antikörperbestimmung im Serum 36

2.2.4 Spezifische Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene 40

2.2.5 Handschuhprovokationstest 41

2.3 Vergleich der latexfrei operierten Spina bifida-Patienten (Studiengruppe) mit nicht latexfrei operierten Spina bifida-Patienten (Vergleichsgruppe 1) **42**

2.4 Vergleich der latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida (Studiengruppe) mit angepassten Referenzdaten aus einer Subgruppe der KiGGS-Studie (Vergleichsgruppe 2) **45**

2.4.1 KiGGS – eine bevölkerungsrepräsentative Querschnittsstudie 45

2.4.2 Datenerfassung 46
2.4.3 Anpassung Referenzdaten der KiGGS-Studie (Vergleichsgruppe 2) an die latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida (Studiengruppe) durch Gewichtung 47
2.4.4 Anpassung des Datensatzes der Studiengruppe an die Vergleichsgruppe 2 49
2.5 Statistische Analyse 51

Ergebnisse 52
3.1 Vergleich der latexfrei operierten Spina bifida-Patienten (Studiengruppe) mit den nicht latexfrei operierten Spina bifida-Patienten (Vergleichsgruppe 1) 52
3.1.1 Deskriptive Daten 52
3.1.2 Nicht-adjustierte Daten 55
3.1.3 Datenanalyse mittels logistischer Regression 64
3.2 Vergleichsgruppe 2: Vergleich der Studiengruppe (latexfrei operierte Patienten mit Spina bifida) mit der Vergleichsgruppe 2 (angepasste Referenzdaten aus einer Subgruppe der KiGGS-Studie) 71
3.2.1 Atopie und allergische Erkrankungen 71
3.3 Umgebungsprävention - Latexprävention im täglichen Leben 74
3.3.1 Information über das erhöhte Risiko einer Latexallergie und Atopie 74
3.3.2 Durchführung der Präventionsmaßnahmen 77
3.3.3 Auswirkungen der Präventionsmaßnahmen auf die Prävalenz der Latexsensibilisierung 79

Diskussion 82
4.1 Methoden 82
4.1.1 Vergleich der Studiengruppe (latexfrei operierte Patienten) mit der Vergleichsgruppe 1 (nicht latexfrei operierte Patienten mit Spina bifida) 82
4.1.2 Vergleich der Studiengruppe (latexfrei operierte Patienten mit SB) mit der Vergleichsgruppe 2 (angepasste Referenzdaten aus einer Subpopulation der KiGGS-Studie) 85
4.2 Ergebnisse 86
4.2.1 Latexsensibilisierung 86
4.2.2 Latexallergie 88
4.2.3 Sensibilisierung 91
4.2.4 Allergische Erkrankungen 94
4.2.5 Genetische Disposition oder erleichterte Zweitsensibilisierung 96
4.2.7 Prävention von Allergien 99

Zusammenfassung 104
Literaturverzeichnis 106
Tabellenverzeichnis 114
Abbildungsverzeichnis 115
Anhang

II ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AA	Allergisches Asthma
AD	Atopische Dermatitis
ARK	Allergische Rhinokonjunktivitis
APC	Antigenpräsentierende Zellen
ASBH	Arbeitsgemeinschaft für Spina bifida und Hydrozephalus
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BGFA	Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin der Deutschen gesetzlichen Unfallversicherung
CAPI	Computergestützte ärztliche Interviews
CAP-Klasse	Einteilung des spezifischen IgEs in sechs IgE-Klassen
CD	Cluster of Differentiation (Englisch)
DC	Dendritische Zellen
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FA	Familienanamnese
Fc-Rezeptoren	Fragment crystallizable receptors (Englisch)
FEIA	Fluoreszenz Enzym Immunoassay
fx5	Suchtest auf spezifisches IgE gegen sechs Nahrungsmittelallergene
GATA	GATA Transkriptionsfaktor
Hev b	Hevea brasiliensis
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPT	Haut-Prick-Test
Ig	Immunglobulin
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IFN- γ	Interferon- γ
JAK	Janus-Kinase
kU/l	Kilo-Units /Liter
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitssurvey
LJ	Lebensjahr

MHC	Major Histocompatibility Complex (Englisch) = Haupthistokompatibilitätskomplex
MWT	Mann-Whitney-Test
Myd88	Myeloiden-Differenzierungsfaktor 88
NFAT	Nuclear factor of activated T-cells (Englisch)
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
OR	Odds ratio
PBS	Phosphate buffered saline (Englisch)
SB	Spina bifida
SIT	Spezifische Immuntherapie
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription (Englisch)
SX1	Suchtest auf spezifisches IgE gegen sieben Inhalationsallergene
T-bet	T-Box-Protein
Th-1	T-Helferzellen 1
Th-2	T-Helferzellen 2
TLR	Toll-like Rezeptoren
TNF-β	Tumornekrosefaktor-β
VP-Shunt	Ventrikuloperitonealer Shunt

Einleitung

1.1 Allergie

1.1.1 Epidemiologie

Die Allergieprävalenz innerhalb von Deutschland als auch in allen weiteren westlichen Ländern hat in den letzten dreißig Jahren insbesondere bei Kindern zugenommen [1, 2] und liegt derzeit in Deutschland bei Kindern zwischen 0-17 Jahren bei 22,9% [3]. Diese Zunahme ist nicht allein durch ein verstärktes Bewusstsein und eine verbesserte Diagnostik zu erklären. Ein deutlicher Unterschied in der Allergieprävalenz besteht zwischen westlichen, industrialisierten Staaten und Entwicklungsländern, bzw. Osteuropa. So untersuchte die International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) die Prävalenz atopischer Erkrankungen in verschiedenen Ländern der ganzen Welt. Dabei fand sich die Asthma-Prävalenz von mehr als 9% in industrialisierten Ländern wie Großbritannien, Neuseeland und Australien, wohingegen die Prävalenz in Osteuropa sowie Griechenland, in ländlichen Gegenden Chinas und Russland häufig unter 3% lag [4]. Ebenso wie sich weltweit Unterschiede zwischen Entwicklungsländern und industrialisierten Staaten finden lassen, zeigte sich in einer Studie aus dem Jahre 1999 auch, dass 9-11-jährige Kinder in Dresden mit einer Prävalenz von 7,3% weniger Asthma hatten als eine vergleichbare Gruppe in München (10,3%) [5]. 16 Jahre nach der Wiedervereinigung lassen sich diese Unterschiede nicht mehr finden: In Ostdeutschland betrug die Asthmapävalenz 0-17 jähriger Kinder und Jugendlicher 5,0%, in Westdeutschland war sie mit 4,7% geringfügig niedriger [3].

1.1.2 Immunologische Grundlagen

Unter allergischen Erkrankungen versteht man die Folgen einer überschießenden Antwort des Immunsystems auf normalerweise harmlose Antigene. Die häufigste Form der Allergie ist die IgE-vermittelte Reaktion vom Soforttyp [6]. Ein Kontakt mit Allergenen bewirkt im ersten Schritt eine Sensibilisierung (=IgE Produktion) und erst im zweiten Schritt eine allergischen Reaktion. Während der allergischen Sensibilisierung kommt es neben einer IgE-Antikörperbildung durch B-Zellen bzw. Plasmazellen zu einer Entzündungsreaktion der T-Zellen. Die Allergene werden den Lymphozyten über Antigenpräsentierende-Zellen dargeboten. Die T-Zellen werden in verschiedene Subpopulationen unterteilt: T-Helferzellen

zytotoxische T-Zellen und regulatorische T-Zellen. Die T-Helferzellen wiederum werden nach dem jeweils gebildeten Zytokinmuster in Th-1- und Th-2-Zellen unterschieden. Die IgE-vermittelte allergische Reaktion ist charakterisiert durch eine Th-2-dominierte allergische Entzündung. Weshalb sich eine TH-2-dominierte Entzündung entwickelt und warum eine Th-1 und Th-2 -Dysbalance besteht, ist bis heute nicht ausreichend geklärt.

1.1.3 T-Helferzellen

Die Einteilung der T-Zellen in Th-1-und Th-2- Lymphozyten erfolgte 1986 erstmals von Mosmann im Mausmodell. Später konnte Romagnani dies auch an menschlichen Zellen zeigen. Sie wurden abhängig von den von ihnen produzierten Zytokinen definiert [7, 8]. Th-1 Zellen sind durch die Produktion von Interferon- γ (INF- γ), Interleukin-2 (IL-2) und Tumornekrosefaktor-α (TNF-α) charakterisiert und an der zellvermittelten Immunantwort gegen Viren, Bakterien und Protozoen beteiligt. Aktivierte Th-2-Zellen produzieren IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 und IL-13, welche wiederum eine Aktivierung eosinophiler Zellen sowie eine IgE-Produktion von B-Zellen begünstigen. Dies fördert die Entstehung und Aufrechterhaltung atopischer Erkrankungen [9, 10].

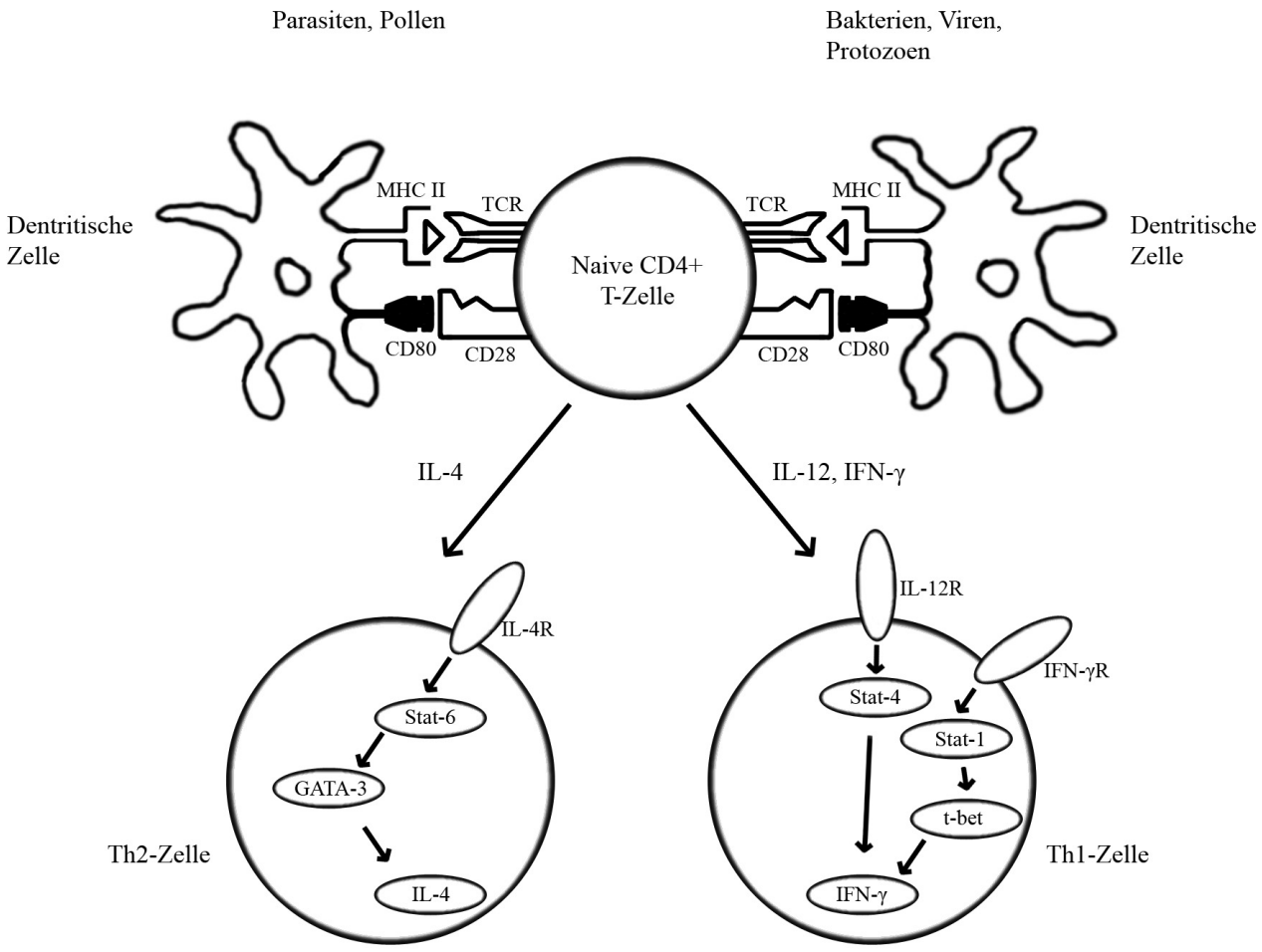


Abb.1.1 Th-1- und Th-2- Zelldifferenzierung aus der naiven CD4+ T-Zelle. Die dendritische Zelle präsentiert der naiven CD4+Zelle Peptide über den MHC-II-Rezeptor. CD-28 und CD80 dienen der Kostimulation. Die Differenzierung erfolgt je nach Art der präsentierten Antigene und des vorherrschenden Zytokinmilieus, wobei IL-4 eine Th-2-Differenzierung und IL-12 und INF-γ eine Th-1-Differenzierung bewirken. Ein IL-4 dominiertes Zytokinmilieu löst eine verstärkte Aktivität des STAT-6 Gens aus. Dies hat eine vermehrte Bildung des Transkriptionsfaktors GATA-3 zur Folge. GATA-3 wiederum aktiviert den Promoter des IL-4 Gens und besitzt damit die Fähigkeit zur Selbstamplifikation. Ein INF-γ dominiertes Zytokinmilieu bewirkt eine Th-1-Differenzierung. INF-γ löst eine verstärkte Aktivierung des STAT-4 und STAT-1 Gens aus. Dies verursacht eine gesteigerte Bildung des Transkriptionsfaktors T-bet. T-bet aktiviert den Promoter von INF-γ. (Bearbeitet nach Grogan et al. [11])

Th-1 und Th-2- Differenzierung

Th-1- und Th-2- Subpopulationen entstehen beide aus CD4+-Vorläuferzellen (Th-0-Zellen), welche sich durch verschiedene Umwelteinflüsse in unterschiedliche Subtypen entwickeln.
Die Polarisierung der Zellen findet zusammen mit ihrer Aktivierung in den lymphatischen Organen statt und wird von den Zellen des angeborenen Immunsystems vermittelt. Über MHC-II Moleküle und zusätzliche Signale der kostimulatorischen B7-Moleküle der Dendritischen Zellen (DC) werden der naiven Th-0-Zelle Peptide präsentiert. Lange wurde davon ausgegangen, dass die Th-Zellen direkt durch ihre spezifischen Zytokine polarisiert werden [12]. Es ist jedoch wahrscheinlicher, dass die Bindung am MHC-Komplex eine Demethylierung der DNA verursacht, damit die Freigabe von spezifischen Transkriptionsfaktoren ermöglicht und dies die Th-Zellen aktiviert, stabilisiert und polarisiert [13].

Die Polarisierung oder Differenzierung in Th-1-Zellen wird unter dem Einfluss von IL-12 gefördert [11]. IL-12 wird unter bestimmten Bedingungen wie bakterieller Infektionen (LPS) von Makrophagen oder DC produziert. Wenn in diesem Zytokinmilieu Peptide über MHC-II-Moleküle von antigenpräsentierenden Zellen (APC) präsentiert werden, wird über den T-Zellaktivator NFAT-1 eine Transkription am Promoter von INF-γ induziert. INF-γ wiederum bewirkt eine vom Transkriptionsfaktor STAT-1 vermittelte Aktivierung von einem in T-Zellen exprimierten T-Box-Protein (T-bet). T-bet verstärkt sich selber, induziert die Expression vom IL-12-Rezeptor und kann seinerseits wieder INF-γ verstärken.

CD4+T-Zellen differenzieren sich überwiegend in Th-2-Zellen wenn sie über Antigen-präsentierende Zellen Kontakt mit Parasiten oder auch Allergenen haben. Der relevanteste Th-2 spezifische Transkriptionsfaktor, der an der Polarisierung der T-Zellen beteiligt ist, ist GATA-3 [14]. Während der T-Zell-Differenzierung wird GATA-3 aktiviert und bewirkt eine verstärkte Synthese von IL-4. GATA-3 besitzt die Fähigkeit zur eigenen Amplifikation, indem über den IL-4- Rezeptor JAK-1 und JAK-3 aktiviert werden. Diese stimulieren den Transkriptionsfaktor STAT-6, STAT-6 wiederum GATA-3.
Neben der Fähigkeit zur Selbstamplifikation können sowohl Th-1 als auch Th-2-Zellen den jeweils anderen Weg hemmen: INF-γ hemmt die Bildung von Th-2-Zellen, indem über IL-12 die Synthese von GATA-3 unterdrückt wird. Anders ist GATA-3 befähigt eine Th-1-Differenzierung zu hemmen.

Welche primären Auslöser des angeborenen Immunsystems für die Prägung und Polarisierung der naiven T-Zelle verantwortlich sind ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Es ist auch nicht bekannt welche Zellen das für eine Th-2-Differenzierung initial benötigte IL-4 als erstes bereit stellen und damit das Zytokinmilieu in die Th-2- Richtung ändertn. Eventuell bilden NK-Zellen, aktivierte Mastzellen oder basophile Granulozyten das initial benötigte IL-4. Auch DC Subpopulationen, mit unterschiedlichen Toll-like Rezeptoren an ihrer Oberfläche, können verschiedene Zytokine bilden und können somit in Ergänzung zu MHC-II- und kostimulatorischen Molekülen als drittes Signal eine Prägung beeinflussen [15, 16].
Eine Th-2-Polarisierung kann auch Folge einer verminderten Th-1-Antwort oder verminderten regulatorischen Aktivität der Treg Zellen sein, so dass der supprimierende Effekt der Th-1- oder Treg-spezifischen Zytokine entfällt [17, 18].

1.1.5 Erleichterte Zweitsensibilisierung

Schon zu einem frühen Zeitpunkt der Allergieforschung wusste man, dass eine bestehende Allergie häufig weitere Allergien zur Folge hat [19]. Kjellmann et al. beschrieben anschließend, dass allergische Entzündungen auch ein Risikofaktor für weitere Sensibilisierungen sind [20]. Der Schritt von der Erst- oder auch Monosensibilisierung zur klinisch relevanteren Zweit- und anschließenden Polysensibilisierung erfolgt in der Kindheit; insbesondere Kinder bis zum 11. Lebensjahr stellen eine Risikogruppe dar [21]. Die Mechanismen, die der Polysensibilisierung zugrunde liegen, sind bis heute nicht ausreichend erforscht.

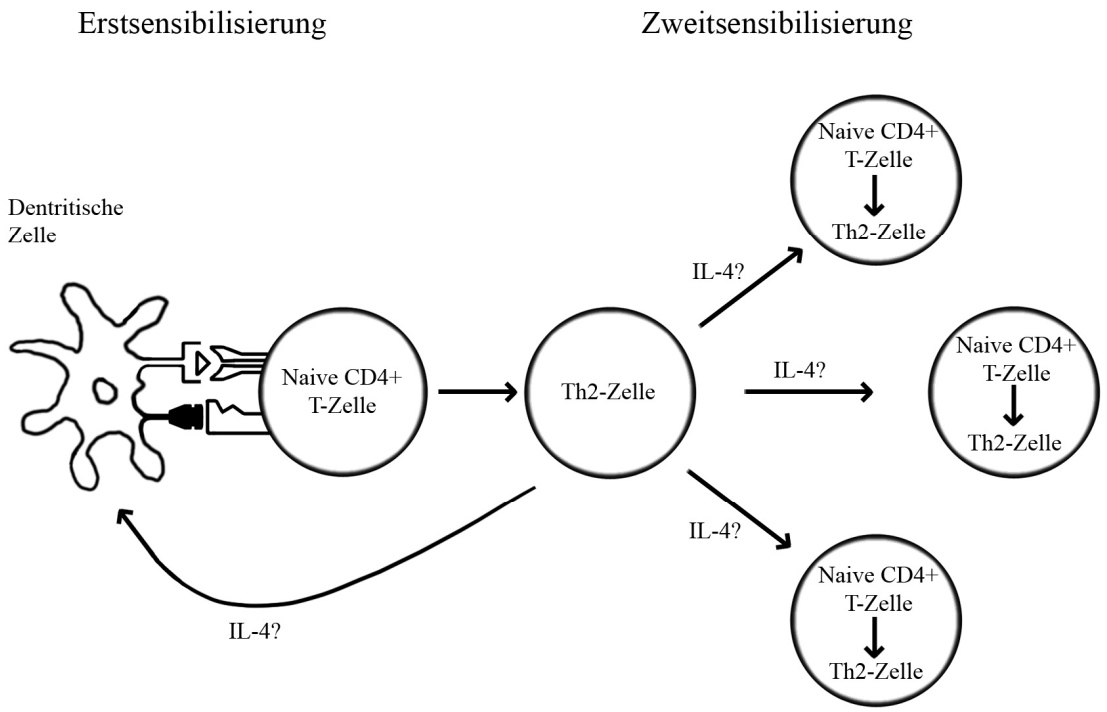


Abb. 1.2 Modell zur Differenzierung der T-Zellen bei einer Erstsensibilisierung und anschließender Zweitsensibilisierung. Die Differenzierung bei Erstsensibilisierung erfolgt bei Stimulation des angeborenen Immunsystems über Dendritische Zellen, die der T-Zelle Antigene über den MHC-II/TCR präsentieren. Es erfolgt eine Kostimulation über den CD80/CD28-Komplex. Eine Zweitsensibilisierung könnte unabhängig vom angeborenen Immunsystem sein und über Signale des spezifischen Immunsystems vermittelt werden (z.B. Il-4-Sekretion der T-Zellen).

Zellebene und Mausmodelle

Ist eine naive T-Zell-Population erst einmal differenziert, so sind verschiedene Faktoren erforderlich, die diesen Weg triggern. Ein hypothetisches Modell zur Stabilisierung von polarisierten Zellen beschrieb Grogan et al. [11]. Über Mechanismen der Autoregulation und Selbstamplifikation über Gata-3 → Il-4 → Il-4-Rezeptor →Stat-6 →Gata 3 fördern Th-2-Zellen ihre eigene Polarisierung. Schipf et al. konnten demonstrieren, dass bereits geprägte Zellen die Fähigkeit besitzen, naive T-Zellen im Lymphkonten direkt zu beeinflussen [22]. Bei einem zweiten Allergenkontakt kommt es über eine direkte T-Zell-Interaktion nicht nur

zur erhöhten Zytokinproduktion, sondern auch zur Erhöhung der Anzahl der Th-2-Zellen. Eisenbarth et al. hatten untersucht, ob eine vom angeborenen Immunsystem unabhängige Prägung der T-Zelldifferenzierung existiert und inwieweit dies für eine erleichterte Zweitsensibilisierung verantwortlich sein könnte [23]. Sie bedienten sich dazu eines Mausmodells und untersuchte die Auswirkungen einer anhaltenden pulmonalen Entzündung auf weitere Sensibilisierungen. Sie konnten zeigen, dass eine Erstsensibilisierung von Toll-like-Rezeptor-4 und dem Myeloiden-Differenzierungsfaktor 88, also dem angeborenen Immunsystem, abhängig ist. Knock-out Mäuse, die keine TLR-4 und kein Myd88 ausweisen, können sich aber bei vorangegangener Erstsensibilisierung gegen weitere Allergene sensibilisieren. Diese Zweitsensibilisierung, auch „collaterales Priming“ genannt, benötigt keine Faktoren des angeborenen Immunsystem, ist aber abhängig von IL-4 und bereits geprägten Th-2-Zellen.

Blümchen et al. konnten im Mausversuch zeigen, dass eine Erstsensibilisierung zusätzliche Sensibilisierungen gegenüber weiteren Allergenen begünstigt [24]. Die Mäuse wurden zunächst intraperitoneal mit Ovalbumin, Latex oder einer Negativkontrolle (PBS) sensibilisiert, nach einer Latenzzeit von einigen Tagen erfolgte eine zweite Sensibilisierung mit Latex. Anschließend wurden Serumparameter und Zytokinproduktion der in vitro stimulierten T-Zellen untersucht. Nach intranasaler Provokation mit Latex wurden eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) und eine Lungenfunktion durchgeführt. Im Vergleich zu Mäusen, die eine Erstsensibilisierung mit einem Plazebo erhielten, wiesen Mäuse, bei denen die Erstsensibilisierung mit Ovalbumin oder Latex erfolgte, nach einer anschließenden Zweitsensibilisierung eine stärkere Th-2 gewichtete Immunantwort auf. Es konnte sowohl eine vermehrte Produktion von IgE, Il-4 und Il-5, eine verminderte Produktion von Interferon-γ, als auch eine erhöhte spezifische Latexantikörperproduktion nachgewiesen werden. Zudem zeigte sich eine erhöhten Zellzahl in der Bronchoalveolären Lavage (BAL) mit vermehrt Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten sowie eine bronchialen Hyperreagibilität in der Lungenfunktion bei Mäusen, die nicht plazebosensibilisert waren. Die gesteigerte immunologische Antwort war abhängig vom Zeitpunkt der Erstsensibilisierung: je früher die Erstsensibilisierung, desto stärker die Reaktion.

Epidemiologische Daten

Die oben erwähnten in-vitro und Mausversuche zeigen, dass insbesondere eine frühe Sensibilisierung Weichen im Immunsystem stellen kann. Epidemiologische Daten bestätigen dies. So ist beispielsweise eine Ei-Allergie im Kindesalter assoziiert mit späterem Auftreten von Asthma und Rhinitis [25, 26]. Ähnliches zeigten Auswertungen der Tuscon- Studie: Es wurden 133 Kinder vor und nach ihrem 8. Lebensjahr mit Hilfe eines Haut-Prick-Testes auf Allergien untersucht [27]. Kinder, bei denen bereits der erste Test positiv war, berichteten häufiger über Asthma und Rhinitis als jene, die erstmals im zweiten Test reagierten. In der MAS-Studie wurden 1314 Kinder über einen Zeitraum von sieben Jahren beobachtet [28]. Innerhalb der ersten beiden Jahre fanden insgesamt sechs Datenerhebungen mittels Fragebogen statt, anschließend einmal pro Jahr. Ebenfalls einmal pro Jahr wurde das spezifische IgE im Serum gemessen. Im Alter von sieben Jahren wurden die Kinder zur Diagnostik einer bronchopulmonalen Hyperreagibilität mit Histamin provoziert. Kinder, die im Alter von sieben Jahren an Asthma litten, waren bereits im ersten Lebensjahr wesentlich häufiger sensibilisiert als Kinder, die keine asthmatische Erkrankung entwickelten.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass insbesondere eine Sensibilisierung im ersten Lebensjahr ein Risiko für sich später entwickelnde Allergien darstellt. Sensibilisierungen zu späteren Zeitpunkten spielen möglicherweise keine so große Rolle. Ebenso wie es ein Risiko darstellt zu einem frühen Zeitpunkt und gegen eine große Anzahl an Allergenen sensibilisiert zu sein, ist es protektiv weitere Sensibilisierungen zu verhindern. Dies konnte vor allem in Studien zur spezifischen Immuntherapie (SIT) nachgewiesen werden [29-33]. Bei der spezifischen Immuntherapie werden modifizierte Allergene appliziert. Durch verschiedene immunologische Veränderungen entwickelt sich eine Toleranz gegenüber den eingesetzten Allergenen. Sie ist insbesondere bei Pollen- und Hausstaubmilbenallergie effektiv, weniger bei Tierallergenen. Patienten, die bei Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben oder Pollen und saisonaler Rhinitis oder leichtem Asthma mit SIT behandelt wurden, zeigten nach Therapieende nicht nur weniger Sensibilisierungen als ihre konservativ behandelten Vergleichsgruppen, sondern auch eine niedrigere Rhinitis- und Asthmaprävalenz. Erwähnenswert ist, dass eine Immuntherapie erfolgreicher ist, wenn der Patient lediglich gegen ein Allergen sensibilisiert ist (Monosensibilisierung), als wenn bereits mehrere Sensibilisierungen vorliegen (Polysensibilisierung) [34]. Der Einfluss von Allergenen auf das Immunsystem scheint zu diesem Zeitpunkt noch größer zu sein.

1.1.6 Prävention

1.1.6.1 Primärprävention

Die Primärprävention hat das Ziel, Gesundheit zu erhalten bzw. die Entstehung von Krankheiten bei Hochrisikokindern zu verhindern. Dies kann durch Ausschaltung von Risikofaktoren oder Förderung gesunder Lebensweisen geschehen. Bezüglich der Entstehung von Allergien bedeutet dies, spezifische Sensibilisierungen gegen Inhalations- oder Nahrungsmittelallergene zu verhindern.

Bereits 1936 untersuchten Grulee und Sandford die Auswirkung des Stillens auf die Entwicklung allergischer Erkrankungen bei 20.000 Kindern und sie konnten zeigen, dass Kinder, die mit Muttermilch statt mit Kuhmilch ernährt wurden, 1/7 weniger Ekzeme im ersten Lebensjahr aufwiesen [35]. Eine finnische Arbeitsgruppe untersuchte sechzig Jahre später retrospektiv den Langzeiteffekt des Stillens und konnte nachweisen, dass Jugendliche im Alter von 17 Jahren weniger an Asthma, atopische Dermatitis und allergischer Rhinokonjunktivitis litten wenn sie als Kind gestillt wurden [36]. Zwischen der Dauer der Stillzeit und Prävalenz der Erkrankung zeigte sich ein linearer Zusammenhang. Bezüglich der Ernährung während der Schwangerschaft als auch der Zufütterung von Beikost gibt es konträre Studien. In einer 1992 veröffentlichen Studie konnte gezeigt werden, dass ein Verzicht der Mutter auf potente Nahrungsmittelallergene (Fisch, Ei und Milch) während der Stillzeit eine niedrigere Prävalenz von atopischer Dermatitis, nicht aber von Asthma und Rhinokonjunktivitis der Kinder im Alter von vier Jahren bewirke [37]. Neuere Daten zeigen, dass ein Fischkonsum während der Schwangerschaft und in der Kindheit sogar eine niedrigere Prävalenz atopischer Dermatitis zur Folge habe [38]. Lange glaubte man, dass die späte Einführung von Beikost über den vierten Lebensmonat hinaus einen protektiven Effekt auf die Entwicklung von Allergien bei Hochrisikokindern habe. Diese Vermutung wurde bis heute nicht belegt und die späte einführung von Beikost sollte entsprechend nicht empfohlen werden [39].

Ausgehend von der Beobachtung der Symptomreduktion bei Asthmatikern bei einer Allergenvermeidung, z.B. in den Bergen, stellte sich die Frage, ob Allergenvermeidung als Primärprävention eine reduzierte Sensibilisierungs- und Allergieprävalenz zur Folge hat. Diese Frage konnte bis heute nicht eindeutig geklärt werden.

Aufgrund der hohen Prävalenz der Hausstaubmilbensensibilisierung wurde in erster Linie der Effekt einer Hausstaubmilbenelimination untersucht. Im Jahre 2004 untersuchten Gotsche et al. insgesamt 49 Studien, die sich mit der Art, der Effektivität und den Folgen der Hausstaubmilbenvermeidung beschäftigten. Der überwiegende Teil der Studien konnte keine ausreichende Allergenvermeidung aufweisen und die Studien, bei denen dies erfolgreich war, konnten keine klinischen Erfolge verzeichnen [40]. Ob dies wiederum daran liegt, dass es generell nicht geling, Allergene genügend zu eliminieren, der Effekt eines Faktors in der multifaktoriellen Genese der Allergien nur schwer nachweisbar ist, oder aber die Hypothese generell abzulehnen ist, bleibt weiterhin offen.

Ebenso fraglich ist, ob die Haltung von Haustieren einen protektiven Effekt hat oder ein Risikofaktor für atopische Erkrankungen darstellt. Zum einen zeigten einige Studien, dass eine höhere Katzenallergenexposition zu einer höheren Sensibilisierungsprävalenz führt, zum anderen gibt es Studien, die nachweisen, dass Katzen und Hunde im Haushalt mit einer niedrigeren Sensibilisierungs- und Asthmaprävalenz assoziiert sind. Auch hier stellt sich wieder die Frage, ob Familien mit atopischer Familienanamnese generell weniger Haustiere haben und folglich Hochrisikokinder weniger Allergenen exponiert sind als Kinder ohne eine familiäre Belastung, und sie trotzdem aufgrund ihrer genetischen Determination vermehrt Allergien entwickeln.

Weniger umstritten ist die Frage nach den Auswirkungen der Umweltverschmutzung durch Abgase und Zigarettenrauch: sowohl in Tierexperimenten als auch in epidemiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Umweltverschmutzung durch Autoabgase mit einer vermehrten Sensibilisierung und allergischen Erkrankungen einhergeht [41, 42]. Kinder, deren Mütter bis zum Ende der Schwangerschaft und darüber hinaus geraucht haben, sind in der Kindheit häufiger sensibilisiert und weisen häufiger asthmaspezifische Symptome auf [43-45].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Primärprävention durch Allergenvermeidung bis heute umstritten ist.

1.1.6.2 Sekundärprävention

Die Sekundärprävention dient der Früherkennung von Krankheiten und der Verhinderung der Entwicklung und des Fortschreitens von Erkrankungen bei bereits bestehender Sensibilisierung (hier: Entwicklung von atopischer Dermatitis, allergischer Rhinokonjunktivitis oder allergischem Asthma). Eine sekundäre Prävention kann bei Patienten durchgeführt werden, die bereits sensibilisiert sind, jedoch bisher an keiner allergischen Erkrankung leiden. Es muss die Frage gestellt werden, ob eine Sensibilisierung ohne allergische Erkrankung weitere Präventionsmaßnahmen zur Folge haben sollte, oder aber, ob es als ein im Kleinkindalter normales, vorübergehendes Phänomen anzusehen ist [46, 47].

1.1.6.3 Tertiärprävention

Die Tertiärprävention dient dazu, Krankheitskomplikationen, das heißt allergische Symptome bei bekannter Allergie, zu verhindern und zu therapieren. Hier sollte eine leitliniengerechte Bedarfs- und Langzeitmedikation erwogen werden, gegebenenfalls sollte auch eine Hyposensibilisierung oder Anti-IgE-Antikörpertherapie erfolgen. Zudem ist Allergenvermeidung eine bekannte und effektive Maßnahme, um das Fortschreiten allergischer Erkrankungen und manifester Symptome zu verhindern. Ein Aufenthalt im Hochgebirge führt zu einer Symptomverbesserung bei Asthmatikern. Es wurden einige Studien bei asthmakranken Kindern in den Bergen durchgeführt. Ein dortiger Aufenthalt führt zu einer geringeren Prävalenz an asthmatischen Symptomen [48, 49], zu einer verminderten bronchialen Hyperreaktivität [50], zu einer signifikanten Reduktion eosinophiler Granulozyten im Sputum [51] und einem geringeren Medikamentenverbrauch [48]. Zudem nahm die Aktivität der T-Zellen der untersuchten Kinder in den Bergen ab. Entsprechend verbesserte sich auch ihre Lungenfunktion [49]. Als Ursachen kommt in erster Linie die durch die geringere Vegetation und das kältere Klima bedingte allergenarme Umwelt in Betracht. Ein Einfluss anderer Faktoren auf die Erkrankung, beispielsweise des Luftdrucks, der UV-Strahlung oder der Luftfeuchtigkeit können jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Ebenso wie ein Aufenthalt in den Bergen sich positiv auf den Krankheitszustand der Patienten auswirkt, ist eine Allergenvermeidung im alltäglichen Leben zu befürworten. Verschiedene Studien beurteilen die Auswirkung der Hausstaubmilbenvermeidung. Carswell et al. konnten

neben vielen Anderen in einer doppelblind, plazebokontrollierten Studie mit 70 Probanden zeigen, dass bei Kindern, die Asthma hatten, auf Hausstaubmilben sensibilisiert waren und bei denen sich Hausstaubmilben in der Matratze fanden, bei einer aggressiven Beseitigung der Hausstaubmilben nach sechs Wochen eine Allergenreduktion in der Matratze nachweisbar war und weitere 18 Wochen später die entsprechenden Kinder eine verbesserte Lungenfunktion vorwiesen [52]. Eine dänische Arbeitsgruppe konnte zudem zeigen, dass der Medikamentenverbrauch bei Kindern, die eine Haustaubmilbenprävention mit entsprechenden Matratzenbezügen durchführten, vermindert ist [53, 54].

1.2 Latexallergie

1.2.1 Latex - Ursprung, Verbreitung und Verwendung

Latex wurde in Europa im Zuge der Entdeckung Amerikas 1615 erstmals vom Südamerikareisenden Juan de Torquemadas beschrieben [55]. Die Mayas nutzten es bereits seit Jahrhunderten zur Abdichtung von Schuhen und zur Herstellung von springenden Bällen.
Das natürliche Latex ist im Milchsaft verschiedener kautschukliefernder Pflanzen enthalten. Die bedeutsamste kautschukliefernde Pflanze ist der Parakautschukbaum *Hevea brasiliensis* aus der Familie der Wolfsmilchgewächse. Nach der Entdeckung der Vulkanisation, ein Verfahren zur Erhöhung der Widerstandfähigkeit des Rohstoffes, gewann Latex seit 1839 rasch an Bedeutung. Um 1849 gelang es Greville Williams erstmals Kautschuk synthetisch herzustellen. Heute sind 60% der Produktion synthetisch.
Naturkautschuk wird heute hauptsächlich in Asien (Thailand, Indonesien, Malaysia, Indien, China) und Afrika (Elfenbeinküste, Nigeria) angebaut.

1.2.2 Epidemiologie der Latexallergie

1927 wurde erstmals von Greta Stern über eine allergische Reaktion gegen Latex berichtet, die rückblickend als klassische allergische Reaktion vom Soforttyp eingeordnet werden kann [56]. Stern berichtete über eine Patientin, die seit einem halben Jahr an generalisierter Urtikaria und intermittierend an einem Quincke-Ödem litt. Die Patientin trug eine Zahnspange. Wurde diese einschließlich der aus Kautschuk bestehenden Gummibänder entfernt, bildete sich das Quincke-Ödem zurück und die Patientin war beschwerdefrei. Bei wiederholter Exposition mit den Gummibändern entwickelte sie erneut das oben beschriebene Beschwerdebild. Latex ist heute nach Muskelrelaxantien der zweithäufigste Auslöser für intraoperative anaphylaktische Reaktionen: etwa 30% der IgE-vermittelten anaphylaktischen Reaktionen bei Kindern werden durch Latex verursacht [57].

In den achtziger Jahren gewann die Latexallergie zunehmend an Bedeutung. Folgende Faktoren werden als mögliche Ursachen diskutiert:

1. “Bias of ascertainment“: durch die Möglichkeit der Diagnostik mittels Haut-Prick-Test und Messung des spezifischen Serum-IgEs wurde bei vielen Patienten zum selben Zeitpunkt erstmals eine Latexsensibilisierung erkannt und den Symptomen einer Latexallergie zugeordnet.
2. In den 80ziger Jahren nahm die Prävalenz der HIV-Infektionen zu. Zum Schutz vor einer Infektion kamen vermehrt latexhaltige Handschuhe (z.B. bei Blutentnahmen) zum Einsatz und es kam somit zu einer erhöhten Latexexposition der Gesamtbevölkerung.
3. Abnahme der Qualität der Latexhandschuhe durch zunehmenden Bedarf und geänderte Produktion.

Die Prävalenz der Latexallergie in der Normalbevölkerung betrug im Jahr 2006 1,4% [58]. Genauere Daten zur Prävalenz der Latexsensibilisierung und -allergie liegen für das Kindesalter vor: Die Prävalenz der Latexsensibilisierung bei Kindern im Alter zwischen sieben und acht Jahren liegt je nach diagnostischem Verfahren und Patientenkollektiv zwischen 0,2% und 12,1% [59-62].

Besondere Risikogruppen sind von der Latexallergie vom Soforttyp betroffen, dazu gehören:

1. Patienten mit einer atopischen Disposition: atopische Kinder sind häufiger gegen Latex sensibilisiert (60/306; 20,8%) als nicht-atopische Kinder (1/303; 0,3%) [60]
2. Medizinisches Personal: Etwa 7% des Krankenhauspersonals ist gegen Naturlatex sensibilisiert, etwa 4% haben eine manifeste Latexallergie [55, 58, 63]. Die Wahrscheinlichkeit, dass medizinisches Personal an einer allergischen Kontaktdermatitis leidet ist jedoch höher als das Risiko einer Typ-I Reaktion. So sind laut einer italienischen Studie 93,2% der Dermatitiden auf eine Kontaktdermatitis zurückzuführen und nur bei 4% handelt es sich um eine reine urtikarielle Reaktion [64]. Es wird davon ausgegangen, dass durch die Einführung der puderfreien Latexhandschuhe für medizinisches Personal die Prävalenz der Latexsensibilisierung und Latexallergie sinkt [65].

3. Patienten mit Spina bifida (siehe 1.3)
4. Patienten, insbesondere Kinder, mit einer hohen Anzahl frühkindlicher Operationen. Dazu gehören neben Patienten mit Spina bifida Kinder, die an einem isolierten Hydrozephalus leiden (Prävalenz der Latexsensibilisierung: 10,1%), gastrointestinale Malformation (5,2%-17%) oder urogenitale Malformationen (17%) haben [66, 67]. Im Speziellen wurden auch erhöhte Latexsensibilisierungsraten bei chronischem Nierenversagen (10/93, 10,8%) und gastroösophageale Atresie beschrieben (5/20, 25%) [68-70].

1.2.3 Latexallergene

Eine repräsentative Latexsensibilisierungs- und Latexallergiediagnostik erfordert Kenntnisse über die relevanten Latexallergene. Natives Latex ist ein cis-1,4-Polyisopren des Baumes Hevea brasiliensis [71]. Der Proteingehalt des nativen Latex liegt zwischen ein und zwei Prozent, je nach Pflanze und Verarbeitung. Das natürliche Latexprotein besteht aus mehr als 165 Polypeptiden, 56 davon weisen IgE-Epitope auf und sind damit potentielle Allergene. Von diesen Allergenen sind wiederum 13 Latexallergene identifiziert und offiziell in der Liste der Allergene der *International Union of Immunological Societies/Allergen Nomenklatur Sub-Committee* aufgeführt (Hev b 1 - Hev b 13; www.allergen.org). Die Allergene unterscheiden sich in ihrer Struktur und Größe, ihrer Kreuzallergenität und ihrer biologischen Funktion. Je nach Risikogruppe sind die betroffenen Personen gegen unterschiedliche Allergene sensibilisiert [72]. Patienten mit Spina bifida sind vornehmlich gegen Hev b 1 und Hev b 3 sensibilisiert, im Gegensatz dazu ist Krankenhauspersonal eher gegen Hev b 2, Hev b 5, Hev b 6 und Hev b 7 sensibilisiert.

Es gibt unterschiedliche Theorien dazu, warum die einzelnen Patientengruppen unterschiedliche Sensibilisierungsmuster aufweisen. Eventuell ist die unterschiedliche Exposition mit dem Latexallergen und der anschließenden Antigenpräsentation dafür verantwortlich: Bei Patienten mit Spina bifida kommt es vornehmlich während der multiplen Operationen zu einem Schleimhautkontakt mit Latex, dabei findet hauptsächlich ein Kontakt mit den Meningen statt. Krankenhauspersonal ist niedrigeren Latexkonzentrationen exponiert,

dafür aber fast täglich. Eine Allergenexposition erfolgt entweder über Hautkontakt oder inhalativ.

1.2.4 Pathophysiologie der Latexallergie

Eine Reaktion auf Latex kann in drei Formen unterteilt werden, die sich vor allen im Hinblick auf die Pathophysiologie unterscheiden:

1. Allergie vom Soforttyp (Typ 1 nach Coombs und Gell)
2. Allergie vom verzögerten Typ (Typ 4 nach Coombs und Gell). Die Allergie vom verzögerten Typ ist eine immunologische Reaktion gegen Akzeleratoren und Vulkanisierungsmittel, die bei der Herstellung von Latex verwendet werden.
3. Nicht-allergische irritative Kontaktdermatitis. Grundlage ist die Schädigung der Hautbarriere durch Zusätze, die zur Herstellung der Latexprodukte verwendet werden.

Gegenstand der Untersuchung dieser Studie ist die Latexallergie vom Soforttyp, so dass im Folgenden auf deren pathophysiologischen Hintergrund eingegangen wird. Die Latexallergie vom Soforttyp (Typ 1 nach Coombs und Gell) ist IgE vermittelt [6, 73, 74]. Bei einem ersten Kontakt mit Latexallergen kommt es zu einer Sensibilisierung des Organismus auf das entsprechende Antigen. Die Latexallergene werden über die Luftwege oder über defekte Epithelien bzw. Dendritische Zellen aufgenommen und von diesen prozessiert. Die aktivierten Dendritischen Zellen wandern in regionale Lymphknoten oder in die lokale Schleimhaut und präsentieren dort Peptide der entsprechenden Allergene naiver T-Zellen. Die naiven T-Zellen erwerben Th-2-Charakteristika. In einem Zytokinmilieu von IL-4 und IL-13 und Kostimulationen (CD 40 und CD80) kommt es zu einer Aktivierung der latexspezifischen T-Zelle und zur Anregung der zelleigenen Th-2-Zytokinproduktion. Über die entsprechenden Zytokine kommt es zu einem Immungloblinklassenwechsel der latexspezifischen B-Zellen zu IgE.

Bei der allergischen Sofortreaktion kommt es innerhalb von Minuten zu einer lokalen, manchmal auch einer systemischen oder gar anaphylaktischen Reaktion. Bei einem

Zweitkontakt aufgenommene Latexallergene binden sich an spezifische IgE-Moleküle, diese wiederum sind über Fc-Rezeptoren an Mastzellen und basophile Granulozyten gebunden. Durch die Bindung des Latexallergens mit dem latexspezifischen IgEs kommt es zu einer Kreuzvernetzung des membrangebundenen IgE. Es folgt eine Degranulation der Mediator-Zellen mit Freisetzung verschiedener Entzündungsmediatoren: Histamin und Serotonin, Heparin, Tryptase, Prostaglandine, Leukotriene und verschiedene Zytokine (TNF-α, VEGFA). Dabei bewirken beispielsweise Histamin und Prostaglandine eine Vasodilation. Typtasen, Prostaglandine und TNF-α verursachen Spasmen der glatten Muskulatur, d.h. eine Bronchokonstriktion, und über Histamin und VEGFA kommt es zu einer Erhöhung der vaskulären Permeabilität. Die Stimulation kutaner Nervenendigungen durch Neuropdeptide und Histamin verursacht Juckreiz. Schwerste Form der allergischen Reaktion ist der anaphylaktische Schock, der mit Blutdruckabfall, Tachykardie, Bronchokonstriktion, Dyspnoe oder auch einem Glottisödem einhergeht. Im weiteren Verlauf kann ein Organversagen mit Atem- und Kreislaufstillstand eintreten.

Die ausgeschütteten Entzündungsmediatoren können neben der Sofortreaktion auch eine allergische Spätreaktion verursachen. Diese entwickelt sich etwa 2-6 Stunden nach der Allergenexposition, hat ihren Höhepunkt nach 6-9 Stunden und klingt nach 24-48 Stunden wieder ab. Dabei begünstigen insbesondere TNF-α, Prostaglandine und Leukotriene einen Einstrom von neutrophilen, basophilen, und eosinophilen Granulozyten sowie von aktivierten Lymphozyten. Das klinische Bild wird durch die Entzündungsreaktion mit Ödemen, Schmerz, Erythem und Erwärmung geprägt.

1.2.5 Diagnostik der Latexallergie

Grundlage der Diagnostik der Latexallergie ist die Durchführung einer sorgfältigen Anamnese, in der auf die Auslöser, die genaue Symptomatik, die Intensität und die Häufigkeit der Symptome bei Latexkontakt eingegangen wird [75-78]. Zusätzlich sollten Risikofaktoren wie eine atopische Diathese, ein vermehrter Kontakt mit Latex und die Anzahl der Operationen erfragt werden. Eine Bestätigung der Sensibilisierung erfolgt mit Hilfe des Haut-Prick-Test oder der Messung des spezifischen IgE im Serum. Grundsätzlich sind diese beiden Methoden als gleichwertig anzusehen, wobei beide stark von der Qualität der benutzten Allergene abhängig sind. Die Sensitivität beider Methoden beträgt zwischen 64% und 98%,

die Spezifität abhängig von der Population zwischen 70% und 100%, und ist damit sehr variabel.

In-vivo-Diagnostik:

Zur Diagnostik der Latexsensibilisierung stehen verschiedene kommerzielle Latexextrakte zur Verfügung, die sich in ihrem Ammoniakgehalt unterscheiden. In einer italienischen Studie, in der verschiedene Haut-Prick-Testreagenzien verglichen wurden, konnte gezeigt werden, dass bei kommerziellen Extrakten, die Naturlatex enthalten, die Sensitivität des Testes 65% (Lofarma) beziehungsweise 80% (Stallergenes), die Spezifität 94% (Lofarma) beziehungsweise 88% (Stallergen) beträgt [79]. Das getestete ammoniakhaltige Extrakt von ALK-Abellò hatte eine Sensibilität von 96% und eine Spezifität von 94%. Die Parameter sind jeweils an einer positiven Anamnese und positiver Provokation gemessen. Auch die von Buck untersuchten Spina bifida-Population zeigte unterschiedliche Ergebnisse: Der Haut-Prick-Test mit einem niedrigen Ammoniakgehalt (Ansell, München) wies eine Sensitivität von 96,4% auf, die Spezifität betrug allerdings nur 76,9% [80]. Das Naturlatex enthaltende Extrakt von Stallergenes wies hier, verglichen am positiven Provokationsergebnis, eine wesentlich geringere Sensitivität (49,1%) und Spezifität (96,2%) auf. Eine Testung mit Extrakten aus Latexhandschuhen scheint bei einer geringen Sensitivität von 64-69% nicht sinnvoll [75].

In-vitro-Diagnostik:

Als zweite Methode zur Diagnostik der Latexsensibilisierung steht die Messung der spezifischen IgE-Antikörper gegen Latex im Serum zur Verfügung. Von verschiedenen Anbietern werden unterschiedliche Teste angeboten (FEIA-System Phadia, AlaSTAT Siemens), die sich in Bezug auf die Latexextrakte für die Matrix unterscheiden [80]. Der Vergleich verschiedener Teste zeigt eine akzeptable Sensitivität: 79,5%-86% (CAP) und 73,8% -84% (AlaSTAT). Die Spezifität ist mit 90,2 % bzw. 91,7% (AlaSTAT) etwas höher [75, 81]. In dem in der vorliegenden Studie verwendeten Test (ImmuoCAP-Systems, Unicap 250, Phadia) lag die Sensitivität bei der Population, die den Daten der historischen Vergleichsgruppe zugrunde liegt, bei 92,7%, die Spezifität bei 72,1%. Als Goldstandard und Diagnosekriterium wurde in dieser Studie ein positiver Provokationstest gewählt.

Provokationstest:

Als Goldstandard zur Diagnostik der klinisch manifesten Latexallergie gilt der Latexprovokationstest. Der Handschuhprovokationstest ist ein einfacher Blindversuch, bei dem der Proband nicht zwischen dem Latexhandschuh und dem latexfreien Handschuh unterscheiden kann. Buck zeigte, wie relevant die Provokation ist: nur 64,4% der latexsensibilisierten Patienten reagierte positiv während der Latexprovokation [80].

1.2.6 Prävention der Latexallergie

1.2.6.1 Primärprävention

Die Primärprävention hat das Ziel, Gesundheit zu erhalten bzw. die Entstehung von Krankheiten zu verhindern. Eine Latexsensibilisierung kann durch Primärprävention verhindert werden. In den neunziger Jahren wurden weitestgehend puderfreie und latexallergenarme Handschuhe, vor allem im medizinischen Arbeitsumfeld, eingeführt. Verschiedene Studien haben den Effekt dieser Maßnahmen untersucht und konnten zeigen, dass sie zu einer Reduktion der Latexsensibilisierung führten: Zahnmedizinstudenten, die nur puderfreie allergenarme Handschuhe verwendeten, entwickelten während ihrer Ausbildung keine Latexsensibilisierung und hatten somit kein erhöhtes Risiko für diese Erkrankung [65]. Auch die Prävalenz der Latexallergie ist deutlich rückläufig: 1997 waren noch 25,4% aller berufsbedingten urtikariellen Hauterkrankungen durch Latex verursacht, 2002 waren es nur noch 7,9% [82].

1.2.6.2 Sekundärprävention

Die Sekundärprävention dient der Früherkennung von Latexsensibilisierungen und der Verhinderung der Entwicklung von Latexallergien. Beispielhaft sind Patienten mit Spina bifida zu nennen, die zwar sensibilisiert sind, aber in einer Latexprovokation bisher keine allergische Reaktion aufwiesen. Hier sind latexfreie Operationen und eine latexfreie Behandlung im Krankenhaus zur Verhinderung einer Latexallergie anzuraten.

1.2.6.3 Tertiärprävention

Die Tertiärprävention hat das Ziel, Symptome einer Latexallergie bei latexallergischen Patienten zu verhindern. Erfolgreiche Daten zur Tertiärprävention bei Latexallergien im

medizinischen Arbeitsumfeld finden sich sowohl bei einer Prävention im operativen Bereich, als auch bei medizinischem Personal. In einer italienische Studie traten bei latexfreien Operationen bei latexallergischen Kindern intraoperativ keine allergischen oder gar anaphylaktischen Reaktionen auf [83]. In einer anderen Studie wurde der Effekt einer kontinuierlichen Allergenvermeidung auf die Intensität der Latexsensibilisierung bei medizinischem Personal untersucht: Bei wiederholten Untersuchungen im Abstand von einigen Monaten mittels Haut-Prick-Test und Bestimmung des spezifischen IgEs zeigten 3,4% der zuvor latexallergischen und 45,7% der zuvor latexsensibilisierten Probanden keine Reaktion im Haut-Prick-Test mehr, spezifische Antiköper im Serum waren bei insgesamt 32% der primär latexallergischen Probanden und 38,9% der latexsensibilisierten Probanden nicht mehr nachweisbar [84].

1.3 Latexsensibilisierung, Latexallergie und Atopieprävalenz bei Patienten mit Spina bifida

1.3.1 Prävalenz der Latexsensibilisierung und -allergie bei Patienten mit Spina bifida

Patienten mit Spina bifida haben unter den genannten Gruppen das höchste Risiko an einer Latexallergie zu leiden und somit auch das höchste Risiko einer latexinduzierten anaphylaktischen Reaktion. In der Literatur wurde immer wieder von Fallbeispiele berichtet, bei denen Kinder mit Spina bifida intraoperativ anaphylaktische Reaktionen gegen Latex entwickelten [85, 86]. Einen Zusammenhang zwischen intraoperativer Anaphylaxie und Latex vermutete man erstmals 1991, als bei 15 Kindern, die alle entweder eine Spina bifida oder eine urogenitale Fehlbildung aufwiesen, insgesamt 19 anaphylaktische Reaktionen auftraten und all diese Kinder gegen Latex sensibilisiert waren [87].

Die Prävalenz der Latexsensibilisierung bei Spina bifida-Patienten vor der Einführung von Prophylaxemaßnahmen liegt je nach Studie und Untersuchungsmethode zwischen 29% und 72% [88-92]. Die Studien unterscheiden sich, die Diagnostik und die Fallzahlen betreffend, sehr in ihrer Qualität. Am repräsentativsten sind zwei Studien mit jeweils etwa 150 Patienten, bei denen die Latexsensibilisierung durch Messung des spezifischen IgE und eines Haut-Prick-Testes diagnostiziert wurde [88, 89]. Die Prävalenz betrug hier 40,5% bzw. 49% und liegt somit in der Mitte des oben aufgeführten Spektrums. In einer Studie von Nieto et al. betrug die Prävalenz der Latexsensibilisierung 29% und war damit sehr niedrig [90]. Dies mag daraus resultieren, dass in seiner Studie viele junge Patienten eingeschlossen waren. Konz et al. hatten Patienten mit Spina bifida (n=36), Patienten mit anderen Rückenmarksschäden (n=50) und solche mit cerebrovaskulären Ereignissen (n=10) auf eine Latexsensibilisierung untersucht [92]. Diese betrug 64% bei Patienten mit Spina bifida und war damit deutlich höher als in den beiden Vergleichsgruppen: keiner der Patienten mit cerebrovaskulären Ereignissen hatte eine Latexsensibilisierung und lediglich 4% der Patienten mit Rückenmarksschäden. In der gleichen Studie berichteten 72% der SB-Patienten von allergischen Reaktionen gegen Latex, jedoch wiesen nicht alle eine latexspezifische Sensibilisierung auf. Dies könnte die ungewöhnlich hohe Prävalenz verursacht haben.

Die Prävalenz der Latexallergie bei Patienten mit Spina bifida wurde früher anamnestisch erhoben und unterlag somit sehr großen Schwankungen und Ungenauigkeiten. Buck et al. untersuchten 1997 in einer Studie 159 Patienten mit Spina bifida, von denen 55,3% gegen Latex sensibilisiert waren [93]. Bis auf zwei Patienten, die von anaphylaktischen Reaktionen gegen Latex berichteten, wurde bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten ein Latexhandschuhprovokationstest durchgeführt. 62,5% der latexsensibilisierten Patienten und damit 34,6% aller Studienteilnehmer hatten eine klinisch manifeste Latexallergie. Je höher das spezifische IgE war, desto höher war auch die Wahrscheinlichkeit einer Latexallergie.

1.3.2 Risikofaktoren für eine Latexsensibilisierung und -allergie bei Patienten mit Spina bifida

Im Zusammenhang mit der Untersuchung der Prävalenz der Latexallergie bei Patienten mit Spina bifida wurden immer auch mögliche Risikofaktoren eruiert, wobei verschiedene Arbeitsgruppen zum Teil unterschiedliche Ergebnisse und Interpretationen zeigten. Der wesentliche Risikofaktor für die Entwicklung einer Latexallergie ist die Ausprägung der Latexsensibilisierung. Je höher die Latexsensibilisierung, desto höher die Wahrscheinlichkeit einer Latexallergie [93]. Eine hohe Anzahl an Operationen bei SB ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Latexallergien verbunden [89, 90, 94]. Bei mehr als acht Operationen ist das Risiko, gegen Latex sensibilisiert zu sein, signifikant erhöht, bei mehr als neun Operationen findet man einen signifikanten Zusammenhang zwischen Operationen und Latexallergie [94]. Es wurde immer wieder vermutet, dass nicht nur die Anzahl der Operationen eine Rolle spielt, sondern auch die Art der Operationen relevant ist. Mazon et al. stellten dabei ein erhöhtes Risiko bei urologischen ($p=0,25$) und orthopädischen Operationen ($p=0.001$) fest und erklärten dies im ersten Fall mit einem Schleimhautkontakt, im zweiten mit den tendenziell längeren Operationszeiten in der Orthopädie [95].

Ein weiterer Risikofaktor für eine Latexsensibilisierung ist eine Atopiedisposition. Patienten, die eine Atopie aufweisen, definiert als Sensibilisierung gegen spezifische Allergene, haben auch ein höheres Risiko an einer Latexsensibilisierung zu leiden [89, 90, 92, 94]. Ob hier die Latexsensibilisierung die Atopieneigung bedingt oder umgekehrt eine erhöhte Atopieneigung eine Latexsensibilisierung verursacht, wurde bis dahin nicht untersucht.

Es besteht eine Assoziation zwischen dem Vorhandensein eines Ventrikuloperitonealen-Shuntsystems bei einem Hydrozephalus bei Patienten mit Spina bifida und dem Risiko einer Latexallergie [94]. Korreliert man allerdings die Anzahl der Operationen mit dem Vorhandensein eines VP-Shunts, so zeigt sich, dass Patienten mit einem VP-Shunt auch sehr viel häufiger operiert werden (Median = 7 Operationen) als Patienten, die keinen VP-Shunt haben (Median = 3 Operationen). Es gibt allerdings keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Shunt-Operationen und einer Latexsensibilisierung und -allergie, so dass hier die Ursache bei der hohen Anzahl an Operationen und nicht im Vorhandensein eines VP-Shunts zu vermuten ist [93].

1.3.3 Atopieprävalenz bei Patienten mit Spina bifida

Die Atopieprävalenz bei Patienten mit Spina bifida ist im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht und beträgt zwischen 35,6% und 46%, wobei auch hier die unterschiedlichen Definitionen von Atopie und Allergie berücksichtigt werden müssen. In einigen Studien galt als Atopiekriterium ein positives Screening auf Inhalationsallergene (SX1+), andere Studien definierten Atopie als eine positive allergische Anamnese oder kombinierten erhöhte spezifische Antikörper oder erhöhtes Gesamt-IgE mit einer allergischen Symptomatik [89, 92, 94, 96-98]. Es lässt sich jedoch durchgehend eine Atopieprävalenz beobachten, die deutlich höher ist als die Atopieprävalenz von etwa 25% bei einer vergleichbaren Altersgruppe in der Allgemeinbevölkerung [5, 94].

Bislang konnte nicht hinreichend beantwortet werden, warum Patienten mit Spina bifida häufiger an atopischen Erkrankungen leiden als Kinder ohne diese Erkrankung. Diskutiert wurden eine genetische Ursache im Rahmen der Grunderkrankung oder eine erhöhte Latexexposition mit anschließender Sensibilisierung gegen Latex und andere Allergene [99]. Letzteres nahm bislang bei Kindern mit Spina bifida eine besondere Rolle ein (siehe Abb. 1.3):

1. Kinder mit Spina bifida werden zu einem sehr frühen Zeitpunkt neurochirurgisch operiert; in der Regel findet die Operation innerhalb der ersten drei Lebenstage statt („window of opportunity“).

2. Während der Operation wurden bis in die neunziger Jahre insbesondere die Meningen durch die Handschuhe des Operateurs großen Mengen an Latexallergenen ausgesetzt. Postoperativ verbleibende Latexallergene sind nicht unwahrscheinlich („Langzeitexposition“).

3. Durch Folgeoperationen wird eine bereits bestehende Latexsensibilisierung oder gar Latexallergie gefördert („booster“).

Intraoperativer Kontakt der Latexhandschuhe
an den Meningen

→ Latexhaltiges Material an den Meningen

→ Latexsensibilisierung

→ lokaler/systemischer Th2-Shift

→ häufige Operationen wirken als Booster

→ Latexallergie

→ Systemischer Th2-Shift

→ Weitere Sensibilisierungen /Allergien

Abb. 1.3 Intrathekale Sensibilisierung. Durch einen intraoperativen Kontakt der Latexhandschuhe an den Meningen kommt es in einem ersten Schritt zu einer Latexsensibilisierung, gefolgt von einem lokalen Th-2-Shift und einer Latexallergie. Die häufigen Revisionsoperationen wirken als Booster. Die Erstsensibilisierung mit Latex verursacht eine Modulation des Immunsystems, so dass weitere Sensibilisierungen und Allergien im Sinne einer erleichterten Zweitsensibilisierung ermöglicht werden.

Diese Kombination - eine Operation zu einem sehr frühen Zeitpunkt im Leben, eine Allergenpersistenz und eine anschließende Förderung der Sensibilisierung durch wiederholte Exposition - vereint alle Konditionen zur Begünstigung einer Latexsensibilisierung mit anschließender Modulation des Immunsystem im Sinne einer erleichterten Zweitsensibilisierung [99]. Weitere Sensibilisierungen und Allergien könnten ermöglicht, und die erhöhte Atopieprävalenz bei Patienten mit Spina bifida begründet werden.

1.3.4 Primäre Präventionsmaßnahmen zur Verhinderung von Latexallergien bei Patienten mit Spina bifida

Nachdem zu Beginn der 90er Jahre sowohl die hohe Anzahl an latexbedingten anaphylaktischen Zwischenfällen bei SB-Patienten und im Anschluss daran die hohe Latexsensibilisierungs- und Latexallergieprävalenz bekannt wurden, ging man dazu über, verschiedene Präventionsmaßnahmen einzuführen. Das *Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin der Deutschen gesetzlichen Unfallversicherung* (BGFA) hat Empfehlungen zum Umgang mit Naturlatex herausgegeben und empfiehlt, dass „ausschließlich latexallergenarme, möglichst nicht gepuderte oder allergenfreie Handschuhe im Gesundheitsdienst zu verwenden sind“ und dass zusätzlich bei Hochrisikogruppen wie Patienten mit Spina bifida naturlatexfreie Produkte in „Diagnostik, Therapie und Pflege sowie ein Aufenthalt in Räumen mit Luftkontamination“ vermieden werden sollen [100]. Ein Interdisziplinäres Forum der *Bundesärztekammer* sowie die Leitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie* empfehlen eine naturlatexfreie Versorgung aller Patienten mit Spina bifida und urogenitalen Fehlbildungen [101, 102]. Buck empfiehlt im AsbH-Brief als Primärprävention eine latexfreie Umgebung von Geburt an, insbesondere bei Narkosen und Operationen [103]. In den Leitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie* ist ein latexfreies Operieren bei Patienten mit Spina bifida nicht erwähnt [104]. Eine Latexprävention im Alltag beinhaltet die Vermeidung von latexhaltigen Gegenständen, wie z.B. Luftballons, Radiergummis, latexhaltige Kondomen, Schnullern, latexhaltigen Wandfarben und Haushaltshandschuhen [103].

Erste Erfolge der Latexprävention sind bereits zu verzeichnen: Bei einem Vergleich von SB-Patienten, die im Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße in Köln vor 1995 geboren und operiert wurden und Patienten, die nach 1995, dass heißt nach der Einführung eines

Programms zur primären Prävention (latexfreie Operation, latexfreie Anästhesie, Empfehlung von Latexallergenvermeidung im Alltag) geboren und operiert wurden, zeigt, dass die Latexsensibilisierungsprävalenz von 42% (16/38) auf 6,7% (1/27) gesunken ist [105]. Drei longitudinale Studien, bei denen die Probanden größtenteils vor 1995 geboren wurden und keine Prophylaxe von Geburt an hatten, zeigen, dass die Einführung der Latexvermeidung zwar zu keiner Senkung der Latexsensibilisierung führte, aber auch zu keiner Zunahme, wie es mit Zunahme des Alter zu erwarten gewesen wäre [106-108]. In einer longitudinalen Untersuchung sind trotz Latexprophylaxe neue Sensibilisierungen aufgetreten [88].

1.4 Hypothesen

Grundlegende Frage der vorliegenden Arbeit war, inwieweit sich eine Prävention auf die Entwicklung von Erst- und Zweitsensibilisierungen und die Entstehung von Allergien auswirken kann. Exemplarisch ist dies am Beispiel von Patienten mit Spina bifida aufgeführt: verglichen wird die Prävalenz von Latexsensibilisierung- und allergie, Atopie und allergischen Erkrankungen bei latexfrei operierten und nicht latexfrei operierten Patienten.

Hypothetisch ist anzunehmen:

1. Die Vermeidung von Latexallergen bei Patienten mit Spina bifida, insbesondere die Vermeidung von Latex bei Operationen, führt zu einer niedrigeren Prävalenz der Latexsensibilisierung.
2. Die Vermeidung von Latexallergen bei Patienten mit Spina bifida führt auch zu einer niedrigeren Prävalenz der Latexallergie.
3. Aufgrund der fehlenden Erstsensibilisierung gegen Latex bei latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida ist die Prävalenz der Atopie, d.h. der Sensibilisierung gegen weitere Inhalations- und Nahrungsmittelallergene niedriger als bei nicht latexfrei operierten Patienten (Vermeidung der Zweit- oder Polysensibilisierung, siehe Abb. 1.4).
4. Patienten mit Spina bifida haben aufgrund der fehlenden erleichterten Zweit- oder Polysensibilisierung eine niedrigere Prävalenz von atopischer Dermatitis, allergischer Rhinokonjunktivitis und allergischem Asthma als nicht latexfrei operierte Patienten.
5. Patienten mit Spina bifida, die latexfrei operiert werden, haben das gleiche Risiko eine Sensibilisierungen gegen Inhalations- und Nahrungsmittelallergene zu entwickeln wie eine vergleichbare Gruppe der Allgemeinbevölkerung.
6. Das Risiko atopische Erkrankungen (atopische Dermatitis, allergische Rhinokonjunktivitis, allergisches Asthma) zu entwickeln, ist bei Patienten mit Spina bifida im Vergleich zu einer entsprechenden Gruppe der Allgemeinbevölkerung nicht erhöht.

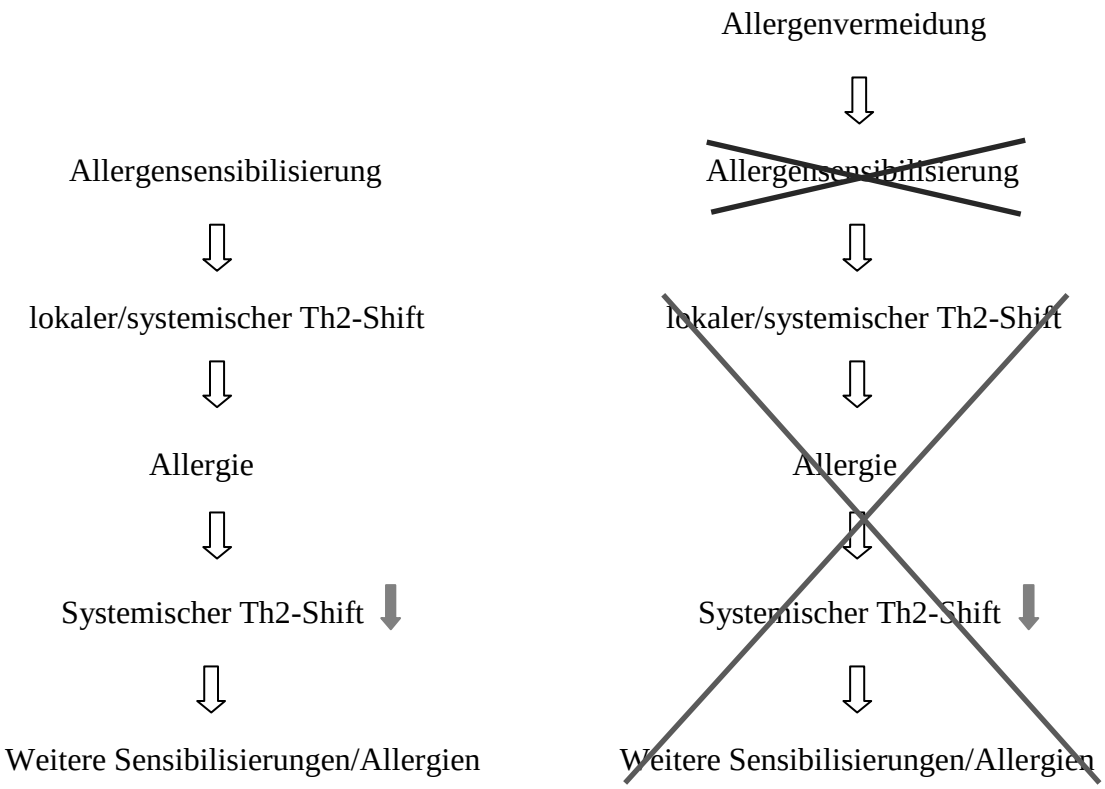


Abb. 1.4 Modell zur Erleichterten Zweitsensibilisierung. Linke Seite: Eine Erstsensibilisierung führt zu einem Shift des Immunsystems in Richtung Th2, gefolgt von einer entsprechenden Allergie. Das gesamte Immunsystem wird dahingehend moduliert, dass weitere Sensibilisierungen und Allergien erleichtert werden. Rechte Seite: Wird die Erstsensibilisierung durch eine Allergenvermeidung vermieden, so werden auch die nächsten Schritte, welche in einer erleichterten Zweitsensibilisierung resultieren würden, verhindert.

Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Patientenrekrutierung

2.1.1 Studienpopulation

Von September 2005 bis Oktober 2006 wurden insgesamt einhundertzwanzig Patienten mit Spina bifida (67 weibliche und 53 männliche) im Alter zwischen 6 Monaten und 12,5 Jahren (Median: 6 Jahre) rekrutiert. Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, waren in ausgewählten Zentren für Spina bifida in Betreuung. Von allen zuständigen Bundesländern lag von der entsprechenden Ethikkommission ein bewilligter Ethikantrag vor.
Folgende Zentren nahmen an der Studie teil:

1. Sozialpädiatrisches Zentrum der Kinderklinik Charité, Campus Virchow Klinikum, Berlin (Leiter des SPZ-Bereichs Neuropädiatrie: Dr. T. Michael)
2. Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Köln
   (Leiter der Spina bifida-Ambulanz: Priv. Doz. Dr. R. Cremer)
3. Altonaer Kinderkrankenhaus, Hamburg
   (Leiter der Spina bifida-Ambulanz: OA Dr. T. Henne)
4. Werner-Otto-Institut GmbH, Hamburg
   (Ärztlicher Direktor: Dr. C. Fricke)
5. Kinderkrankenhaus auf der Bult, Kinderchirurgie, Hannover
   (Leiter der Spina-bifida-Ambulanz: Dr. U. Hofmann †)
6. Kinderneurologisches Zentrum Mainz
   (Leiter der Spina bifida-Ambulanz: Dr. H. Peters)

Alle untersuchten Patienten lebten in den oben aufgeführten Städten oder ihrer Umgebung.

2.1.4 Patientenrekrutierung

Nach Erhalt der Zustimmung durch die Ethikkommission wurden die Datenbanken der Ambulanzen nach Patienten mit Spina bifida durchsucht. Es wurden Patienten mit Spina bifida gesucht, die 1994 oder später geboren wurden, innerhalb der ersten Tage post partum mindestens einmal neurochirurgisch operiert wurden und bei denen die erste Operation unter strikt latexfreien Bedingungen stattgefunden hat. An jedes Zentrum waren mehrere

neurochirurgische Einrichtungen angegliedert. Es wurde sichergestellt, dass in allen Einrichtungen latexfrei operiert wurde. Die Sicherstellung der latexfreien Operation erfolgte durch

1. einen Vermerk in der Akte oder
2. eine persönliche Rücksprache mit dem Operations-Team oder
3. eine Zusage des behandelnden Spina-bifida-Arztes

Die Eltern der ausgewählte SB-Patienten wurden angeschrieben und eingeladen an der Studie teilzunehmen. Der beigelegte Elternbrief informierte ausführlich über die Studie sowie die damit verbundenen Untersuchungen und möglichen Komplikationen. Bei Kindern im schulpflichtigen Alter wurde ein für Kinder verständlicher Brief hinzugefügt. Zur Terminabsprache erfolgte in der Regel ein Telefonat mit den Eltern der Patienten.
Einige ausgewählten Patienten mussten nach der Teilnahme an den Studienuntersuchungen (s. ab 2.2.1) wieder ausgeschlossen werden, da eine latexfreie erste Operation nicht zugesichert werden konnte. Außerdem führte die Einnahme von einem Antihistaminikum, und/oder systemischen Steroiden zum Zeitpunkt der Untersuchung zum Ausschluss aus der Studie, da die Ergebnisse des in die Untersuchungen eingeschlossenen Haut-Prick-Testes hätten verfälscht werden können.

2.1.5 Einverständniserklärung

Alle Erziehungsberechtigten der Studienteilnehmer wurden bereits im Anschreiben über die Ziele, die Art der Untersuchungen und die Risiken der Studie informiert. Vor den Untersuchungen fand ein ausführliches Aufklärungsgespräch statt, in dem insbesondere auf die Risiken des Haut-Prick-Testes und des Handschuh-Provokationstestes eingegangen wurde. Jedem Patienten wurde die Möglichkeit gegeben, die Teilnahme an der Studie mit seinem betreuenden Spina bifida-Arzt oder seinem Kinderarzt zu besprechen.
Von allen Eltern der Patienten lagen sowohl eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie als auch zur anonymisierten Datenveröffentlichung und zur Speicherung der Daten für 10 Jahre vor.

2.2 Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte mittels eines strukturierten Fragebogens, einer Blutentnahme zur Antikörperbestimmung im Serum, eines Haut-Prick-Testes und bei erfolgter Latexsensibilisierung eines Latexprovokationstestes.

Alle Untersuchungen wurden in den Zentren durchgeführt, in denen die Patienten in Betreuung waren. Die Beantwortung der Fragebögen, der Haut-Prick-Test und die Blutentnahme fanden zwischen September 2005 und Oktober 2006 in folgender Reihenfolge und folgenden Zeiträumen statt:

1. Berlin: September 2005 bis Januar 2006
2. Köln: Februar 2006 bis April 2006
3. Hamburg: April 2006 bis Juni 2006
4. Mainz: August bis September 2006
5. Hannover: September bis Oktober 2006

Die Provokationen wurden in Berlin in der Allergie-Ambulanz der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie der Charité durchgeführt. Eine Provokation fand im Kinderkrankenhaus Altona, Hamburg, statt.

2.2.1 Fragebogen

In einem strukturierten Interview wurde gemeinsam mit den Eltern ein standardisierter Fragebogen beantwortet. Die Fragen wurden vorgelesen und bei Unklarheiten differenzierter erläutert. Alle Befragungen wurden von derselben Person durchgeführt. Der Fragebogen beinhaltete Fragen zu folgenden in Tabelle 2.1. aufgeführten Themenbereichen.

Tab.2.1 Fragebogen zur Erhebung der Daten in der Studiengruppe der latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida.

Persönliche Daten	Name, Geschlecht, Geburtstag, Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung
Allergien	- Allergische Rhinokonjunktivitis - Allergisches Asthma - Atopische Dermatitis - Urtikaria - Insektenstichallergie - Medikamentenallergie Zu jedem Parameter wurden die Intensität, die Häufigkeit und der Zeitpunkt erfragt.
Familienanamnese	- Allergische Rhinokonjunktivitis - Allergisches Asthma - Atopische Dermatitis - Urtikaria - Insektenstichallergie - Medikamtenallergie Zu jedem Parameter wurden die Intensität, die Häufigkeit und der Zeitpunkt bei allen Verwandten 1. Grades erfragt.
Umgebungsallergene	- Hausstaubmilbenallergie - Art, Anzahl und allergische Reaktion auf Haustiere
Nahrungsmittelallergien	Qualität, Intensität, Häufigkeit, mögliche Ursache
Allergie auf Latexprodukte	Aufzählung medizinischer Latexprodukte und latexhaltiger Alltagsgegenstände sowie Qualität, Intensität und Häufigkeit der Reaktion auf diese.
Kreuzallergene	- Banane - Kiwi - Südfrüchte - Esskastanie Zu jedem Parameter wurde das Auftreten allergischer Reaktionen sowie deren Intensität, Häufigkeit und Zeitpunkt erfragt.
Operationen	Anzahl, Zeitpunkt, Ort, Fachgebiet

Tab.2.1 Fragebogen zur Erhebung der Daten in der Studiengruppe der latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida (fortgesetzt)

Operationskomplikationen	Narkose, Intubation, Allergische Reaktion, Sonstige
Aufklärung über das Risiko der Latexallergie	Zeitpunkt, Ort
Katheterisieren und Darm ausräumen	- Zeitraum, Häufigkeit - Latexhandschuhkontakt ja/nein
Präventionsmaßnahmen im alltäglichen Leben	- Latexfreie Handschuhe - Latexfreier Schnuller - Latexfreie Matratze - Vermeidung von Luftballons
Aufklärung über das Risiko der erhöhten Atopieneigung	Zeitpunkt, Ort
Medikamenteneinnahme	Ausschluss von Antihistaminika und Steroiden

Zu jedem der Themenbereiche wurden standardisierte Fragen gestellt, welche die Grundlage der anamnestischen Auswertung bildeten. Zunächst wurden deskriptive Parameter erhoben (Name, Geschlecht, Geburtstag, Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung).

Die allergischen Erkrankungen wurden als Lebenszeitprävalenz erfasst. Ein Studienteilnehmer wurde als Allergiker definiert wenn er entweder von einem ärztlich diagnostiziertem Asthma und/oder einer allergische Rhinokonjunktivitis und/oder einer atopischen Dermatitis berichtete.

Anschließend wurde die Familienanamnese erhoben: eine positive atopische Familienanamnese wurde für all die Kinder festgelegt, bei denen mindestens ein Elternteil jemals an einer atopischen Erkrankung, d.h. atopischer Dermatitis, allergischer Rhinokonjunktivitis und/oder allergischen Asthma gelitten hat.

Zur Erfassung der Latexallergie folgte nun ein Fragenblock, indem die allergische Reaktion auf verschiedenste latexhaltige Produkte erfasst wurde. Ein Patient wurde als latexallergisch definiert sobald er latexspezifische Antikörper aufwies (siehe 2.2.2 und 2.2.3) und im Latexprovokationstest positiv auf Latex reagierte. Konnte keine Latexprovokation durchgeführt werden, so wurden die fehlenden Daten mit Angaben aus der Anamnese ergänzt. Dann wurde ein Patient als latexallergisch definiert wenn er latexspezifische IgE-Antikörper aufwies und nachvollziehbar auf ein Latexprodukt – ausgenommen Pflaster – allergisch reagierte.

Die Anzahl der Operationen wurde anamnestisch erhoben. Es wurden alle Operationen, unabhängig von der Lokalisation, der Länge der Operationsdauer und des Zeitpunktes der Operation aufgenommen. Differenziert wurde zwischen neurochirurgischen Operationen (mit Meningealkontakt) und nicht-neurochirurgischen Operationen. Es wurde jegliche anamnestisch bekannten prä-, intra- und postoperative Komplikation aufgeführt.

Um die durchgeführten Präventionsmaßnahmen in Bezug auf Latexprodukte zu eruieren, wurde die Verwendung der gebräuchlichsten Latexprodukte, sowie die Häufigkeit der Verwendung derselben in der Anamnese erfasst.

Abschließend wurde erfasst, inwieweit Patienten und Eltern das Risiko einer Latexallergie und Atopie bekannt war. Ein Patient galt über das erhöhte Risiko einer Latexallergie oder atopischen Erkrankung aufgeklärt, sobald ihm erinnerlich war, innerhalb der ersten Jahre von einem behandelnden Arzt darüber informiert worden zu sein.

2.2.2 Haut-Prick-Test

Der Haut-Prick-Test ist ein standardisiertes Testverfahren zum Nachweis spezifischer IgE-Antikörper in der Haut und somit zur Diagnostik einer Allergie vom Soforttyp (Typ I nach Gell und Coombs). Er gehört zu den Standardverfahren in der Allergiediagnostik [109]. Die Allergie vom Soforttyp ist eine Hypersensitivitätsreaktion. Bei Latexexposition kommt es zu einer Vernetzung der membrangebundenen IgEs mit einer anschließenden Ausschüttung von Histamin, Heparin und Tryptase. Direkter Effekt des Histamins ist eine Kapillarerweiterung mit Austritt von Serum in den Extravasalraum. Dies führt zur Quaddelbildung und einem ebenfalls von Histamin verursachten Juckreiz. Diese Reaktion kann durch den Untersucher durch Ausmessen der Quaddel bewertet und objektiviert werden.

Durchführung des Haut-Prick-Testes:

Die in Tabelle 2.2 aufgeführten Allergene wurden im Abstand von 5 cm auf die volare Seite des Unterarmes oder des Beines getropft. Jeder Tropfen wurde gekennzeichnet und anschließend mit einer Pricklanzette (Firma ALK) intraepidermal appliziert. Nach zwei Minuten wurden die Tropfen abgetupft, nach 20 Minuten die Größe der entstandenen Quaddel gemessen und berechnet.

Eine Reaktion auf ein Allergen wurde als positiv gewertet wenn folgende Bedingungen zutrafen:

1. negative Reaktion der Negativkontrolle
2. Histaminquaddel ≥ 3mm
3. Allergenquaddel ≥ 3mm
4. Hautindex ≥ 0,6

Der Hautindex berechnete sich aus dem Verhältnis der Histaminquaddel zur Allergenquaddel:

$$\text{Allergen (a)} = \frac{(a1 + a2)}{2}$$

$$\text{Histamin (h)} = \frac{(a1 + a2)}{2}$$

$$\text{Quaddelgröße} = \frac{a}{h} \geq 0{,}6$$

Im Rahmen der Studie wurden folgende Allergene getestet:

Tab. 2.2 Liste der Allergene, die im Haut-Prick-Test verwendet wurden.

	Allergen	**Firma**
1	Negativ-Kontrolle: Natriumchlorid-Lösung	ALK-Abelló, Wedel, Deutschland
2	Positiv-Kontrolle: Histamin	ALK-Abelló, Wedel, Deutschland
3	Latex-Extrakt	ALK-Abelló, Wedel, Deutschland
4	Latex-Extrakt	Stallergenes, Kamp-Lintfort, Deutschland
5	Frühblüher (Birke)	ALK-Abelló, Wedel, Deutschland
6	Gräser (Lieschgras)	ALK-Abelló, Wedel, Deutschland
7	Hausstaubmilben (Dermatophagoides pt.)	ALK-Abelló, Wedel, Deutschland
8	Hund	ALK-Abelló, Wedel, Deutschland
9	Katze	ALK-Abelló, Wedel, Germany

Die Allergene (2) und (3) dienten zur Diagnostik der Latexsensibilisierung. Die Allergene 4 bis 9 dienten zur kostengünstigen Differenzierung des Screeningtestes für Inhalationsallergene (SX1), falls dieser positiv war (siehe 2.2.4).

2.2.3 Antikörperbestimmung im Serum

Alle 120 Patienten erklärten sich zu einer Blutentnahme bereit. Pro Person wurden mindestens zwei Milliliter Blut entnommen. Dieses wurde vor Ort an den entsprechenden Zentren bzw. Krankenhäusern zentrifugiert und das Serum tiefgefroren. Das tiefgefrorene Serum wurde in Kühlboxen nach Berlin transportiert und dort im Allergielabor Professor Wahn auf folgende Antikörper untersucht:

1. Gesamt-IgE
2. Spezifisches IgE gegen Latex
3. SX1 (Screeningtest für Inhalationsallergene)
4. Bei positiven SX1 und negativem HPT: spezifische Sensibilisierung gegen Birke, Lieschgras, Dermatophagoides, Hund, Katze, Beifuß, Roggen und Cladosporium
5. fx5 (Screeningtest für Nahrungsmittelallergene)

Die erste Wert diente zur Bestimmung der spezifischen Antikörperproduktion, der Screeningtest dienten zur Bestimmung der Atopieprävalenz: Ein Patient wurde als Atopiker definiert, sobald entweder der Screeningtest für die häufigsten Inhalationsallergene (SX1) und/oder der Screeningtest für die wichtigsten Nahrungsmittelallergene (fx5) positiv war.

2.2.3.1 Gesamt-IgE

Die Gesamt-IgE-Bestimmung im Serum erfolgt mittels des ImmunoCAP-Systems (Phadia, Uppsala, Schweden) und gehört zur Standardmethode in der Allergiediagnostik [109].
Mittels Fluoreszenzenzymimmunoeassay kann die Menge der zirkulierenden IgE-Antikörper im Serum des Patienten quantitativ bestimmt werden. Das Prinzip der Messung ist die Bindung des Anti-IgE, welches kovalent an das ImmunoCAP-System gebunden ist, mit dem Serum-IgE.

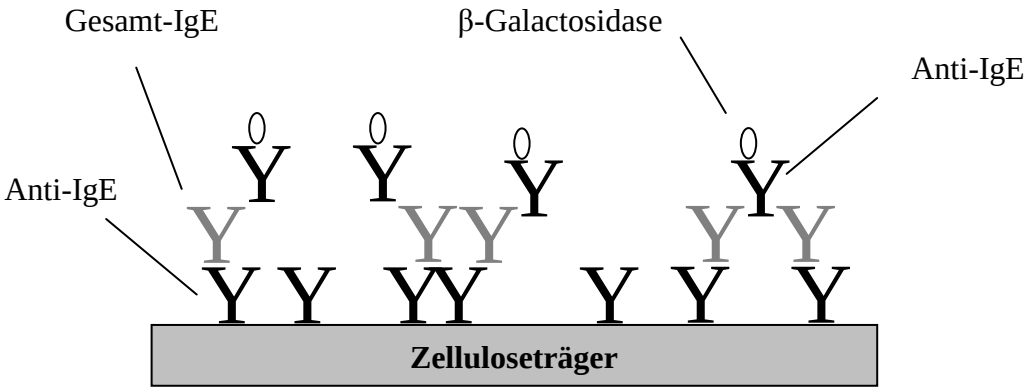


Abb. 2.1 Messung des Gesamt-IgE. An das an den Zelluloseträger gebundene Anti-IgE bindet sich das IgE des zugegebenen Serums. Enzymmarkierte (β-Galaktosidase) Anti-IgE-Antikörper binden an den Anti-IgE-IgE-Komplex. Nach anschließender Zugabe einer Entwicklungslösung hydrolisiert das Substrat 4-Methylumbellipheryl-β-galactopyranosid durch das Enzym β-Galactosidase zum fluoreszierenden 4-Methylbellipheron. Es erfolgt eine quantitative Messung der Fluoreszenz.

Beim ImmunoCAP-System wird eine Membran verwendet, die sich aus einem Plastikträger, einer Papierschicht und einem Zelluloseschwamm zusammensetzt. Das IgE im zugegebenen Serum (40µl) bindet sich an das Anti-IgE, welches auf der Membran fixiert ist. Nach einem Waschgang werden enzymmarkierte (β-Galaktisodase) Anti-IgE-Antikörper hinzugegeben, welche mit dem Anti-IgE-IgE-Komplex reagieren. Es folgt eine Inkubation. Die ungebundenen Anti-IgE-Antikörper werden ausgewaschen. Anschießend erfolgt eine weitere Inkubation mit einer Entwicklungslösung (Glutathion). Dabei wird das Substrat 4-Methylumbellipheryl-β-galactopyranosid durch das Enzym β-Galactosidase zum fluoreszierenden 4-Methylbellipheron hydrolisiert. Nachdem die Reaktion mit Hilfe einer Stopplösung beendet wurde, wird die Menge des gebundenen IgEs über die Messung der Fluoreszenz bestimmt und mit Hilfe einer Eichkurve ausgewertet. Je höher die Fluoreszenz

ist, desto mehr IgE befindet sich in der Probe. Eine Messung erfolgte im Bereich von 0-100 kU/l (siehe Abb. 2.1).

2.2.3.2 Spezifisches IgE (Latex, SX1, fx5, Einzelallergene)

Die Messung des spezifischen IgEs erfolgte mit dem ImmunoCap-System, Unicap 250, Phadia, Uppsala, Schweden. Dabei ist das Messprinzip ähnlich wie bei der Bestimmung des Gesamt-IgEs (s.2.2.3.1). Es erlaubt die quantitative Bestimmung von spezifischem IgE und somit die Diagnose der Sensibilisierung gegen bestimmte Allergene. An die Membran sind statt des Anti-IgEs die zu bestimmenden Allergene gebunden. Bei Zugabe des Patienten-Serums binden die allergenspezifischen IgE-Antikörper an das Allergen. Die folgenden Schritte entsprechen der Bestimmung des Gesamt-IgEs (s.2.2.3.1). Das Prinzip der Messung ist in Abbildung 2.2 dargestellt.

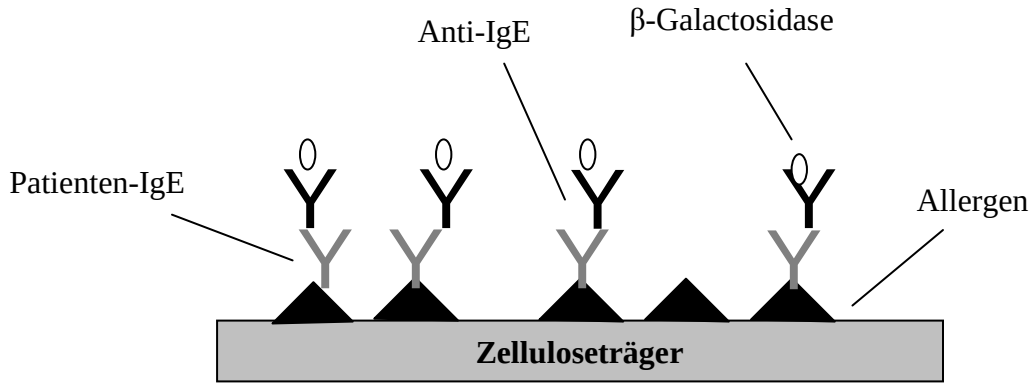


Abb. 2.2 Messung des spezifischen IgE. An der Membran sind Allergene gebunden, an die das Patienten-IgE aus dem Serum bindet. Es folgt ein Waschgang, bei dem nicht gebundene Antikörper entfernt werden. Anschließend werden unspezifische enzymmarkierte (β-Galaktosidase) Anti-IgE-Antikörper hinzugegeben. Das Enzym reagiert mit Allergen-IgE-Komplex. In einem zweiten Waschgang werden die nicht-gebundenen enzymmarkierten Anti-IgE-Antikörper entfernt. Nach Zugabe einer Entwicklerlösung kann abschließend die Fluoreszenz des Enzymsubstrates gemessen werden.

Zunächst wurde das spezifische IgE gegen Latex erfasst: das in der Messung verwendete Allergen für die Bestimmung des spezifischen IgEs gegen Latex ist ein natürliches Latexextrakt ohne Ammoniumzusatz, welches dem Gummibaum Hevea brasiliensis

entstammt. Latexspezifische Antikörper wurden als positiv betrachtet, sobald sie >0,35 kU/l gemessen wurden.

Zur Bestimmung der Bildung spezifischen IgEs gegen weitere Allergene diente in erster Linie der Laborparameter SX1. Der SX1 ist ein Screeningtest für die sieben häufigsten Inhalationsallergene und war positiv, sobald er > 0,35 kU/l war. Bei grenzwertigen Befunden (0,35-0,4 kU/l) wurde der SX1 ausdifferenziert (SPT und Serum). War keines der getesteten Einzelallergene positiv, so wurde der gesamte SX1 als negativ gewertet. SX1 beinhaltet die Testung auf folgende Allergene (Phadia, Uppsala, Schweden):

1. Lieschgras g6
2. Birke t3
3. Beifuß w6
4. Dermatophagoides pteronyssinus d1
5. Katzenschuppen e1
6. Hundeschuppen e5
7. Cladosporium herbarum m2
8. Roggen g12

Zusätzlich wurde der Laborparameter fx5 bestimmt. Er ist ein Screeningtest für die häufigsten Nahrungsmittelallergene und war positiv bei fx5 > 0.35 kU/l. Fx5 beinhaltete die Testung folgender Allergene (Pharmacia Upjohn, Uppsala, Schweden):

1. Hühnereiweiß f1
2. Milcheiweiß f2
3. Dorsch (Kabeljau) f3
4. Weizenmehl f4
5. Erdnuss f13
6. Sojabohne f14

Um die Quantität des spezifischen IgEs zu bestimmen erfolgt üblicherweise eine Einteilung in verschiedene Klassen, die sogenannten CAP-Klassen. Die hier verwendete Einteilung ist in Tabelle 2.3 aufgeführt.

Tab. 2.3 Einteilung des spezifischen IgE

Konzentration Spezifisches IgE	**CAP- Klassen**	**CAP- Klassen**
< 0,35 kU/l	0	unauffällig
0,35 - 0,70 kU/l	1	grenzwertig erhöht
0,70 - 3,50 kU/l	2	leicht erhöht
3,50 - 17,50 kU/l	3	mäßig erhöht
17,50 – 50,00 kU/l	4	deutlich erhöht
50,00 – 100,00 kU/l	5	stark erhöht
> 100,00 kU/l	6	sehr stark erhöht

2.2.4 Spezifische Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene

Um eine spezifische Aussage über die Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene zu machen, wurden die Daten all der Patienten, bei denen sich ein SX1> 0,35 kU/l nachweisen lies, ausdifferenziert. Dies geschah entweder anhand eines positiven Haut-Prick-Testes auf eines der getesteten Allergene (siehe 2.2.2), oder aber es erfolgte bei negativem Haut-Prick-Test aber positivem SX1 eine Ausdifferenzierung des spezifischen IgE im Serum. Der Proband galt als sensibilisiert, sobald der Haut-Prick-Test (Lieschgras, Birke, Milbe, Katze, Hund) positiv war oder spezifische Antikörper im Serum gegen eines der ausdifferenzierten Einzelallergene diagnostiziert wurden (Lieschgras, Birke, Milbe, Katze, Hund). Die im SX1 enthaltenen Allergene Beifuß, Cladosporium und Roggen wurden aufgrund der geringen Relevanz im Kindesalter hier nicht berücksichtigt. Somit wurden in diesem Fall nur die Patienten, bei denen eine spezifische Sensibilisierung oberhalb der Nachweisgrenze lag (>0,35 kU/l oder Haut-Prick-Test positiv), als Atopiker definiert. Im Folgenden wird der

ausdifferenzierte SX1 zur Unterscheidung vom nicht ausdifferenzierten SX1 als „Sensibilisierung gegen mindestens ein Inhalationsallergen“ bezeichnet.

2.2.5 Handschuhprovokationstest

Kinder, die nachweislich gegen Latex sensibilisiert waren, d.h. bei denen sich entweder spezifische Latexantikörper im Serum nachweisen ließen oder der Haut-Prick-Test auf eines der beiden Latexallergene positiv war, wurden provoziert. Die Latexprovokation dient dem Nachweis einer klinisch relevanten Latexallergie.

Der Handschuhprovokationstest ist ein einfacher Blindversuch, bei dem der Versuchsleiter nicht aber der Proband zwischen dem Latexhandschuh und dem latexfreien Handschuh unterscheiden kann. Der Patient wäscht sich die Hände, und schlüpft mit der nassen Hand in einen offengehaltenen Neoprenhandschuh (Dermaprene, Ansell, München, Deutschland), mit der anderen nassen Hand in einen Latexhandschuh (Sempermed classic, Lot YE5F7, Semperit, Wien, Österreich). Dieser Handschuh wird aufgrund des hohen Latexgehaltes gewählt. Der zweite Handschuh dient als Negativkontrolle und damit dem Ausschluss unspezifischer Reaktionen.
Nach dreißig Minuten werden beide Hände auf Rötungen, Reizungen und Quaddeln untersucht. Die Lunge des Patienten wird auskultiert und auf pulmonale Obstruktion hin untersucht. Der Patient wird weitere dreißig Minuten beobachtet um Spätreaktionen erfassen oder ausschließen zu können. Die Reaktionen werden ihrem Schweregrad nach beurteilt und im entsprechenden Dokumentationsbogen notiert. Der Test wurde positiv gewertet, sobald eine lokale oder systemische allergische Reaktion vom Soforttyp auftrat.

2.3 Vergleich der latexfrei operierten Spina bifida-Patienten (Studiengruppe) mit nicht latexfrei operierten Spina bifida-Patienten (Vergleichsgruppe 1)

Als Vergleichsgruppe zu den Daten, die im Rahmen dieser Studie erhoben wurden, standen Daten zur Verfügung, die zwischen Mai 1997 und Oktober 1997 von Dr. D. Buck erhoben wurden. Buck untersuchte im Sozialpädiatrischem Zentrum für Neuropädiatrie, Campus Virchow Klinikum, Leitung Dr. T. Michael, 166 Patienten mit Spina bifida im Alter zwischen null und 27 Jahren auf eine Latexsensibilisierung, Latexallergie und Atopieprävalenz. Der Schwerpunkt der Untersuchung lag auf der Ermittlung der Prävalenz der Latexallergie mit Hilfe des Handschuhprovokationstestes und der Risikofaktoren für die Entwicklung einer Latexallergie. Die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten wurden mit Latexhandschuhen operiert und sind ohne Umgebungsprävention aufgewachsen [93, 94]. Zum Vergleich mit den jetzt erhobenen Daten standen die Originaldaten der oben genannten Studie zur Verfügung. Der Studienaufbau entsprach der Studiengruppe der latexfrei operierten Patienten, so dass im Folgenden nur auf die Unterschiede zu den unter 2.2.1 bis 2.2.5 aufgeführten Methoden hinzuweisen sein wird:

(zu 2.1) **Patientenkollektiv:** Die Patienten waren 1997 zwischen 0 und 27 Jahren alt. In der Studiengruppe der latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida sind jedoch alle Patienten maximal 13 Jahre alt.

(zu 2.1) **Einschlusskriterien:** Die Patienten wurden 1997 sowohl mit Latexhandschuhen als auch latexfrei operiert. Patienten, die latexfrei operiert wurden, wurden aus dem Datensatz ausgeschlossen (s.u.) um eine Vergleichsbasis zu gewährleisten.

(zu 2.3.2) **Fragebogen:** Der Fragebogen beinhaltete keinen Frageblock zu den durchgeführten Präventionsmaßnahmen.

(zu 2.2.3) **Haut-Prick-Test**: Es wurden (1) Negativkontrolle NaCl, (2) Positivkontrolle Histamin, (3) Latexmilch mit niedrigem Ammoniakgehalt (Fa. Ansell, München), (4) Latexextrakt zur Hauttestung (Fa. Stallergenes, Frankreich) verwendet. Es wurden keine Inhalationsallergene getestet.

(zu 2.2.4) **Serumparameter**: Es waren keine Unterschiede zu den jetzigen Parametern sowie der Methodik der aktuellen Studie zu verzeichnen. Die Analysen wurden

ebenfalls im Labor Professor Wahn durchgeführt. Die Laborwerte SX1 und fx5 wurden als Einzelallergene ausdifferenziert, sobald der SX1 und / oder der fx > 0,35 kU/l.

(zu 2.2.5) **Handschuhprovokationstes**t: 1997 wurden alle Patienten unabhängig von der Sensibilisierung gegen Latexallergene im Handschuhprovokationstest mit Latex provoziert.

Um die historischen Daten mit den jetzt erhobenen Daten vergleichen zu können, wurde der Datensatz von 1997 dahingehend aufgearbeitet, dass alle 66 Patienten, die älter als 12,3 Jahre waren (166 –66 = 100 Patienten) und alle 13 Patienten, die sicher latexfrei operiert wurden (100–13 = 87 Patienten), ausgeschlossen wurden. Danach stand nun eine Gruppe von 87 nicht latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida zum Vergleich zur Verfügung, deren Daten neu ausgewertet wurden. Die Ergebnisse werden im Absatz 3.0 aufgeführt.

Der Vergleich der Studiengruppe mit der Vergleichsgruppe ist in Abbildung 2.3 zusammengefasst.

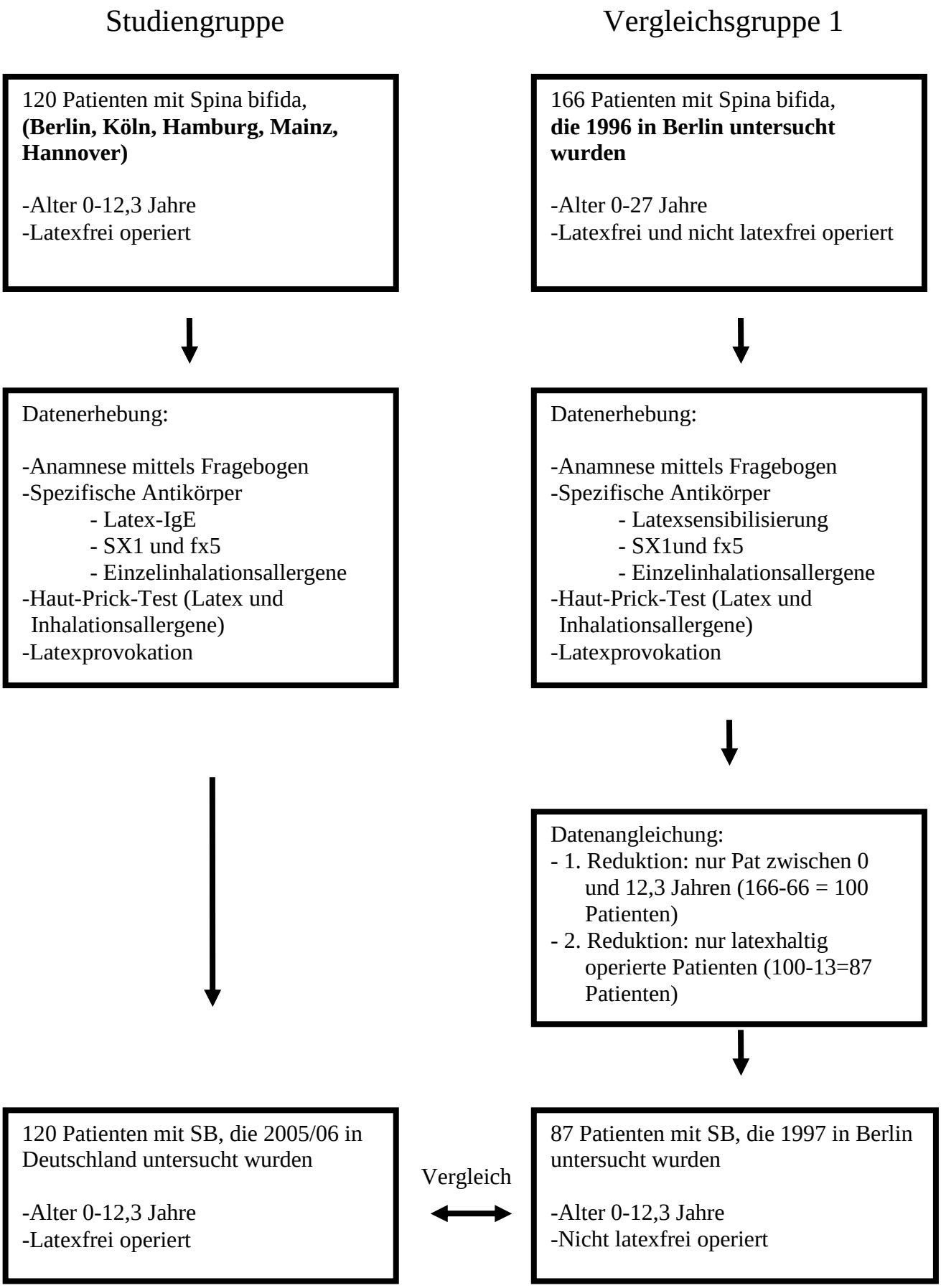


Abb. 2.3 Vergleich der latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida (Studiengruppe) mit den nicht latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida (Vergleichsgruppe 1). Studienaufbau. SX1=Screeningtest Inhalationsallergene, fx5=Screeningtest Nahrungsmittel-allergene.

2.4 Vergleich der latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida (Studiengruppe) mit angepassten Referenzdaten aus einer Subgruppe der KiGGS-Studie (Vergleichsgruppe 2)

Die KiGGS-Studie (Kinder- und Jugendgesundheitssurvey) des Robert-Koch-Institutes wurde hinzugezogen, um die Prävalenz atopischer Erkrankungen bei latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida mit der Prävalenz bei einer angepassten Gruppe der Gesamtbevölkerung vergleichen zu können.

2.4.1 KiGGS – eine bevölkerungsrepräsentative Querschnittsstudie

Zwischen Mai 2003 und Mai 2006 hat das Robert-Koch-Institut den *Kinder- und Jugendgesundheitssurvey* durchgeführt. Dieser bundesweite Befragungs- und Untersuchungssurvey diente dazu, repräsentative Daten zum Gesundheitszustand von in Deutschland lebenden Kindern im Alter zwischen 0 und 17 Jahren zu erheben [3, 110]. Ziel der KiGGS-Studie war es, die physische und psychische Gesundheit, die soziale Gesundheit, das Gesundheitsverhalten und die medizinische Versorgung zu erfassen. Ein Bestandteil der Erhebung des Gesundheitszustandes waren Informationen, welche den allergischen Formenkreis betrafen. Dies beinhaltete sowohl anamnestische Daten als auch die Messung des spezifischen IgEs im Serum.

Die Kinder wurden in zwei Schritten rekrutiert. Im ersten Schritt wurde eine Auswahl der Studienorte getroffen. Die Gesamtmenge der deutschen Gemeinden wurde nach Bundesländern und Gemeindetypen geschichtet. Dieses Verfahren diente dazu, die Anzahl der Studienteilnehmer größenproportional zur Häufigkeit der in dieser Gemeinde lebenden 0-17-jährigen zu erfassen. Ostdeutsche Studienorte waren überrepräsentiert, um trotz geringerer Anzahl von Kindern repräsentative Daten erheben zu können. Insgesamt wurden 167 Studienorte ausgewählt. Im zweiten Schritt erfolgte die Auswahl der Studienteilnehmer durch Stichprobenziehung aus den Melderegistern des Einwohnermeldeamtes. Pro Gemeinde und Jahrgang wurden per uneingeschränkter Zufallsauswahl 24 Adressen aus dem Einwohnermelderegister bezogen. Eine zweite Ziehung erfolgte im Robert-Koch-Institut und reduzierte diese Anzahl - abhängig von der Gemeindegröße - noch mal auf 8, 9 oder 10 Studienteilnehmer pro Jahrgang. In diesem Schritt fand eine Aufstockung von Kindern ohne deutsche Staatsbürgerschaft statt, um die niedrige Teilnehmerbereitschaft bei Ausländern zu

kompensieren. Dies ergab eine Gesamtteilnehmerzahl von 17.641 Kindern. Die Responsequote betrug 66,6%.

2.4.2 Datenerfassung

Im Folgenden wird kurz auf die Art und Weise der Datenerfassung der atopischen Erkrankungen in der KiGGS-Studie eingegangen und auf die Unterschiede zu jener der Studienpopulation der Spina bifida- Patienten hingewiesen.

Die Anamnese in der KiGGS-Studie wurde anhand eines computergestützten ärztlichen Interviews (CAPI) erhoben. Es wurde sowohl die Lebenszeitprävalenz („Hat ein Arzt jemals bei Ihrem Kind die Krankheit X festgestellt?“) als auch die 12-Monatsprävalenz („Ist die Erkrankung auch innerhalb der letzten 12 Monate aufgetreten?“) erfasst. Erfasst wurden allergisches Asthma (wheeze ever), allergische Rhinokonjunktivitis und atopische Dermatitis. Bei der Vergleichsgruppe, den Patienten mit Spina bifida, wurden die Daten anhand eines strukturiert geführten Fragebogens erhoben, in dem ebenfalls nach der ärztlichen Diagnose und „wheeze ever“ gefragt wurde. Die 12-Monatsprävalenz wurde bei den Patienten mit Spina bifida nicht erfasst und kann daher nicht zum Vergleich herangezogen werden.

Nach Zustimmung der Eltern und der Kinder wurde allen Probanden der KiGGS-Studie im Alter zwischen 1 und 17 Jahren eine Blutprobe zur quantitativen IgE-Bestimmung entnommen. Bei den ein- bis dreijährigen wurde der SX1 bestimmt, bei den drei bis 17-jährigen wurden zusätzlich Nahrungsmittelallergene getestet. Der Wert fx5 wurde nicht separat gemessen, jedoch wurden alle im fx5 enthaltenen spezifischen Allergene getestet. Der hier genutzte „fx5“ ist eine Merkmalskombination der im fx5 getesteten Einzelallergene. Die Bestimmungen der spezifischen Antikörper erfolgte durch das gleiche Testsystem (Imunocap, Unicap 2000, Phadia). Positiv wurden alle Werte $\geq$ 0,35 kU/l gewertet.

2.4.3 Anpassung Referenzdaten der KiGGS-Studie (Vergleichsgruppe 2) an die latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida (Studiengruppe) durch Gewichtung

Zum Vergleich der Atopieprävalenz bei Patienten mit Spina bifida mit der Atopieprävalenz der KiGGS-Referenzdaten wurden die 120 latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida mit insgesamt 12.403 entsprechenden Probanden der KiGGS-Studie verglichen. Die Daten aller 0 bis 12-jährigen Teilnehmer der KiGGS-Studie wurden durch eine spezielle Gewichtung der Struktur der Spina bifida-Probanden angepasst. Das Stichprobenprofil der KiGGS-Studie konnte so dem Profil der untersuchten Spina bifida-Kinder angeglichen werden. Deskriptive Parameter der Spina bifida-Gruppe waren die Variablen Alter, Geschlecht und Familienanamnese. Das Alter wurde in Lebensjahren angeben. Zur Auswertung wurden jeweils zwei Jahrgänge zusammengefasst. Mit Hilfe dieser drei Parameter wurden pro Altersabschnitt vier Gruppen gebildet: (1) Mädchen, FA + ; (2) Mädchen, FA–; (3) Jungen, FA+; (4) Jungen, FA – (s. Tabelle 2.4). So standen insgesamt 24 Gruppen zur Verfügung. Innerhalb dieser Gruppen wurde der prozentuale Anteil an der Studiengruppe der Spina bifida-Patienten ermittelt. Entsprechend dieses prozentualen Anteils erhielt jede Gruppe ihren Gewichtungsfaktor.

Tab.2.4 Deskriptive Parameter der latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida, exemplarisch für die Altersgruppe von 1-2 Jahren. Die Einteilung erfolgte nach Alter, Geschlecht und Familienanamnese.

Alter	**Geschlecht**	**Familienanamnese**
1-2 Jahre	Weiblich	Positiv
1-2 Jahre	Weiblich	Negativ
1-2 Jahre	männlich	Positiv
1-2 Jahre	männlich	Negativ
3-4 Jahre	Weiblich	Positiv
3-4 Jahre usw.	usw.	usw.

Mit dem Gewichtungsfaktor wurde der Anteil an Probanden der KiGGS-Studie für jede der 24 Gruppen ermittelt. Die Summe dieser Anteile bildete die neue Gruppe der KiGGS-

Probanden, die als Referenzdaten zur Studiengruppe der Spina bifida Patienten dienen. Insgesamt sind 12.403 Kinder der KiGGS-Studie vergleichbar.

Die Stichprobengewichtung wurde mit dem Zusatzmodul *Complex Sample* von SPSS 13.0 berechnet. In Tabelle 2.7 sind die Zielgrößen (absolute Zahlen und Prävalenzschätzer) auf Grundlage der oben beschriebenen Gewichtung dargestellt.

Tab. 2.5 Zielvariablen zum Vergleich der latexfrei operierten Spina bifida-Patienten (Studiengruppe) mit der gewichteten Subgruppe der Probanden der KiGGS-Studie (Vergleichsgruppe 2). LJ = Lebensjahr, SX1= Screening auf Inhalationsallergene, fx5= Screening auf Nahrungsmittelallergene

Fragebogen /CAPI
Allergie (1.-12. LJ)
- Allergisches Asthma
- Allergische Rhinokonjunktivitis
- Atopische Dermatitis

Spezifisches IgE
Atopie (SX1 und/oder fx5; 3.-12. LJ)
SX1 (1.-12. LJ)
- Lieschgras
- Birke
- Beifuß
- Hundeschuppen
- Katzenschuppen
- Dermatophagoides pteronyssinus
- Cladosporium herbarum
- Roggen
„fx5“ (Merkmalskombination; 3.-12. LJ)*
- Milch
- Ei
- Soja
- Weizen
- Erdnuss

***„fx5“** wurde nicht direkt gemessen, sondern aus Einzelallergenen zusammengefügt (s. 2.4.2)

2.4.4 Anpassung des Datensatzes der Studiengruppe an die Vergleichsgruppe 2

Aufgrund der oben genannten Unterschiede bei der Datenerhebung wurde die Studiengruppe der Spina bifida-Patienten den KiGGS-Referenzdaten angepasst um eine Vergleichbarkeit der genannten Daten zu gewährleisten. In der Gruppe der Spina bifida-Patienten mussten jene ausgeschlossen werden, bei denen die Familienanamnese nicht bekannt war (3 Familien), so dass die Daten von 117 der 120 Spina bifida-Patienten zum Datenvergleich übrig blieben.

Da in der KiGGS-Studie keine Blutentnahmen bei Kindern innerhalb des ersten Lebensjahres vorliegen, mussten zum Vergleich des SX1-Wertes auch alle Spina bifida-Patienten ausgeschlossen werden, die jünger als ein Jahr waren. So standen insgesamt 113 Patienten für die Auswertung des SX1 zur Verfügung. Alle Patienten, die jünger als drei Jahre alt waren konnten aufgrund der nicht vorhandenen Daten bei den KiGGS-Teilnehmern beim Vergleich der Sensibilisierung auf Nahrungsmittelallergene, dem Parameter Atopie (SX1+ und/oder fx5+) und der Sensibilisierung auf Einzelallergene nicht berücksichtigt werden.

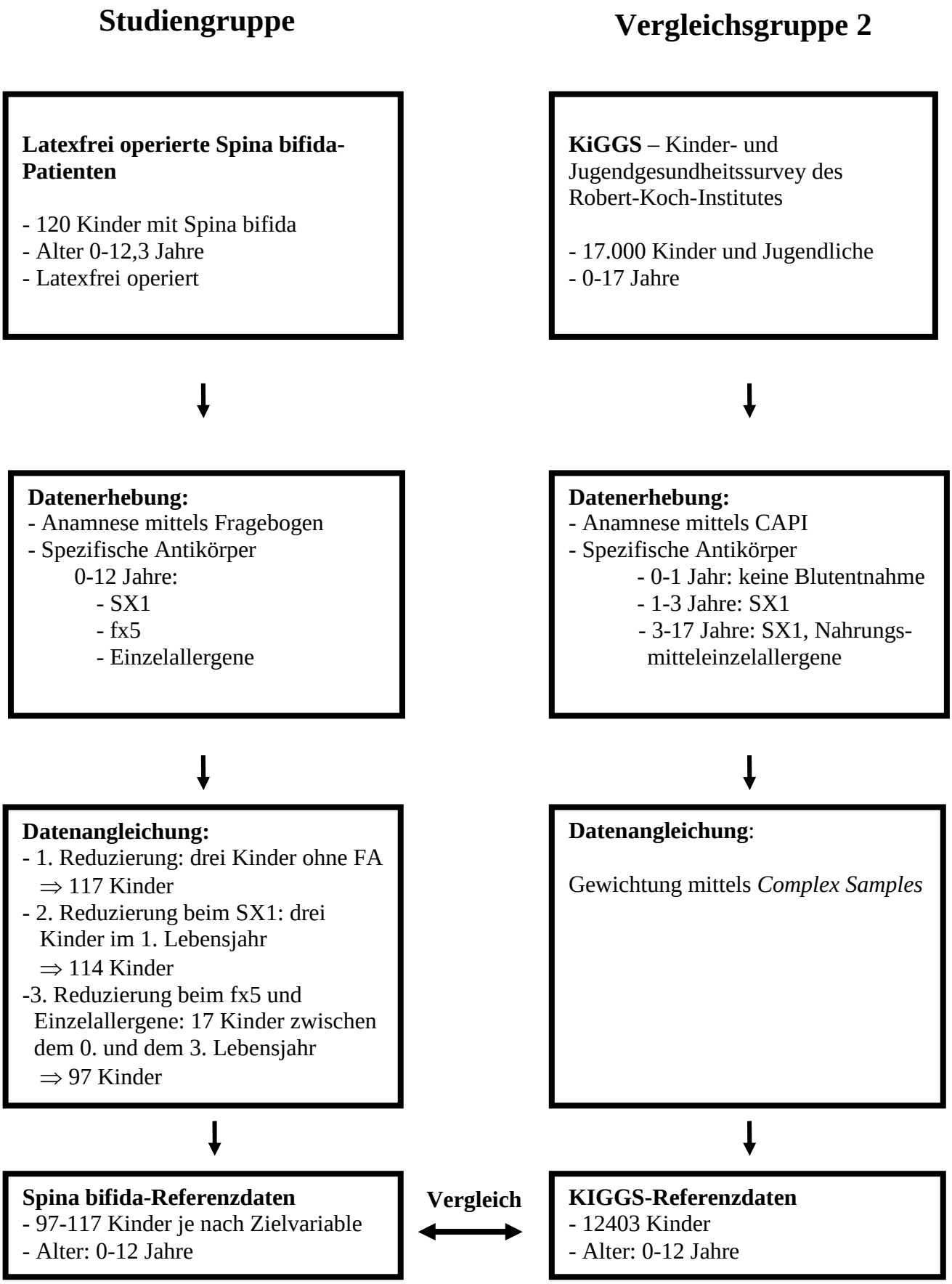


Abb. 2.4 Vergleich der latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida (Studiengruppe) mit den angepassten KiGGS-Referenzdaten (Vergleichsgruppe 2). Studienaufbau.
FA = Familienanamnese, CAPI = computergestütztes ärztliches Interview.

2.5 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit einer statistischen Software durchgeführt (SPSS 14.0 für Windows, Chicago, USA). Um die Patienten der latexfrei operierten Studiengruppe mit der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe vergleichen zu können wurde für binäre Variablen der Chi-Quadrat-Test verwendet. Zum Vergleich stetiger Variablen wurde bei normalverteilten Daten der Mann-Whitney-Test verwendet, bei nicht-normalverteilten der t-Test für unabhängige Stichproben. Da sich beide Gruppen in Bezug auf Alter, Anzahl der Operationen und Anzahl der Shunt-Operationen signifikant voneinander unterschieden, wurde in Bezug auf mögliche Störvariablen wie Alter, Geschlecht, Anzahl der Shunt-Operationen, Blasen-Katheterisierung und atopische Familienanamnese eine logistische Regression durchgeführt. Diese Daten werden als Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall dargestellt.

Ergebnisse

3.1 Vergleich der latexfrei operierten Spina bifida- Patienten (Studiengruppe) mit den nicht latexfrei operierten Spina bifida-Patienten (Vergleichsgruppe 1)

3.1.1 Deskriptive Daten

Zum Vergleich der latexfrei operierten Spina bifida-Patienten mit den nicht latexfrei operierten Spina bifida-Patienten wurden zunächst die Daten der jeweiligen Gruppen beschreibend erfasst. Hierzu gehören Alter, Geschlecht, Anzahl der Operationen, das Vorhandensein eines Vetrikuloperitonealen Shunt-Systems sowie die Familienanamnese in Bezug auf allergische Erkrankungen.

3.1.1.1 Anzahl der Patienten

In der latexfrei operierten Studiengruppe konnten nach den unter 2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 120 Patienten rekrutiert wurden. Die latexfrei operierten Patienten konnten mit 87 nicht latexfrei operierten Patienten verglichen werden. Diese Zahl ergab sich aus einer Studienpopulation von 160 Patienten mit Spina bifida, die im Jahre 1997 in Berlin untersucht wurden (s. Abb. 2.3).

3.1.1.2 Alter der Patienten

Trotz der Anpassung der Vergleichsgruppe 1 mit der Studiengruppe unterschieden sich beide Gruppen bezüglich des Alters voneinander. Die Patienten der latexfrei operierten Gruppe waren im Durchschnitt etwa ein Jahr jünger und die Streuung der Altersverteilung war größer als die der nicht latexfrei operierten Patientengruppe. Der Mittelwert des Alters lag bei 6,31 (± 3,09 SD) Jahren (latexfrei) im Vergleich zu 7,62 (± 2,44 SD) Jahren (nicht latexfrei), der Median bei 6,0 (latexfrei) im Vergleich zu 7,9 Jahren (nicht latexfrei). Der Mann-Whitney-Test zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (p=0,002). Die Daten waren somit nicht vergleichbar und mussten adjustiert werden.

Tab. 3.1 Vergleich der deskriptiven Daten der latexfrei operierten Studiengruppe mit der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe 1. Signifikante Unterschiede sind fett hervorgehoben.

	Latexfrei operierte Patienten mit SB	**Nicht latexfrei operierte Patienten mit SB**	**Signifikanz**
Patienten [n]	120	87	
Alter in Jahren **[Mittelwert], (±SD)**	**6,3 (±3,1)**	**7,3 (±2,4)**	**p=0,002**
Geschlecht männlich [%], (n/N) weiblich [%], (n/N)	44,2 (53/120) 55,8 (67/120)	51,7 (45/87) 48,3 (42/87)	p=0,282
Patienten mit VP-Shunt [%], (n/N)	74,2 (89/120)	75,6 (65/86)	p=0,818
Anzahl der Operationen **[Mittelwert], (±SD)**	**5,2 (±3,5)**	**6,25 (±3,9)**	**p=0,044**
Anzahl der Shunt-Operationen **[Mittelwert], (±SD)**	**1,8 (±1,7)**	**2,64 (±2,9)**	**p=0,018**
Patienten mit Blasen-Katheterisierung [%],(n/N)	55 (66/120)	65,1 (56/86)	p=0,145
Patienten mit positiver atopischer Familienanamnese [%],(n/N)	46,2 (54/117)	39,5 (34/86)	p=0,347

3.1.1.3 Geschlechterverteilung

In der latexfrei operierten Studiengruppe waren mehr Mädchen 55,8% (67/120) als in der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe (48,3%). Dieser Unterschied war bei p= 0,282 (Chi-Quadrat-Test) jedoch nicht signifikant.

3.1.1.4 Atopische Familienanamnese

Es konnten insgesamt 117 Familienanamnesen erhoben werden, da drei Kinder in Pflegefamilien lebten. In beiden Studiengruppen unterschied sich dies nur geringfügig: mit p = 0,347 war der Unterschied nicht signifikant.

3.1.1.5 Anzahl der Operationen

Verglich man die gesamte Anzahl der erfolgten Operationen pro Patient in beiden Gruppen, so waren dort erhebliche Unterschied zu verzeichnen. In der historischen Studiengruppe von vor zehn Jahren wurden Kinder mit Spina bifida etwa einmal mehr operiert (Mittelwert 5,2 (± 3,45 SD) versus 6,25 (± 3,89); Median 6,0 versus 7,9). Berechnet mit dem T-Test für unabhängige Stichproben ergab dies ein Signifikanzniveau von 0,044. Eine Adjustierung aufgrund des signifikanten Unterschiedes war notwendig.

Ebenso wie die Anzahl der gesamten Operationen unterschied sich die Anzahl der Shunt-Operationen signifikant (p = 0,01). Nicht latexfrei operierte Kinder wurden im Mittel 2,6 (± 2,87; Median = 2,0) mal operiert, latexfrei operierte Kinder 1,8 (± 1,74; Median = 2,0) mal. Auch dies erforderte eine Anpassung mittels Adjustierung.

3.1.1.6 Ventrikuloperitonealer Shunt und intermittierendes Blasen-Katheterisieren

In beiden Studiengruppen hatte eine vergleichbare Anzahl von Patienten ein Ventrikulo-peritoneales Shunt-System. Bei den nicht latexfrei operierten Probanden waren dies 74,2% (89/120), bei den latexfrei operierten 75,6% (65/86). Berechnet mit dem Chi-Quadrat-Test war dieser Unterschied nicht signifikant (p=0,818). 55% (66/120) der nicht latexfrei operierten Kinder wurden blasenkatheterisiert versus 65,1% (56/86) der latexfrei operierten. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant (p = 1,45, Chi-Quadrat-Test).

3.1.2 Nicht-adjustierte Daten

Im Folgenden werden die beiden Patientengruppen ohne Berücksichtigung der oben dargelegten signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter, Anzahl der Operationen und Anzahl der Shuntoperationen verglichen.

3.1.2.1 Latexsensibilisierung und Latexallergie

Im Rahmen der Studie wurde die Latexsensibilisierung sowohl mittels Bestimmung der spezifischen Latexantikörper im Serum als auch mittels Haut-Prick-Test diagnostiziert. Verglich man nun die Prävalenz der Latexsensibilisierung in der latexfrei operierten Studiengruppe mit der der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe 1, so waren dort hochsignifikante Unterschiede zu verzeichnen (dargestellt in Abb.3.1).

Spezifische Latexantikörper im Serum

5% (6/120) aller latexfrei operierten Kinder wiesen latexspezifisches IgE auf, während 55% (48/87) aller nicht latexfrei operierten Kinder mit Spina bifida latexspezifisches IgE aufwiesen (>0,35 kU/l, Nachweisgrenze). Berechnet mit dem Chi-Quadrat-Test war dies mit $p < 0,001$ ein hochsignifikanter Unterschied.

Der Mittelwert des spezifischen Latex-IgE aller sensibilisierten Patienten war in der latexfrei operierten Studiengruppe niedriger als in der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe (latexfrei operierte Gruppe: mittlere latexspezifische IgE-Konzentration 3,0 kU/l ± 3,7 versus nicht latexfrei operierte Vergleichsgruppe: mittlere latexspezifische IgE-Konzentration 15,5 kU/l ± 22, 7, $p<0,05$).

Haut-Prick-Test

Es nahmen 117 der 120 Patienten am Haut-Prick-Test teil. Die Ergebnisse des Testes zeigten ähnliche Prävalenzen wie die Bildung spezifischer Antikörper im Serum: Lediglich 0,9% (1/117) der latexfrei operierten Patienten reagierten im Hautpricktest versus 49,4% (43/84) der nicht latexfrei operierten Probanden. Dieser Unterschied war ebenfalls hochsignifikant ($p<0,001$, Chi-Quadrat-Test).

Latexprovokation

In der latexfrei operierten Studiengruppe nahmen zwei der sechs latexsensibilisierten Patienten an einem Handschuhprovokationstest teil. Alle weiteren Daten wurden mit Angaben

aus der Anamnese ergänzt. Probanden, die latexsensibilisiert waren und von allergischen Reaktionen gegen Latex berichteten, wurden für diese Studie als latexallergisch eingestuft. In der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe wurden alle latexsensibilisierten Patienten mit Latex provoziert.

Ebenso wie die Prävalenz der Latexsensibilisierung war auch die Prävalenz der klinisch manifesten Latexallergie mit 0,8% (1/120) in der latexfrei operierten Studiengruppe versus 37,2% (32/86) in der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe signifikant niedriger ($p < 0,001$), s. Abb. 3.1

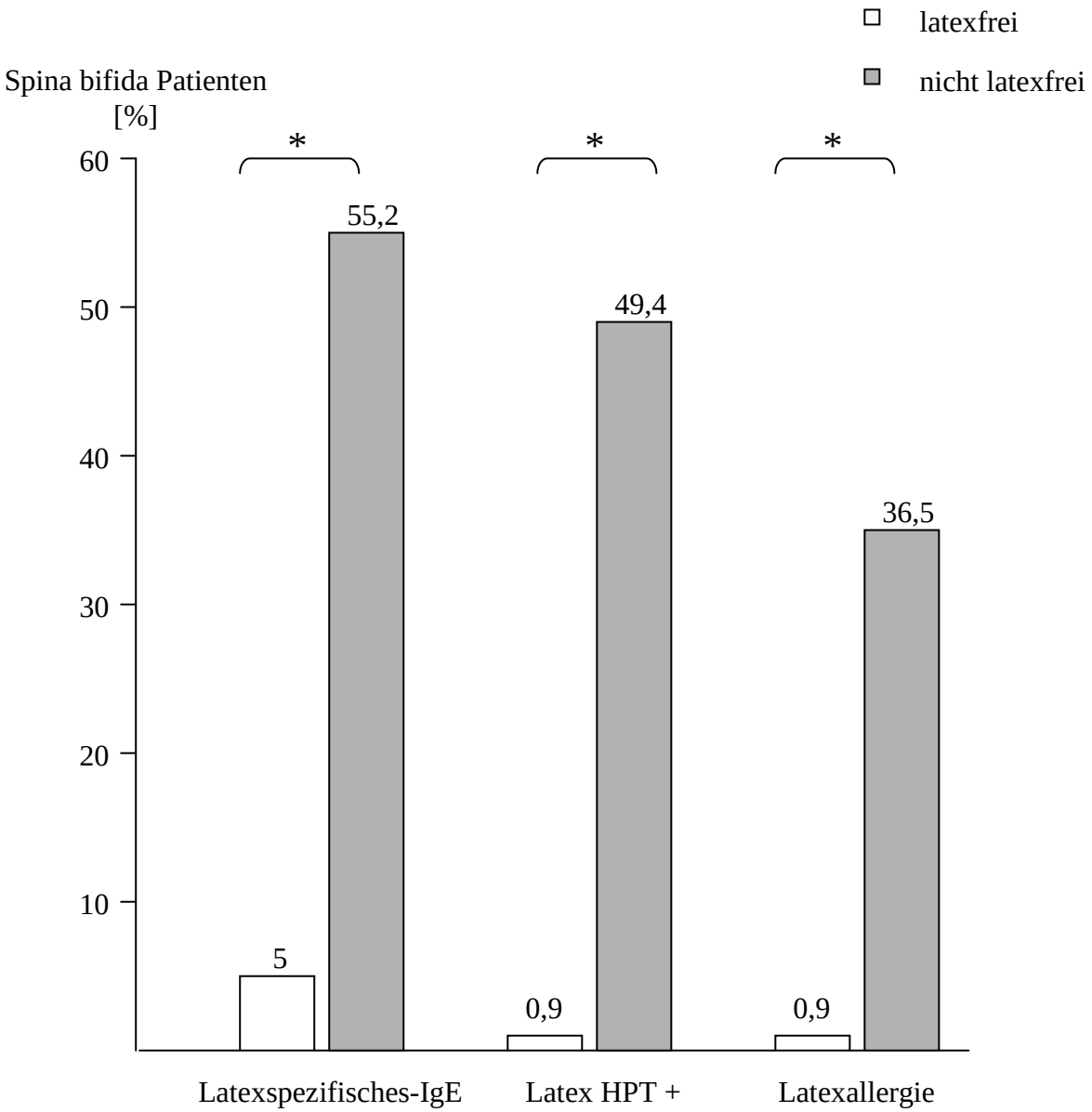


Abb. 3.1 Vergleich der Prävalenz der Latexsensibilisierung und Latexallergie bei latexfrei und nicht latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida. HPT= Haut-Prick-Test. *=p<0,01. Chi-Quadrat-Test. Nicht-adjustierte Daten.

Die Verteilung über die verschiedenen CAP-Klassen verdeutlicht die Differenz zwischen der latexfrei operierten Studiengruppe und der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe 1. Latexfrei operierte Kinder hatten nicht nur eine geringere Sensibilisierungsprävalenz, sondern – wenn sie sensibilisiert waren – auch geringere CAP-Klassen als nicht latexfrei operierte Patienten. Die latexspezifischen Sensibilisierungen, eingeteilt in CAP-Klassen, sind in Abbildung 3.2 dargestellt.

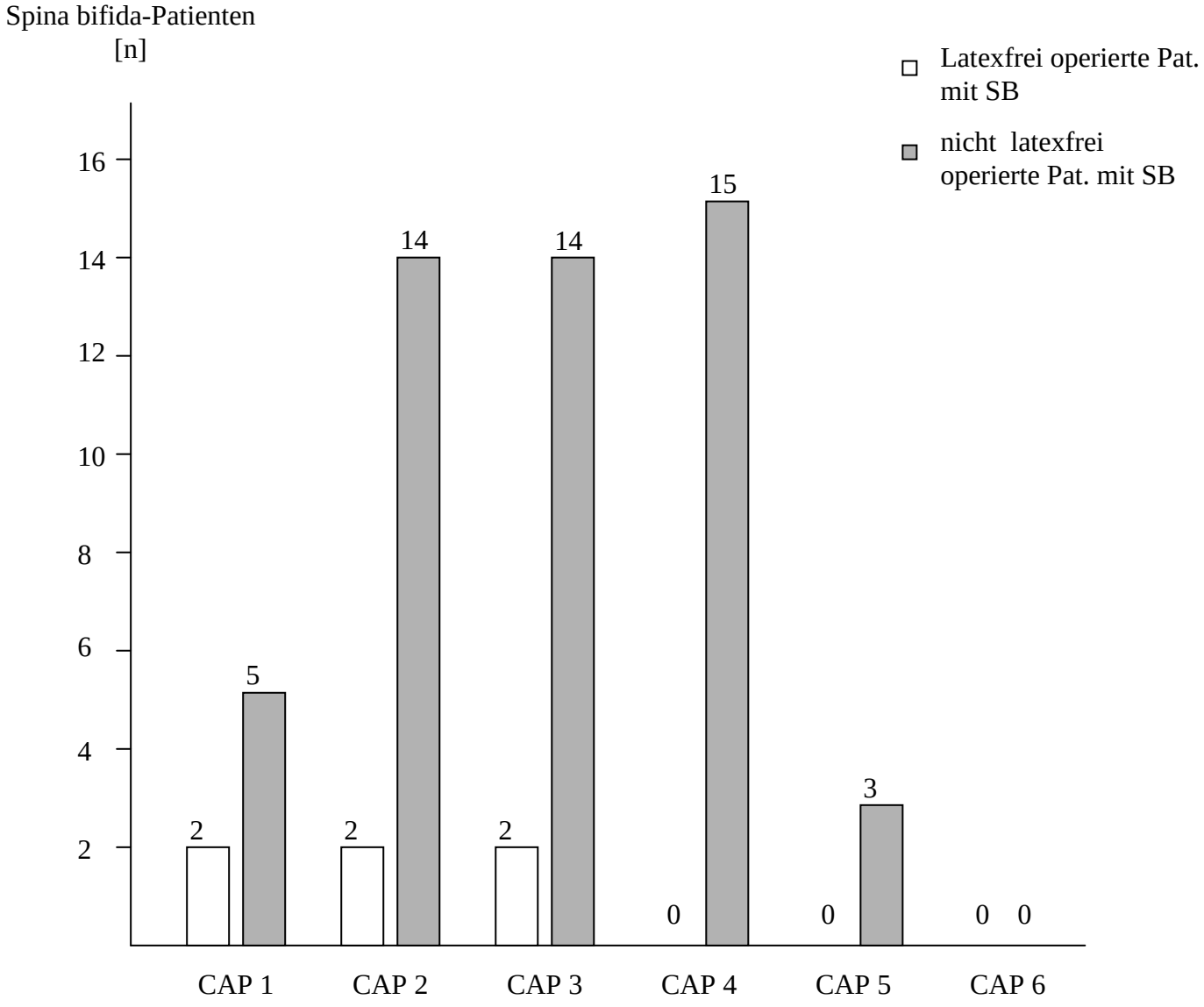


Abb. 3.2 Einteilung der Höhe der Latexsensibilisierung in CAP-Klassen bei der latexfrei operierten Studiengruppe und der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe. CAP 0 < 0,35kU/l (unauffällig, nicht dargestellt), CAP 1: 0,35-0,7 kU/l (grenzwertig erhöht), CAP 2: 0,7-3,5 (leicht erhöht), CAP 3: 3,5-17,5 kU/l (mäßig erhöht), CAP 4: 17,5-50,0 kU/l (deutlich erhöht), CAP 5: 50,0-100 kU/l (stark erhöht), CAP 6: >100 kU/l (sehr stark erhöht).

3.1.2.3 Gesamt-IgE

Ein Unterschied zeigt sich ebenfalls bei der Betrachtung des Gesamt-IgE. In der latexfrei operierten Gruppe lag der Mittelwert bei 63,46 kU/l, der Median bei 28,7 kU/l. In der nicht latexfrei operierten Gruppe lag der Mittelwert des Gesamt-IgE bei 171,8 kU/l, der Median bei 68,5 kU/l. Berechnet mit dem Mann-Whitney-Test war dieser Unterschied hochsignifikant ($p < 0,001$). Zudem war die Verteilung der Höhe des Gesamt-IgE in beiden Gruppen unterschiedlich: Das Maximum reichte in der latexfrei operierten Gruppe bis 654 kU/l; 75% der Werte lagen zwischen 9,9 kU/l und 58,3 kU/l. In der nicht latexfrei operierten Gruppe war das Maximum 1865 kU/l und 75% der Werte lagen zwischen 18,6 kU/l und 182 kU/l.

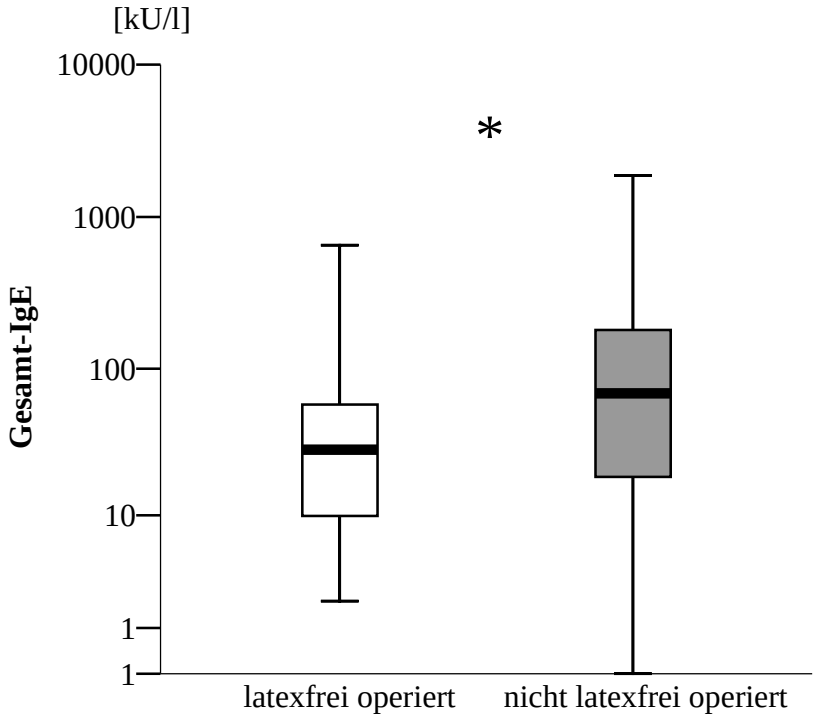


Abb. 3.3 Vergleich des Gesamt-IgEs in der latexfrei operierten Studiengruppe und der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe 1. Latexfrei operierte Patienten mit Spina bifida bildeten signifikant weniger Gesamt-IgE als nicht latexfrei operierte Patienten. * = $p < 0,001$.

3.1.2.4 Spezifisches IgE (Inhalations- und Nahrungsmittelallergene)

Sowohl die Sensibilisierung auf Inhalationsallergene als auch die Sensibilisierung auf Nahrungsmittelallergene war bei latexfrei operierten Patienten im Vergleich zu nicht latexfrei operierten Patienten reduziert.

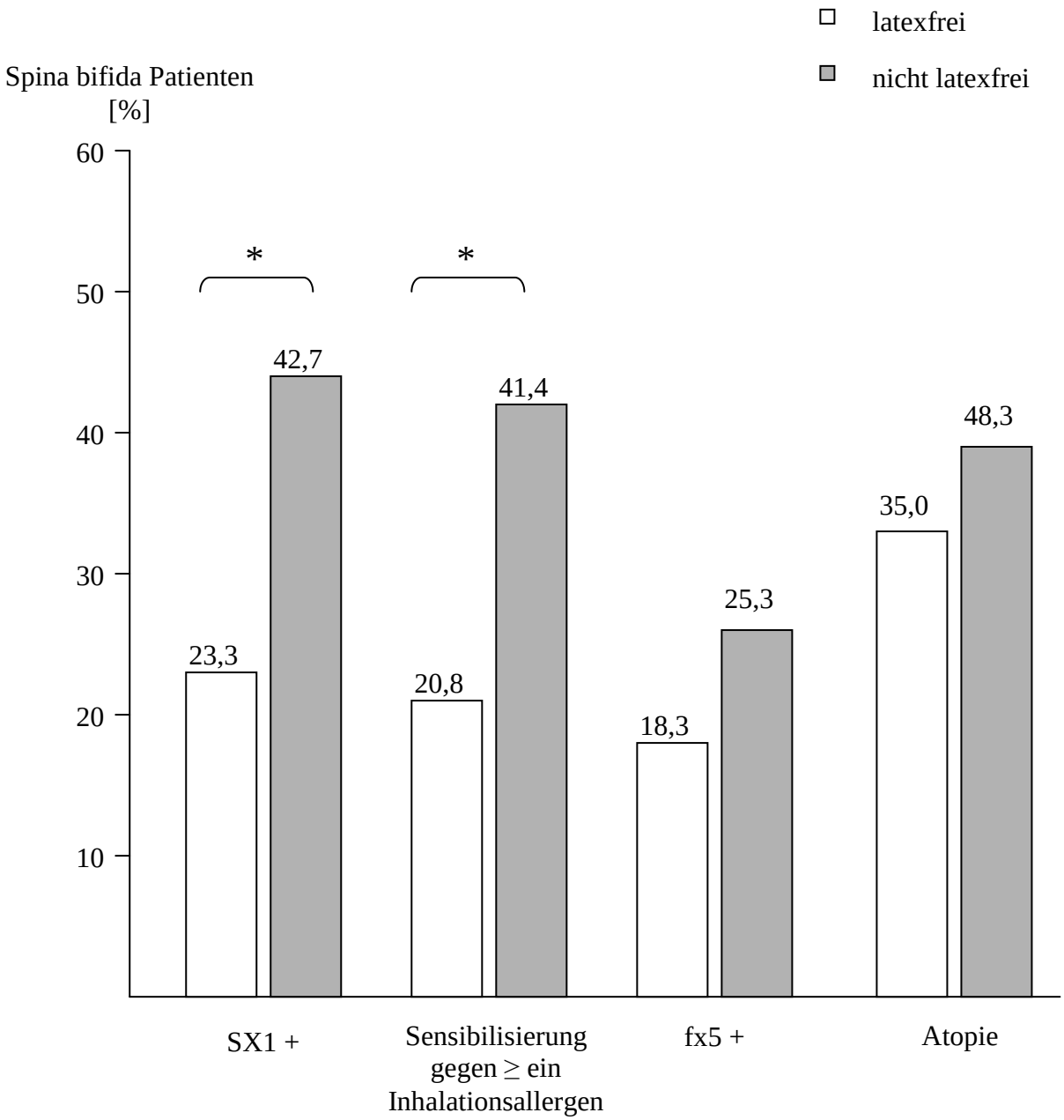


Abb.3.4 Vergleich der Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene, Nahrungsmittelallergene und Atopie der latexfrei operierten Studiengruppe und der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe 1. Der SX1 positiv wurde definiert als >0,35 kU/l. Patienten bei denen entweder der HPT auf ein Inhalationsallergen positiv war oder spezifische IgE-Antikörper gegen Birke, Lieschgras, Beifuß, Hausstaubmilbe, Hund oder Katze nachgewiesen wurden, waren auf ein Inhalationsallergen sensibilisiert. Der fx5 wurde positiv definiert als >0,35 kU/l. Die Probanden wurden als Atopiker eingestuft, wenn entweder der SX1 und/oder der fx5 positiv waren. * = p<0,05 (Chi-Quadrat-Test, unadjustierte Daten).

Screening auf Inhalationsallergene (SX1)

Betrachtete man den Screeningtest für Inhalationsallergene, so zeigte sich dort ein deutlicher Unterschied: Latexfrei operierte Patienten hatten mit 23,3% (28/120) signifikant weniger Sensibilisierungen gegenüber Inhalationsallergenen als nichtlatexfrei operierte Patienten mit Spina bifida mit 43,7% (38/87); p<0,001, Chi-Quadrat-Test.

Sensibilisierung gegen mindestens ein Inhalationsallergen

Ein Patient galt als sensibilisiert gegen mindestens ein Inhalationsallergen, wenn er entweder auf eines der im Haut-Prick-Test getesteten Allergene positiv reagierte oder spezifische Antikörper im Serum gegen eines der ausdifferenzierten Allergene bildete (Birke, Lieschgras, Milbe, Katze, Hund). Die im SX1 enthaltenen Allergene Beifuß, Cladosporium und Roggen wurden aufgrund der geringen Relevanz im Kindesalter hier nicht berücksichtigt.

Patienten der latexfrei operierten Studiengruppe hatten signifikant weniger Sensibilisierungen gegen Inhalationsallergene als die nicht latexfrei operierte Vergleichsgruppe. Nur 20,8% (25/120) der Patienten der latexfrei operierten Patienten waren gegen Lieschgras, Birke, Hausstaubmilbe, Katze oder Hund sensibilisiert. Im Vergleich dazu war die Prävalenz der Sensibilisierung gegen diese Allergene bei Patienten, die nicht latexfrei operiert wurden mit 42,4% (36/87) doppelt so hoch.

Screening auf Nahrungsmittelallergene (fx5)

Die Prävalenz der Sensibilisierung gegen die häufigsten Nahrungsmittelallergene unterschied sich geringfügig. Die aktuelle, latexfrei operierte Studiengruppe wies weniger Sensibilisierungen auf (18,3%, 22/120) als die nicht latexfrei operierte Vergleichsgruppe (25,3%, 22/87). Der Unterschied war nicht signifikant (p=0,227; Chi-Quadrat-Test).

Atopie (SX1 und/oder fx5 positiv)

Die Prävalenz der Atopie (der Screeningtest für Inhalationsallergene (SX1) oder Nahrungsmitteallergene (fx5) oder beide Werte positiv waren > 0,35 kU/l) unterschied sich in beiden Gruppen: Latexfrei operierte Kinder hatten weniger Atopie (35%, 42/120) als nicht latexfrei operierte Kinder mit Spina bifida (48,3%, 42/87), allerdings war dieser Unterschied mit p= 0,055 (Chi-Quadrat-Test) nicht signifikant.

3.1.2.5 Differenzierung der Einzelallergene

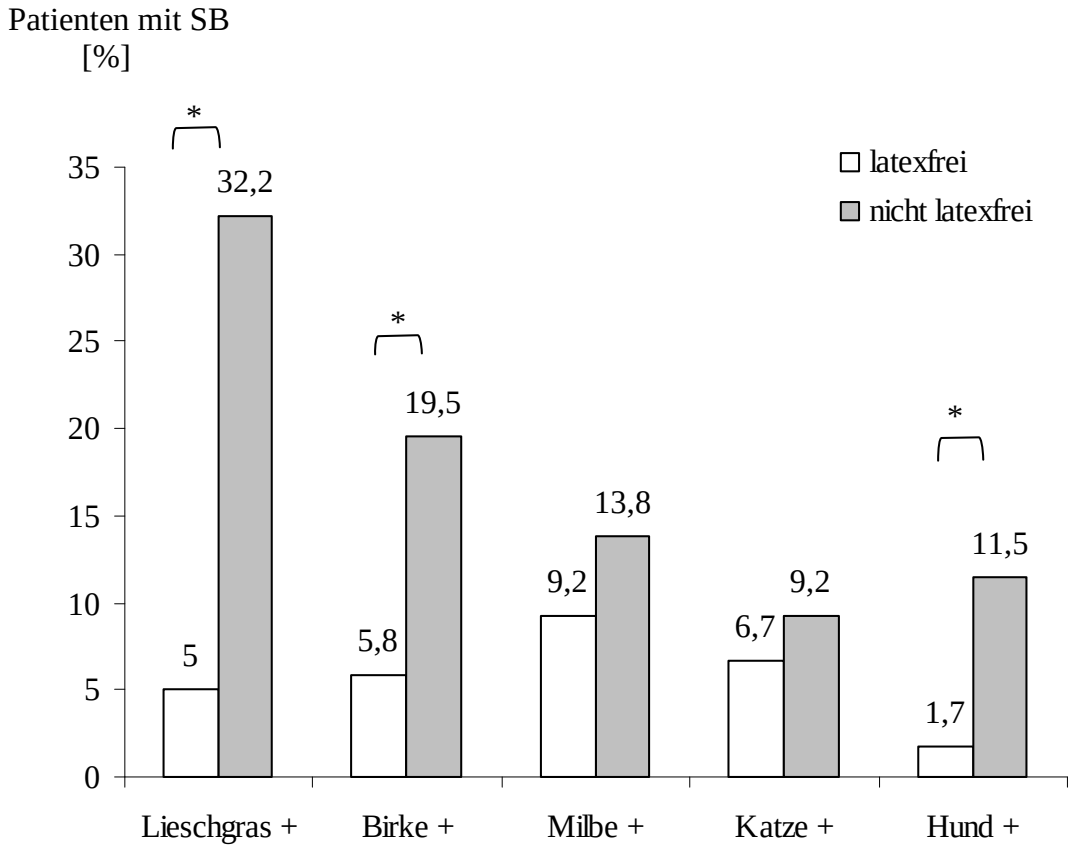


Abb. 3.5 Prävalenz des Vorkommens spezifischer Antikörper gegen Inhalationsallergene in der latexfrei operierten Studiengruppe und der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe 1. Ein Patient war sensibilisiert, falls der Haut-Prick-Test auf Lieschgras, Birke, Milbe, Katze und Hund positiv war und / oder spezifische Antikörper im Serum nachgewiesen werden konnten. * = $p<0,05$ (Chi-Quadrat-Test, unadjustierte Daten).

In der latexfrei operierten Studiengruppe wurden 117 von 120 Probanden mittels Haut-Prick-Test auf verschiedene Sensibilisierungen gegen Inhalationsallergene untersucht. Bei allen Patienten wurde der SX1 im Serum bestimmt. War der SX1 im Serum positiv und / oder konnte im Haut-Prick-Test eine Sensibilisierung gegen eines der getesteten Allergene diagnostiziert werden, so galt der Proband als sensibilisiert gegen ≥ ein Inhalationsallergen.

Von den 25 Probanden der latexfrei operierten Studiengruppe deren SX1>0,35 kU/l war, reagierten 15 auf ein Inhalationsallergen im Haut-Prick-Test, bei zehn Probanden wurde der SX1 ausdifferenziert.
In der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe wurde kein Haut-Prick-Test mit Inhalationsallergen durchgeführt. Von 38 positiven SX1 Befunden lagen 37 Ausdifferenzierungen vor.

In beiden Gruppen wurde die spezifische Sensibilisierung gegen Lieschgras, Birke, Hausstaubmilbe, Katze und Hund untersucht. Die Inhalationsallergene Beifuß, Cladosporium und Roggen, die ebenfalls im SX1 enthalten sind, wurden aufgrund der geringen Relevanz im Kindesalter nicht berücksichtigt.

Die latexfrei operierte Studiengruppe hatte mit $p<0,002$ signifikant weniger Sensibilisierungen gegen Lieschgras (5% (6/120)), Birke (5,8% (7/120)) und Hund (1,7% (2/120)) als die nicht latexfrei operierte Vergleichsgruppe 1 (Lieschgras 32,2% (28/87), Birke 19,5% (17/87), Hund 11,5% (10/87)). Die Unterschiede der Sensibilisierungen gegen Hausstaubmilbe und Katze beider Gruppen waren vergleichbar.

3.1.2.6 Allergische Erkrankungen

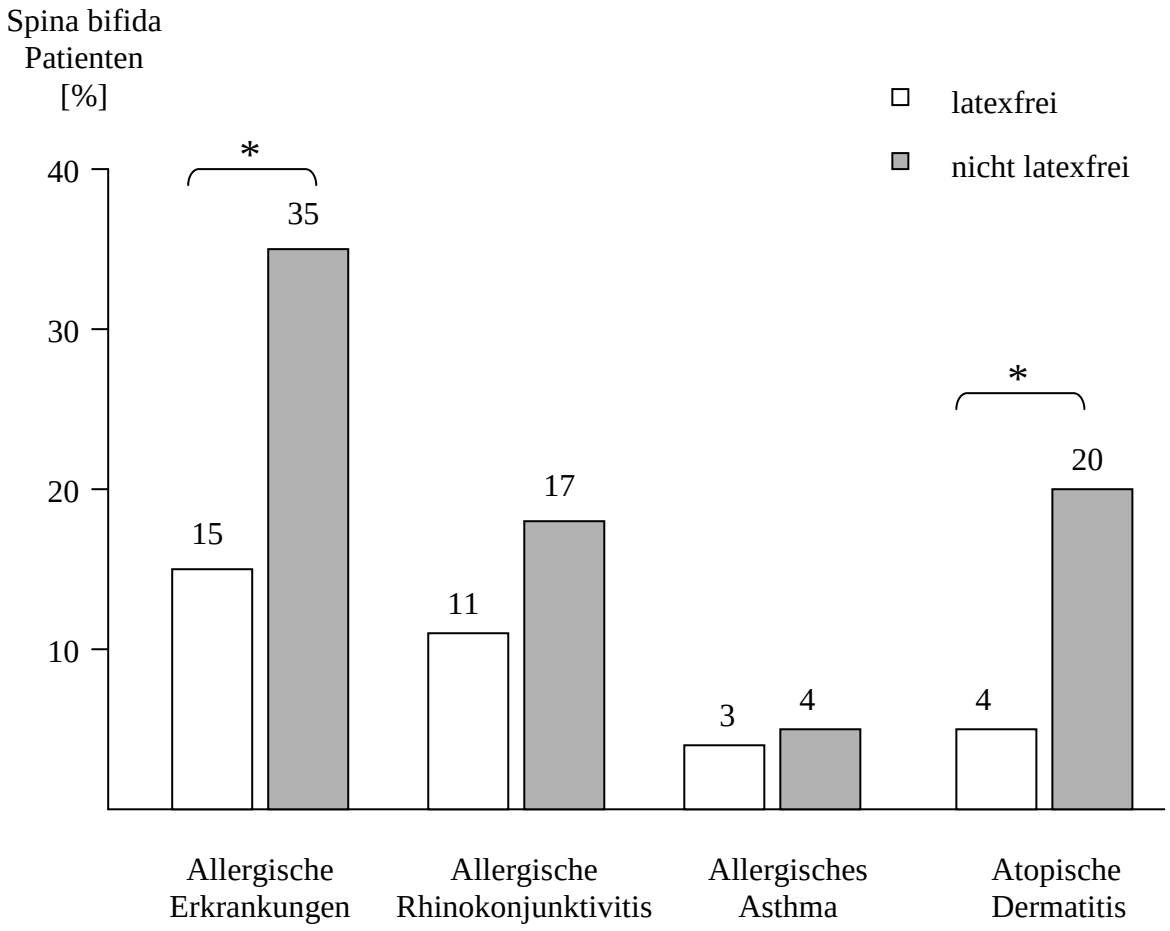


Abb. 3.6 Prävalenz der allergischen Erkrankungen bei der latexfrei operierten Studiengruppe und der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe 1. Lebenszeitprävalenz von „wheeze“ und/oder einer ärztlich diagnostizierten ARK oder AD.
* p<0,05 (Chi-Quadrat-Test, unadjustierte Daten)

Der Unterschied der Lebenszeitprävalenz allergischer Erkrankungen war signifikant unterschiedlich: latexfrei operierte Kinder litten mit 15% (18/120) weniger an Allergien als nicht latexfrei operierte Kinder mit 34,9% (30/86; p = 0,001; Chi-Quadrat-Test). Die Prävalenz von allergischer Rhinokonjunktivitis und allergischem Asthma („wheeze“) unterschied sich kaum, die Prävalenz der atopischen Dermatitis war wiederum signifikant unterschiedlich (4,2% (5/120) versus 19,8% (17/86), p<0,001, Chi-Quadrat-Test).

3.1.3 Datenanalyse mittels logistischer Regression

Mittels einer logistischen Regression wurde ein Modell erstellt, welches verschiedene Unterschiede der beiden Studiengruppen berücksichtigte. Die logistische Regression bietet sich zum Auswerten der Daten an, da der Einfluss verschiedener Variablen (unabhängige Variablen oder Prädiktoren), d.h. verschiedener Störgrößen auf eine binäre Zielvariable (abhängige Variable) untersucht werden soll. Die Ergebnisse wurden in Folge im Gegensatz zu den Rohdaten als adjustierte Daten bezeichnet.

Als mögliche Störfaktoren (Confounder) wurden in der Berechnung das Alter, das Geschlecht, die Anzahl der Shunt-Operationen, die Familienanamnese, das intermittierende Katheterisieren, und die anamnestisch erhobene Allergieneigung der Eltern mit einbezogen. Exemplarisch ist die Bedeutung der einzelnen Confounder auf die Variablen „Sensibilisierung gegen mindestens ein Inhalationsallergen“ und „Allergie“ in Tabelle 3.2. und 3.3 dargestellt und erläutert.

3.1.3.1 Sensibilisierung gegen ≥ ein Inhalationsallergen (adjustierte Daten)

Wie schon unter 3.1.2.4 aufgeführt, zeigte die nicht-adjustierte Datenanalyse, dass latexfrei operierte Kinder mit Spina bifida (Studiengruppe) eine signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit (Odds ratio) hatten, eine Sensibilisierung gegen mindestens ein Inhalationsallergen zu entwickeln als Patienten mit Spina bifida, die nicht latexfrei operiert wurden (Vergleichsgruppe 1). Nach Adjustierung auf oben aufgeführte Störfaktoren (Confounder) war dieser Unterschied nicht so ausgeprägt wie ohne Adjustierung, jedoch immer noch statistisch signifikant (adjustiert: OR 0,51; 95% KI 0,26-0,99). In der adjustierten Datenanalyse zeigte sich, dass Kinder die blasenkatheterisiert werden und männlich sind, ein signifikant höheres Risiko einer Sensibilisierung gegen mindestens ein Inhalationsallergen haben. Zudem stieg dieses Risiko mit zunehmenden Alter (adjustierte Daten: siehe Tabelle 3.2).

Tab. 3.2 Vergleich der Sensibilisierung gegen ≥ ein Inhalationsallergen in der latexfrei operierten Studiengruppe und der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe. Gegenüberstellung der adjustierten und der nicht-adjustierten Daten. Die unabhängigen Variablen, die in der Adjustierung berücksichtigt wurden, sind in der Tabelle aufgeführt. Dargestellt sind die Odds ratios (OR), das 95%-Konfidenzintervall (KI) und die p-Werte. Die signifikanten Unterschiede sind hervorgehoben.

	Sensibilisierung gegen mind. ein Inhalationsallergen			
	OR Nicht-adjustiert (95%-KI)	**p-Wert**	**OR** adjustiert (95%-KI)	**p-Wert**
Latexfrei operiert vs. Nicht latexfrei operiert	**0.37 (0.2-0.69)**	**0.002**	**0.51 (0.26-0.99)**	**0.048**
Weiblich vs. Männlich	1.61 (0.88-2.95)	0.119	**2.36 (1.18-4.73)**	**0.016**
Alter	**1.21 (1.08-1.35)**	**0.001**	**1.2 (1.05-1.36)**	**0.006**
Anzahl der Shunt-Operationen	1.04 (0.92-1.18)	0.545	0.95 (0.82-1.1)	0.501
Atopische vs. nicht-atopische Familienanamnese	0.91 (0.49-1.67)	0.754	1.18 (0.6-2.32)	0.638
Blasenkatheterisierung	**2.4 (1.24-4.63)**	**0.009**	**2.53 (1.2-5.31)**	**0.014**

3.1.3.2 Allergische Erkrankungen (adjustierte Daten)

Tab. 3.3 Vergleich der Prävalenz der Allergie in der latexfrei operierten Studiengruppe und der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe 1. Gegenüberstellung der adjustierten und der nicht-adjustierten Daten. Die unabhängigen Variablen, die in der Adjustierung berücksichtigt wurden, sind in der Tabelle aufgeführt. Dargestellt sind die Odds ratios (OR), das 95%-Konfidenzintervall (KI) und die p-Werte. Die signifikanten Unterschiede sind hervorgehoben.

	Allergische Erkrankungen			
	OR Nicht-adjustiert (95%-KI)	**p-Wert**	**OR** adjustiert (95%-KI)	**p-Wert**
Latexfrei operiert vs. Nicht-latexfrei operiert	**0.33 (0.17-0.64)**	**0.001**	**0.39 (0.19-0.79)**	**0.01**
Weiblich vs. Männlich	1.62 (0.84-3.1)	0.148	1.85 (0.9-3.79)	0.09
Alter	**1.15 (1.02-1.3)**	**0.02**	**1.15 (1.01-1.32)**	**0.04**
Anzahl der Shunt-Operationen	1.07 (0.94-1.22)	0.323	0.99 (0.86-1.15)	0.9
Atopische vs. nicht-atopische Familienanamnese	1.42 (0.74-2.72)	0.288	1.71 (0.84-3.49)	0.14
Blasenkatheterisierung	1.2 (0.62-2.32)	0.598	1.12 (0.53-2.37)	0.76

Latexfrei operierte Kinder mit Spina bifida hatten ein signifikant niedrigeres Risiko Asthma, allergische Rhinokonjunktivitis und / oder atopische Dermatitis zu entwickeln als Kinder der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe. Die Adjustierung auf mögliche Störfaktoren hatte keine bemerkenswerten Auswirkungen. Ein höheres Risiko Allergien zu entwickeln haben Kinder männlichen Geschlechts, Kinder mit positiver atopischer Familienanamnese und ältere Kinder. Dies ist jedoch nur für den Parameter „Alter“ signifikant nachweisbar. Weder die Anzahl der Shunt-Operationen noch die Tatsache, dass ein Kind blasenkatheterisiert wurde

oder nicht, hatte einen Effekt auf die Wahrscheinlichkeit eine klinisch relevante Allergie zu entwickeln.

3.1.3.3 Latexsensibilisierung, Latexallergie, SX1, fx5, Atopie (Adjustierte Daten)

In der folgenden Tabelle werden die adjustierten Daten der latexfrei operierten Studiengruppe und der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe 1 zusammengefasst. Die unter 3.1.3.1 und 3.1.3.2 bereits erläuterten Parameter „Sensibilisierung gegen mindestens ein Inhalationsallergen“ und „Allergische Erkrankungen“ sind zur Übersicht nochmals hinzugezogen worden.

Tab. 3.4 Vergleich der Sensibilisierung und Allergie in der latexfrei operierten Studiengruppe und der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe. Gegenüberstellung der adjustierten und der nicht-adjustierten Daten. KI=Konfidenzintervall, OR= Odds ratio. AD= atopische Dermatitis, ARK = allergische Rhinokonjunktivitis, AA = allergisches Asthma. Signifikante Unterschiede sind hervorgehoben.

	OR (Nicht-adjustiert)	**95% KI** (Nicht-adjustiert)	**p-Wert** (Nicht-adjustiert)		**Adjustierter OR** (adjustiert)	**95% KI** (adjustiert)	**p-Wert** (adjustiert)
Spez. Latex-IgE (Serum)	**0,04**	**0,02-0,11**	**<0,001**		**0,05**	**0,02-0,13**	**<0,001**
Latexallergie	**0,01**	**0,02-0,11**	**<0,001**		**0,02**	**0,002-0,15**	**<0,001**
SX1	**0,39**	**0,22-0,71**	**0,002**		0,59	0,30-1,31	0,111
Inhalations-allergene	**0.37**	**0.2-0.69**	**0.002**		**0.51**	**0.26-0.99**	**0.048**
fx5	0,66	0,34-1,30	0,229		0,71	0,34-1,48	0,357
Atopie (SX1+ u./o. fx5+)	0,58	0,33-1,01	0,056		0,79	0,42-1,48	0,467
Allergische Erkran-kungen (AD, ARK, AA)	**0,33**	**0,17-0,64**	**0,001**		**0,39**	**0,19-0,79**	**0,009**

Die adjustierten Daten wiesen im Vergleich zu den nicht-adjustierten Daten einige geringfügige Differenzen auf:

Die Latexsensibilisierung war auch bei Berücksichtigung der Störfaktoren bei latexfrei operierten Patienten signifikant niedriger (p<0,001). Latexfrei operierte Patienten mit Spina bifida hatten mit einer Odds ratio von 0,04 ein signifikant niedrigeres Risiko gegen Latex sensibilisiert zu sein. Folglich war auch das Risiko einer Latexallergie in der Vergleichsgruppe deutlich höher als in der Studiengruppe (OR: 0,05, p<0,001).

Das Risiko einer Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene bei nicht latexfrei operierten Patienten getestet mit dem Screeningtest SX1 war mit einer Odds ratio von 0,59 nach Adjustierung weiterhin erhöht, allerdings war der Unterschied zu latexfrei operierten Patienten nicht mehr signifikant (p=0,111). Nach Adjustierung für alle potentiellen Confounder, hatten Jungs eine 2,4-fach höhere Chance einen pos. SX1-Test zu haben als Mädchen. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (Daten nicht aufgeführt).

Patienten mit Spina bifida, die latexfrei operiert wurden hatten signifikant weniger Sensibilisierungen gegen ≥ Inhalationsallergen als nicht latexfrei operierte Patienten mit Spina bifida (siehe 3.1.3.1).

Nicht latexfrei operierte Kinder mit Spina bifida hatten kein signifikant höheres Risiko einer Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene als latexfrei operierte SB-Patienten (OR=0,71, p=0,36). Jungen hatten ein zweifach erhöhtes Risiko einer Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene. Keine der weiteren Variablen zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied.

Werden der SX1 und der fx5 als Kriterium für die Diagnose „Atopie“ (SX1+ und / oder fx5+) zusammengefasst, so hatten latexfrei operierte Patienten ein geringeres Risiko eine Atopie zu entwickeln als nicht latexfrei operierte Patienten. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (OR: 0,79, p-Wert: 0,47). Signifikant assoziiert mit der Variablen Atopie waren das männliche Geschlecht, das zunehmende Alter und die Verwendung von Blasenkathetern.

Die Variablen „Sensibilisierung gegen mindestens ein Inhalationsallergen“ und „Allergie“ wurden unter dem Punkt 3.1.3.1 und 3.1.3.2 dargestellt und erläutert.

Wie bereits im Kapitel 3.1.3.2 erläutert war die Prävalenz allergischer Erkrankungen (allergische Rhinokonjunktivitis, allergisches Asthma, atopische Dermatitis) in der latexfrei operierten Studiengruppe signifikant niedriger als in der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe 1.

3.2 Vergleichsgruppe 2: Vergleich der Studiengruppe (latexfrei operierte Patienten mit Spina bifida) mit der Vergleichsgruppe 2 (angepasste Referenzdaten aus einer Subgruppe der KiGGS-Studie)

3.2.1 Atopie und allergische Erkrankungen

Tab. 3.5 Vergleich der Variablen SX1, fx5, Atopie (SX1+ und/oder fx5+), allergische Erkrankungen und spezifische Sensibilisierungen in der Studiengruppe mit der Vergleichsgruppe 2. Signifikante Werte sind hervorgehoben.

	Spina bifida-Gruppe [%]	**KiGGS-Referenzdaten aus der Subgruppe der 12.403 ≤12-jährigen KiGGS-Teilnehmern** [%]
SX1 positiv	24,6 (16,7-32,5)	25,1 (24,0-26,2)
fx5 positiv	16,5 (9,1-23,9)	16,9 (15,9-18,1)
Atopie	37,1 (27,5-46,7)	33,1 (31,9-34,4)
Lieschgras	**5,15 (0,75-9,55)**	**16,5 (15,4-17,7)**
Birke	7,22 (2,07-12,37)	9,7 (9,0-10,4)
Hausstaubmilbe	11,34 (5,03-17,65)	13,8 (5-17)
Katze	6,19 (1,39-10,98)	5,4 (4,9-6,0)
Hund	**1,03 (-0,98-3,04)**	**6 (5,5-6,6)**
Allerg. Erkrankungen (Lebenszeitprävalenz) (Asthma, AR, und/oder AD)	15,38 (8,85-21,92)	18,7 (17,8-19,7)

Asthma	**2,56** (-0,3-5,43)	**3,0** (2,6-3,4)
Heuschnupfen	**11,11** (5,42-16,81)	**5,8 (5,3-6,3)**
Atopische Dermatitis	**4,27** (0,61-7,94)	**13,3 (12,5-14,3)**

Die Daten der latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida wurden mit angepassten Referenzdaten der KiGGS-Studie verglichen (siehe Methodik). Bei der Anpassung wurden das Alter, das Geschlecht und die atopische Familienanamnese berücksichtigt. Die serologischen Untersuchungen wurden in beiden Studien mit den gleichen standardisierten Methoden durchgeführt. Der Fragebögen beider Untersuchungen war vergleichbar.

Screening auf Inhalations- und Nahrungsmittelallergene (SX1 und fx5)

Verglich man die Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene, des SX1, in der latexfrei operierten Spina bifida Gruppe mit den Referenzdaten der KiGGS-Studie, so zeigte sich, dass die Prävalenzen mit 24,6% (KI 16,7-32,5) versus 25,1% (KI 24,0-26,2) fast identisch waren. Ebenso verhielt es sich mit dem fx5: latexfrei operierte Patienten mit Spina bifida hatten das gleiche Risiko eine Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene zu entwickeln, wie die Probanden der angepassten Bevölkerungsstichprobe (16,5% (KI 9,1-23,9) versus 16,9% (KI 15,9-18,1)). Auch die Prävalenz der Atopie (SX1 und/oder fx5 positiv) stimmte in beiden Studiengruppen nahezu überein (37,1% (KI 27,5-46,7) versus 33,1 % (KI 31,9-34,4).

Spezifische Sensibilisierungen gegen Inhalationsallergene

Die untersuchte latexfrei operierte Spina bifida Studiengruppe hatte eine geringe Prävalenz der Bildung spezifischer Antikörper gegen Lieschgras als auch gegen Hund (5,15 (KI 0,75-9,55) versus 16,5 (KI 15,4-17,7)). Die Prävalenz der Sensibilisierung gegen Birke, Hausstaubmilbe und Katze unterschied sich nicht.

allergische Erkrankungen

Die Lebenszeitprävalenz der Allergien Asthma, Rhinokonjunktivitis und atopische Dermatitis der Spina bifida Patienten (Studiengruppe) entsprach in etwa der Lebenszeitprävalenz in der

angepassten Bevölkerungsstichprobe der KiGGS-Studie (Vergleichsgruppe 2). Betrachtete man jede dieser drei atopischen Erkrankungen gesondert, so konnte man beobachten, dass Asthma in beiden Gruppen gleich häufig auftritt (2,5 (KI 0-5) versus 2,5 (KI 0-5)), allergische Rhinokonjunktivitis häufiger bei Patienten der Spina bifida-Gruppe zu finden war (2,5 (KI 0-5) versus 4,2 (KI 1-8)) und atopische Dermatitis häufiger in der Vergleichsgruppe der KiGGS-Studie (4,2 (KI 1-8) versus 13,3 (KI 12,5-14,3)). Zu beachten ist allerdings die geringe Anzahl an Probanden in den Subgruppen und die daraus resultierenden großen Konfidenzintervalle.

3.3 Umgebungsprävention - Latexprävention im täglichen Leben

3.3.1 Information über das erhöhte Risiko einer Latexallergie und Atopie

3.3.1.1 Prävalenz der Aufklärung und Aufklärungszeitpunkt in der latexfrei operierten Studiengruppe

Seitdem bekannt war, dass Patienten mit Spina bifida ein erhöhtes Risiko für Latexallergien sowie eine erhöhte Atopieneigung haben, wurden die Eltern über dieses Risiko aufgeklärt. Ihnen wurden verschiedenste Präventionsmaßnahmen empfohlen [103].

Etwa drei Viertel der Familien, die an dieser Studie teilnahmen, wussten um dieses erhöhte Risiko. Ein Viertel aller Familien war zudem über die erhöhte Prävalenz von Atopien und Allergien bei ihren Kindern informiert.

Der überwiegende Teil der Informationsgespräche wurde kurz nach der Geburt oder innerhalb des ersten Lebensjahres vom betreuenden Spina bifida- Arzt oder vom Neurochirurgen geführt. Die Daten sind in Tabelle 3.6. aufgeführt.

Tab. 3.6 Anteil der Familien, die über das erhöhte Risiko einer Latexallergie und einer erhöhten Atopieneigung in den ersten Lebensjahren aufgeklärt worden sind.

	Anzahl [n], [%]
Aufklärung über erhöhtes Risiko der **Latexallergie** (erste Lebensjahre)	92/120 (77,7%)
Aufklärung über erhöhtes Risiko der **Allergieneigung** (erste Lebensjahre)	26/120 (21,7%)

3.3.1.2 Aufklärung innerhalb der verschiedenen Zentren

Betrachtete man, wie viele Kinder innerhalb der verschiedenen Untersuchungszentren über das erhöhte Risiko einer Latexallergie aufgeklärt waren, so sind dort keine signifikanten Differenzen zu verzeichnen (s. Abb. 3.7).

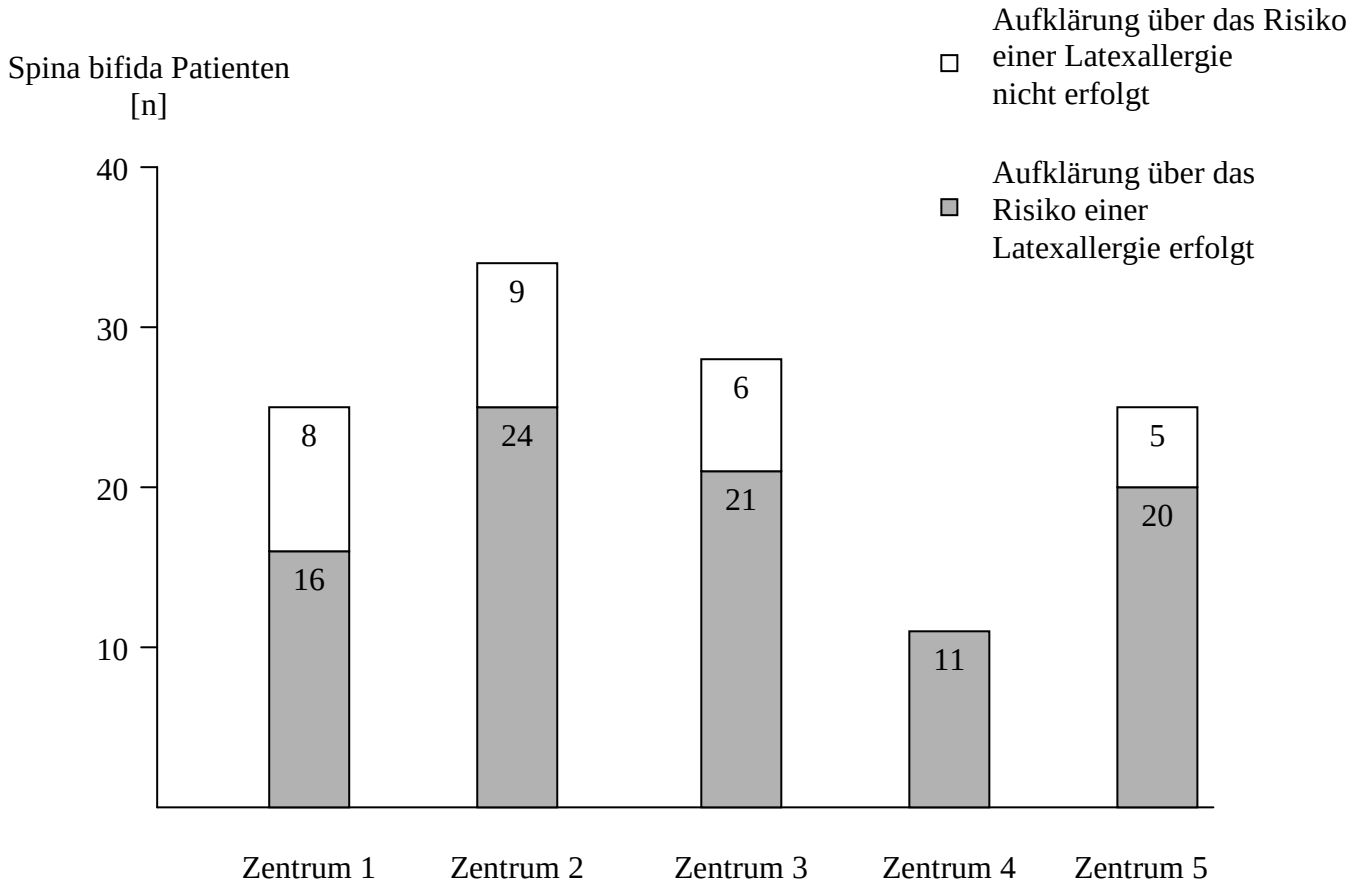


Abb. 3.7 Aufklärung über das Risiko einer Latexallergie in der latexfrei operierten Studiengruppe innerhalb der einzelnen Zentren. Aufgeführt sind die fünf Untersuchungszentren, die Anzahl der dort untersuchten Patienten, sowie die Anzahl der Patienten, bei denen eine Aufklärung über das erhöhte Risiko einer Latexallergie erfolgt oder nicht erfolgt war.

In Abbildung 3.7 sind die fünf Untersuchungszentren aufgeführt (aus Datenschutzgründen anonym). Bis auf Zentrum 4, in dem alle Patienten über das erhöhte Risiko einer Latexallergie informiert waren, lag die Aufklärungsrate zwischen 2/3 und 4/5. Sie war unabhängig davon,

ob die Kinder in einem Zentrum oder einer Klinik behandelt werden, sowie unabhängig vom betreuenden Arzt.

3.3.1.3 Prävalenz der Aufklärung über das Risiko einer Latexallergie in fremdsprachigen Familien

Neben einer separaten Betrachtung der verschiedenen Untersuchungszentren, wurde auch untersucht, inwieweit sich die Aufklärungsrate in deutschsprachigen und fremdsprachigen Familien unterschied (siehe Tab. 3.7)

Tab. 3.7 Vergleich der Aufklärung über das Risiko einer Latexallergie in deutschsprachigen und fremdsprachigen Familien.

	Aufklärung über erhöhtes Risiko der Latexallergie	**Keine Aufklärung** über erhöhtes Risiko der Latexallergie
Deutschsprechende Familien	85/98 (87%)	13/98 (13%)
Fremdsprachige Familien	7/22 (32%)	15/22 (68%)

Ein besonderer Risikofaktor dafür, dass Familien weder über das erhöhte Risiko einer Latexsensibilisierung noch über die erhöhte Atopieprävalenz informiert waren, bestand, wenn innerhalb der Familie Deutsch eine Fremdsprache war, bzw. das Eltern-Arztgespräch für die Eltern in einer Fremdsprache erfolgte. Fremdsprachige Familien waren nur zu knapp einem Drittel über das erhöhte Risiko informiert, in deutschsprachigen waren fast 90% der Familien aufgeklärt. Berechnet mit dem Chi-Quadrat-Test war der Zusammenhang hochsignifikant ($p<0.001$, OR 30,29).

3.3.2 Durchführung der Präventionsmaßnahmen

Neben der Aufklärung über die Latexallergie wurden die Eltern befragt, welche Präventionsmaßnahmen bei ihren Kindern durchgeführt wurden. Von allen 120 latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida konnten die Antworten im Fragebogen ausgewertet werden (dargestellt in Abb. 3.8).

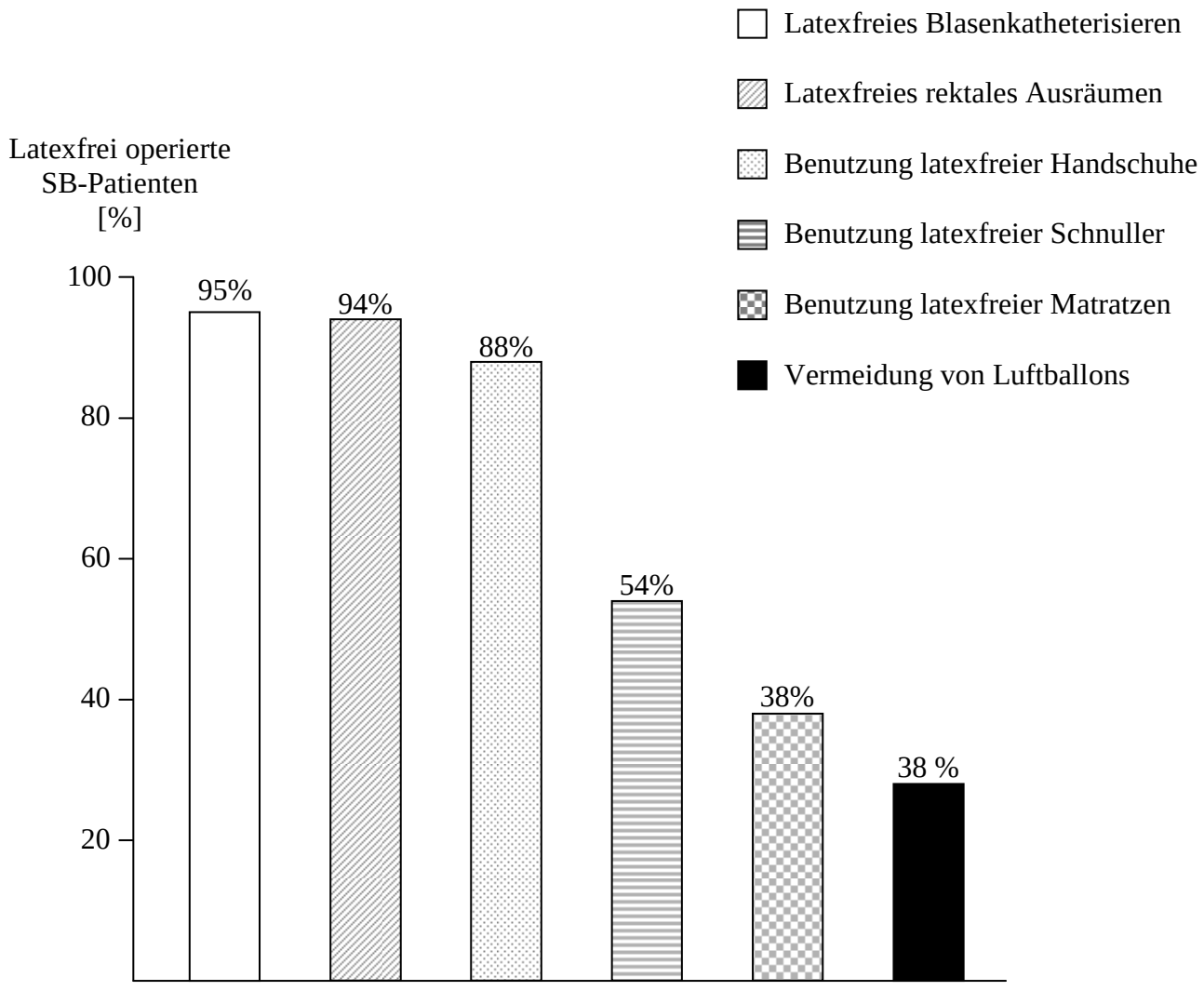


Abb. 3.8 Häufigkeit der Durchführung von Präventionsmaßnahmen in der Studiengruppe der 120 latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida.

Fast die Hälfte aller Kinder mit Spina bifida wurde aufgrund einer Dranginkontinenz 3-5x täglich intermittierend katheterisiert. In der Regel wurde von den Eltern unsteril, ohne Handschuhe gearbeitet. Keimarme Handschuhe wurden lediglich vom Pflegepersonal im Kindergarten oder der Schule verwendet. Hier konnte es auch zum Gebrauch von Latexhandschuhen kommen. Die Kathetersets waren latexfrei. Katheterisieren war aus diesem Grund fast immer latexfrei.

Patienten mit Mastdarmschwäche wurden etwa einmal pro Tag rektal ausgeräumt. Dabei wurden bei 94% keine (bei kleineren Kindern) oder latexfreie Handschuhe verwendet, in 6% der Fälle kommt es zur Verwendung von latexhaltigen Handschuhen.

Keimarme Handschuhe wurden im täglichen Umgang mit Patienten mit Spina bifida in der Regel lediglich zum Katheterisieren und Ausräumen verwendet. 88% der Eltern verwendeten latexfreie Handschuhe, 95% wenn sie Katheterisieren / Ausräumen mussten. Mehr als die Hälfte aller Eltern haben innerhalb der ersten Lebensjahre Silikonschnuller und Silikonflaschenaufsätze verwendet. 34% aller Eltern achteten darauf, dass ihre Kinder eine latexfreie Matratze haben.

Bei knapp einem Drittel der Patienten wurde der Kontakt mit Luftballons vermieden.

3.3.3 Auswirkungen der Präventionsmaßnahmen auf die Prävalenz der Latexsensibilisierung

3.3.3.1 Aufklärung und Latexsensibilisierung

Ein Risikofaktor für die erhöhte Prävalenz der Latexsensibilisierung und damit Latexallergie könnte fehlende Information über dieses Risiko sein. Von den 120 untersuchten Patienten der latexfrei operierten Studiengruppe war ein Drittel nicht aufgeklärt. Der Zusammenhang mit einer Sensibilisierung gegen Latex ist in Abbildung 3.9 demonstriert.

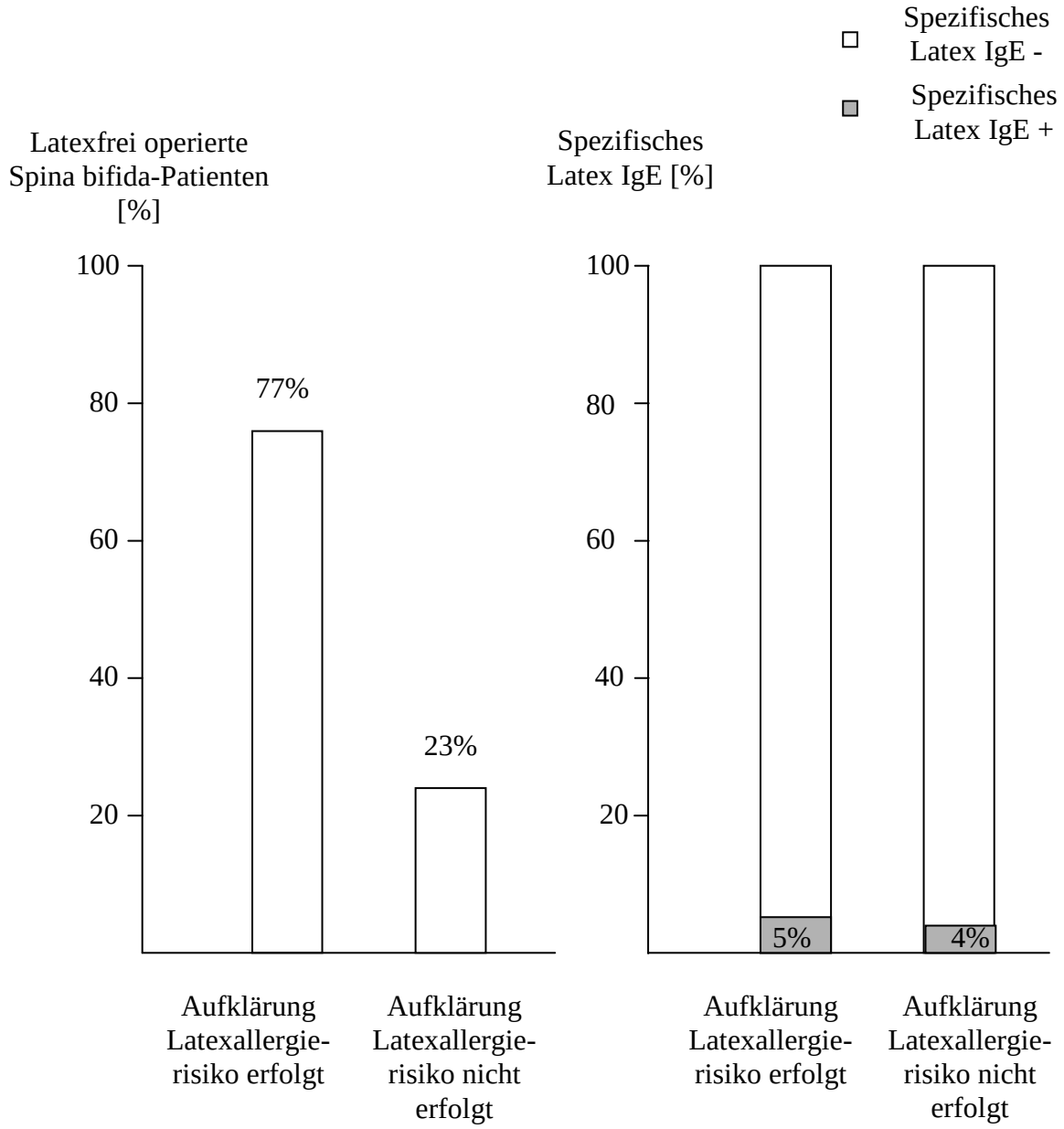


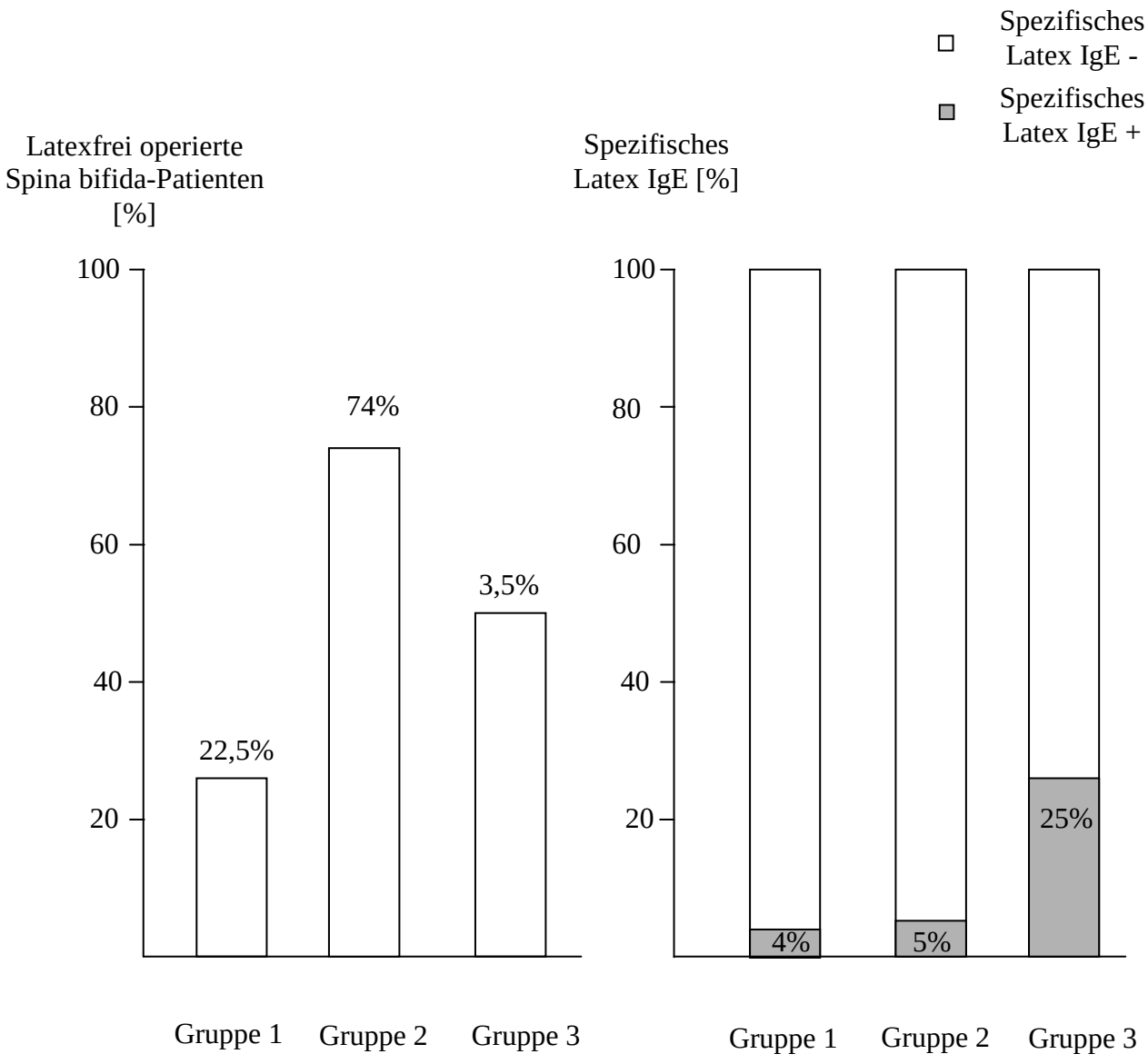
Abb. 3.9 Korrelation der Aufklärung über die erhöhte Prävalenz von Latexallergien und der Prävalenz der Latexsensibilisierung in der Gruppe der 120 latexfrei operierten Patienten mit SB.

Von 92 Patienten der Spina bifida-Studiengruppe, die über das erhöhte Risiko einer Latexallergie aufgeklärt waren, waren fünf Kinder sensibilisiert (5,43%). Es gab 28 Familien, bei denen keine Aufklärung stattgefunden hatte, von denen ein Kind sensibilisiert war (3,6%). Ein Zusammenhang zwischen erfolgter Aufklärung und Sensibilisierung gegen Latex konnte nicht gezeigt werden.

3.3.3.2 Präventionsmaßnahmen und Latexsensibilisierung

Inwieweit Präventionsmaßnahmen, die im Alltag durchgeführt werden einen Einfluss auf die Prävalenz der Latexsensibilisierung bei latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida haben, kann dargestellt werden, indem man die Durchführung der Präventionsmaßnahmen mit der Latexsensibilisierung korreliert (s. Abb. 3.10).

Bildete man bezüglich der Präventionsmaßnahmen drei Gruppen – Präventionsmaßnahmen vollständig durchgeführt (latexfrei), empfohlene Präventionsmaßnahmen durchgeführt, Präventionsmaßnahmen nicht durchgeführt– so zeigten sich in allen drei Gruppen Latexsensibilisierungen. In der Gruppe der Patienten, bei denen keine Präventionsmaßnahmen durchgeführt wurden, ist die Prävalenz der Latexsensibilisierung mit einem Viertel am höchsten. Es konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Latexsensibilisierung und der Durchführung der Präventionsmaßnahmen im alltäglichen Leben gezeigt werden. Zu beachten war aber wieder die geringe Fallzahl an latexsensibilisierten Patienten (n=6). Auch eine Differenzierung in „Schleimhautkontakt vermieden“ versus „Schleimhautkontakt nicht aktiv vermieden“ zeigte keine Zusammenhänge, die auf eine besondere Bedeutung als Risikofaktor für Latexsensibilisierungen schließen ließen (Daten nicht aufgeführt).



Gruppe 1: alle Präventionsmaßnahmen durchgeführt
Gruppe 2: alle empfohlenen Präventionsmaßnahmen durchgeführt
Gruppe 3: keine Präventionsmaßnahmen durchgeführt

Abb. 3.10 Korrelation zwischen Durchführung von Präventionsmaßnahmen und der Häufigkeit der Latexsensibilisierung bei latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida. Empfohlene Präventionsmaßnahmen: Benutzung von latexfreien Blasenkathetern, latexfreien Handschuhen und latexfreien Schnullern und Empfehlung zum latexfreien rektalen Ausräumen.

Diskussion

4.1 Methoden

4.1.1 Vergleich der Studiengruppe (latexfrei operierte Patienten) mit der Vergleichsgruppe 1 (nicht latexfrei operierte Patienten mit Spina bifida)

In der vorliegenden klinischen Studie wurden 120 latexfrei operierte mit 87 nicht latexfrei operierten Kindern mit Spina bifida verglichen. Es wurde ein Studiendesign entwickelt, welches die aussagekräftigsten Daten innerhalb dieser kleinen und speziellen Population berücksichtigte und sich an den „Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von guter Epidemiologischer Praxis“ orientierte [111]. Als unabhängige Variable beider Studiengruppen wurde die Art der Behandlung festgelegt, dass heißt, ob die erste Operation unter latexfreien Bedingungen stattgefunden hat oder nicht. Diese Einteilung hatte Auswirkungen auf die Charakteristika der Studien- und der Vergleichsgruppe. Beispielsweise ist anzunehmen, dass in der latexfrei operierten Studiengruppe auch im Alltag mehr Latexprävention durchgeführt wurde. Dieser Effekt war gewünscht und wurde bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt.

Da aufgrund der bereits vorliegenden Studien anzunehmen war, dass eine nicht latexfreie Operation von Kindern mit Spina bifida von gesundheitlichem Nachteil ist, konnte keine randomisierte oder gar doppelt verblindete Studie geplant werden. Aus diesem Grund wurden die Daten der latexfrei operierten Studiengruppe in den Jahren 2005-2006 erhoben, die Daten der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe stammen aus dem Jahr 1997. Dieser Unterschied bezüglich des Zeitpunktes der Datenerhebung war bei der Beurteilung der Ergebnisse zu berücksichtigen. Aufgrund des steigenden Vorkommens atopischer Erkrankungen in der Bevölkerung betraf dieser Unterscheid insbesondere die hier präsentierten Ergebnisse zur Atopie- und Allergieprävalenz [1, 2].

Bei der historischen, nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe handelte es sich um eine monozentrische Studie, im Gegensatz dazu waren die Daten der aktuellen latexfrei operierten Studiengruppe multizentrisch erhoben. Innerhalb von Deutschland bestand zwischen

verschiedenen Regionen kein relevanter Unterschied in der Prävalenz von Sensibilisierungen und Allergien, selbst zwischen den alten und neuen Bundesländern war keine größere Variabilität mehr zu verzeichnen [3]. Die Auswirkungen des Unterschiedes monozentrisch versus multizentrisch sind bei der Beurteilung der Ergebnisse daher zu beachten, aber als weniger schwerwiegend einzuschätzen. Es schien jedoch von Bedeutung zu sein, ob die Studienteilnehmer in städtischen oder ländlichen Regionen leben [112, 113]. Da in allen teilnehmenden Spina bifida-Zentren sowohl Patienten der entsprechenden Stadt als auch der umliegenden Regionen betreut wurden, ist anzunehmen, dass in der Studiengruppe und der Vergleichsgruppe ein ausgeglichenes Verhältnis vorlag. Dies konnte jedoch aufgrund fehlender Datenlage nicht dargestellt werden. Zu weiteren möglichen Störfaktoren die Population betreffend (Alter, Geschlecht, Familienanamnese, Anzahl der Operationen usw.) lagen ausreichend Informationen vor, so dass sie statistisch berücksichtigt werden konnten (siehe Methodik).

Bei der Auswahl der Probanden wurde als Einschlusskriterium für die latexfrei operierte Gruppe der frühestmögliche Zeitpunkt einer latexfreien Operation im entsprechenden Krankenhaus festgelegt. Dies geschah je nach Krankenhaus im Jahr 1994/1995, die obere Altersgrenze lag in der vorliegenden Studie untersuchten Probanden dementsprechend bei 12 beziehungsweise 13 Jahren. Da in der historischen Kontrollgruppe die obere Altersgrenze 27 betrug, war eine Angleichung des Datensatzes notwendig. Der vorliegende Datensatz wurde dabei nicht verändert. Es wurden lediglich alle Patienten ausgeschlossen, die älter als die Altershöchstgrenze waren.

Mit den hier verwendeten Messparametern und Messinstrumenten wurde der Goldstandard zur Diagnostik einer Latexsensibilisierung, Latexallergie, Atopie und Allergie verwendet [109, 114]. Zwischen der Studiengruppe und der Vergleichsgruppe 1 bestanden bezüglich des Fragebogens, der Messparameter (Gesamt-IgE, spezifisches IgE, Haut-Prick-Test) als auch des Latexprovokationstestes methodisch keine Unterschiede. Wünschenswert wäre es gewesen, beispielsweise zur Objektivierung des Asthmas eine Lungenfunktion oder zur Bestimmung des Schweregrades der atopischer Dermatitis den SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) durchgeführt zu haben [115, 116]. Neben finanziellen und organisatorischen Gründen sprach jedoch dagegen, dass zum einen in keiner der beiden Vergleichsgruppen

diese weitergehenden Untersuchungen durchgeführt worden waren, zum anderen dies jeweils nur eine Punkt-, nicht jedoch die Lebenszeitprävalenz der Erkrankung erfasst hätte.

Zur Erfassung und Dokumentation aller in der Studie enthaltenen Daten wurde zeitnah zur Datenerhebung eine elektronische Dokumentation in SPSS durchgeführt. Es erfolgte eine doppelte Einlesung aller numerisch erhobenen Variablen. Alle Daten wurden aus Datenschutzgründen anonymisiert gespeichert. Die Datenhaltung- und Dokumentation entspricht so den derzeitigen Empfehlungen, eine Plausibilitätskontrolle konnte jederzeit erfolgen [111].

Die Grundlage der statistischen Analyse einer repräsentativen Stichprobe ist ein ausreichender Stichprobenumfang. Während der Erstellung des Studiendesigns wurde der Stichprobenumfang mittels einer zweiseitigen Power-Analyse berechnet. Angenommen wurde eine Power von 0,8, dass heißt die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 2. Art beträgt 0,2. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0{,}05$ festgelegt. Mit dem ermittelten Stichprobenumfang konnten systematische Fehler vermieden werden und die Ergebnisse statistisch belegt werden. Die Ergebnisse beinhalten somit ein allgemein akzeptiertes Risiko einer falschen Annahme der Hypothesen. Im Anschluss an die Datenerhebung wurde eine Datenanalyse durchgeführt. Der Vergleich binomischer Daten erfolgte mit dem Qui-Quadrat-Test, der Vergleich stetiger Daten mit dem T-Test für unabhängige Stichproben bzw. dem Mann-Whitney-Test. Unterschiede der deskriptiven Parameter beider Gruppen wurden nach der Datenerfassung mittels eine logistischen Regression berechnet (siehe Methodik).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in Bezug auf den Zeitpunkt und Ort der Datenerhebung, die Epidemiologie der Patientengruppen, die Gleichwertigkeit der verwendeten Methodik als auch die verwendete Statistik die Grundlagen für einen aussagekräftigen Vergleich gegeben waren. Bestehende Unterschiede konnten statistisch berücksichtigt werden oder bei der Interpretation der Ergebnisse angemerkt werden.

4.1.2 Vergleich der Studiengruppe (latexfrei operierte Patienten mit SB) mit der Vergleichsgruppe 2 (angepasste Referenzdaten aus einer Subpopulation der KiGGS-Studie)

Die Gruppe der 120 latexfrei operierten Spina bifida Patienten wurde mit angepassten Referenzdaten aus einer Subpopulation der KiGGS-Studie verglichen. Die KiGGS-Studie war eine bundesweite, für die Wohnbevölkerung repräsentative Studie 0-17jähriger, mit der Aussagen über den Gesundheitszustand, das Gesundheitsverhalten und die medizinische Versorgung gemacht werden können [110]. Die Daten der KiGGS-Studie wurden der Gruppe der Spina bifida-Patienten angepasst und gewichtet (siehe Methodik). Mit diesem Verfahren war es möglich gewesen, die Daten der Spina bifida Patienten mit angepassten Daten einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe zu vergleichen. Die Datenerhebung der Studiengruppe der Spina bifida-Patienten entspricht nicht dem Stichprobendesign der KiGGS-Studie. Bedingt durch ihre große Fallzahl kann sie jedoch als repräsentativ für Patienten mit Spina bifida in Deutschland angenommen werden. Es gibt keine Studie, die die Prävalenz von Neuralrohrdefekten in Deutschland oder Europa beschreibt. Orientierend an der derzeitigen Inzidenz der Erkrankung von 0,5 bis 1,5 /1000 Geburten, war die Stichprobe sehr groß [117-119]. Zudem gehört der vorliegende Datensatz mit 120 Patienten zu den umfassendsten bei Kindern mit Spina bifida in Deutschland und zur ersten Studie, die Daten des gesamten Bundesgebiets präsentiert. Die Daten wurden systematisch in Berlin, Hamburg, Köln, Hannover und Mainz erhoben. Durch die Auswahl der Städte wurden annähernd alle Regionen stichprobenartig erfasst. Aufgrund der Zentralisierung der Behandlung in Spina bifida-Zentren bzw. Sprechstunden wurden sowohl Patienten aus ländlichen als auch aus städtischen Gebiete erfasst. Die Teilnehmerquote war mit mehr als 80% sehr hoch (Daten nicht aufgeführt).

Die in der Methodik verwendeten Verfahren entsprechen ebenfalls dem Goldstandard und Leitlinien zur Diagnostik [109, 115, 116]. Bezüglich der Anamnese bestand jedoch ein methodischer Unterschied: In der Gruppe der latexfrei operierten Studiengruppe erfolgte die Anamnese in einem persönlichen Gespräch mittels eines Fragebogens, in der KiGGS-Studie wurde sie mit Hilfe eines computergestützten ärztlichen Interviews erhoben. In wieweit dieser systematische Unterschied eine Verzerrung der Ergebnisse verursacht hat kann nicht eruiert werden.

Die Bestimmung der spezifischen Antikörper im Serum waren nicht ganz identisch: in der KiGGS-Studie wurde der „fx5“ als Merkmalskombination der im fx5 getesteten Einzelallergene erfasst. Vom SX1 lagen in der Vergleichsgruppe 1 hingegen nur der Screeningwert vor, so dass hier auf eine Auswertung des Parameters „Sensibilisierung ≥1 Inhalationsallergen“ verzichtet werden musste.

Somit lieferten sowohl die Studiengruppe der Spina bifida Patienten als auch die Vergleichsgruppe der KiGGS-Studie repräsentative Daten, welche aufgrund des Studiendesigns und der vorgenommenen Gewichtung genaustmöglich miteinander verglichen werden konnten.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Latexsensibilisierung

In der vorliegenden Studie wurde die Prävalenz der Latexsensibilisierung mittels Haut-Prick-Test und Messung des spezifischen IgEs im Serum bestimmt. Beide Verfahren gehören zur Standarddiagnostik bei Verdacht auf Latexallergie [109]. Ungeachtet dessen variieren Sensitivität und Spezifität der Verfahren erheblich. Mit denen in der vorliegenden Studie verwendeten Allergenen im Haut-Prick-Test (kommerzielle Extrakte der Firma ALK und Stallergene) liegen sowohl ein ammoniakhaltiger als auch nicht-ammoniakhaltiger Extrakt vor. Durch die Wahl der Extrakte konnte eine höchstmögliche Sensitivität gewährleistet werden [75, 79].

Die Prävalenz der Latexsensibilisierung war mit 5 % bei latexfrei operierten Patienten versus 55% bei nicht-latexfrei operierten Patienten signifikant niedriger. Im Haut-Prick-Test reagierten dabei 0,85% (1/117) der Patienten in der latexfrei operierten Gruppe und 50% (42/84) der nicht latexfrei operierten Gruppe. Bei der Bestimmung der spezifischen Antikörper im Serum lag die Prävalenz etwas höher: 5% (6/120) der latexfrei operierten Patienten und 55% (48/87) der nicht-latexfrei operierten Patienten waren sensibilisiert. Die von uns erhobenen Daten zeigen damit eindeutig, dass eine Latexvermeidung bei Kindern mit Spina bifida einen signifikanten Rückgang der Latexsensibilisierung bewirkt. Diese Daten entsprechen den Studien mit kleineren Fallzahlen, in denen eine Reduktion der Latexsensibilisierung bei latexfrei operierten Patienten mit SB bereits beschrieben wurde. Cremer et al. verglich 2002 27 SB-Patienten, die im Rahmen eines Prophylaxe-Programmes

latexfrei operiert wurden mit 38 Patienten, die nicht latexfrei operiert wurden: latexfrei operierte Patienten hatten mit 7% (2/27) weniger Latexsensibilisierungen als nicht latexfrei operierte Patienten mit 42% (16/38). Gemessen wurde das latexspezifische IgE im Serum [105]. Gleiches zeigte eine Arbeitsgruppe aus Valencia, Spanien: die Latexsensibilisierung gemessen mittels Haut-Prick-Test und spezifischem Serum-IgE sank von 4/15 (26.7%) bei Kindern mit SB, bei denen Latex nicht vermieden wurde auf 1/22 (4.5%) bei Kindern, bei denen eine Latexprävention durchgeführt wurde [107]. Auch unsere Arbeitsgruppe zeigte bereits 2006 bei einer Untersuchung von 15 latexfrei operierten Patienten mittels Messung des spezifischen Latex-IgEs, dass latexfrei operierte Patienten weniger Latexsensibilisierungen aufweisen: nur 6,7% der latexfrei operierten Patienten waren gegen Latex sensibilisiert im Vergleich zu 28,9% der nicht latexfrei operierten Patienten [120].

Es existieren nur einige wenige ältere Studien zur Prävalenz der Latexsensibilisierung in der normalen pädiatrischen Population. Die Prävalenz der Latexsensibilisierung ist je nach untersuchtem Patientenkollektiv unterschiedlich. So untersuchte Liebke et al. Latexsensibilisierung und -allergie bei atopischen und nicht atopischen Kindern. Die Detektion der Sensibilisierung erfolgte mittels Messung des spezifischen IgEs. Es zeigte sich deutlich, dass atopische Kinder (60/306; 20,8%) wesentlich häufiger gegen Latex sensibilisiert waren als nicht atopische Kinder (1/303; 0,3%) [60]. Dies entspricht den von uns erhobenen Daten bei Patienten mit Spina bifida: die Latexsensibilisierung bei latexfrei operierten atopischen Kindern mit SB beträgt 11,9% (5/42), bei nicht atopischen Kindern mit SB 1,3% (1/78).

Eine Arbeitsgruppe aus Florenz, Italien, untersuchte 1175 Schulkinder auf Latexsensibilisierungen (Alter: 105±17,51 Monate) mit Hilfe des Haut-Prick-Tests. 0,7% (8/1175) der Kinder waren sensibilisiert [97]. Eine britische Arbeitsgruppe zeigte ebenfalls mit dem Haut-Prick-Test ähnliche Ergebnisse: 4/1877 (0,2%) der siebenjährigen Kinder waren gegen Latex sensibilisiert [59]. Damit waren die von uns erhobenen Sensibilisierungsraten von 1/117 (0,85%) mittels Haut-Prick-Test im Vergleich zur Normalbevölkerung nur sehr leicht erhöht. Obwohl die Mehrzahl der Studienteilnehmer eine Latexprävention durchführten, kann außer für die erste neurochirurgische Operation nicht ausgeschlossen werden, dass folgenden Operationen, insbesondere orthopädische, immer unter strikt latexfreien Bedingungen stattgefunden haben. Solange Patienten mit Spina bifida

weiterhin einer so hohen Anzahl an Operationen ausgesetzt sind, werden sie immer ein erhöhtes Risiko haben, mit Latex in Kontakt zu kommen als Kinder ohne Spina bifida.

Tab.4.1 Prävalenz der Latexsensibilisierung in der Allgemeinbevölkerung und in der vorliegenden Studie bei latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida.

Studie	Charakteristika der Studie	Prävalenz der Latexsensibilisierung (Konfidenzintervall)
Bernardini, Novembre et al. 1998 [61]	Alter [Jahren]: 8,75 (MW), ± 1,5 (SD) Stichprobenumfang: 1175 Patienten Diagnostik: HPT (Extrakt: Laboratorio Lofarma)	0,68%
Roberts, Lack et al. 2005 [59]	Alter [Jahre]: 7 Stichprobenumfang: 1877 Patienten Diagnostik: HPT (ALK)	0,2 (0,1-0,6%)
Latexfrei operierte Pat. mit SB (Studiengruppe)	Alter [Jahren]: 6,31 (MW), ±3,09 Stichprobenumfang: 120 Patienten Diagnostik: HPT (Extrakt: ALK und Stallergen)	0,85%

4.2.2 Latexallergie

Die vorliegende Studie zeigte eine eindrucksvolle Reduktion der Prävalenz für Latexallergie bei Kindern mit Spina bifida in den letzten zehn Jahren. Sie war mit 0,85% in der latexfrei operierten Studiengruppe signifikant niedriger als mit 37% in der nicht latexfrei operierten historischen Vergleichsgruppe. Es wäre wünschenswert gewesen, bei allen latexsensibilisierten Patienten eine Latexprovokation durchzuführen. Da einige Patienten diese Untersuchung jedoch ablehnten, erfolgte nur bei zwei der sechs latexsensibilisierten Patienten der jetzigen Studiengruppe ein Handschuhprovokationtest. Die fehlenden Daten wurden mit Angaben aus der Anamnese ergänzt. Im Falle einer fehlenden Provokation wurde

eine Latexallergie diagnostiziert, sobald der Patient gegen Latex sensibilisiert war und von allergischen Symptomen wie Urtikaria, Atemnot oder Erbrechen beim Kontakt mit Latex berichtete. Da jedoch nur sechs Patienten der latexfrei operierten Patienten sensibilisiert waren und die Eltern sehr differenziert die Symptome ihrer Kinder schildern konnten, ist hier der methodische Unterschied zwischen der Studien- und der Vergleichsgruppe vertretbar.

Zudem bildeten alle latexfrei operierten und latexsensibilisierten Patienten nur geringe Mengen latexspezifischer IgE-Antikörper: die mittlere latexspezifische IgE-Konzentration lag bei latexfrei operierten Patienten bei 3,0 kU/l ± 3,7. In der Vergleichsgruppe war sie mit 15,5 kU/l ± 22,7 deutlich höher. Je weniger latexspezifische Antikörper gebildet werden, desto geringer ist das Risiko an einer Latexallergie zu erkranken [80]. Buck untersuchte dies in Ihrer Studie: das latexspezifische IgE im Serum bei Patienten mit einer positiven Latexprovokation war mit 23,3 kU/l statistisch signifikant höher, als bei Patienten mit einem negativen Provokationstest (2,6 kU/l).
Eine Latexallergie, die erst während der Provokation diagnostiziert worden wäre, ist sehr unwahrscheinlich: Buck provozierte in ihrer 1997 durchgeführten Studie alle Patienten mit Latex, unabhängig davon ob sie latexsensibilisiert waren oder nicht. Bei 54/55 Patienten mit positivem Latexprovokationstest konnten latexspezifische Antikörper nachgewiesen werden. Dies entspricht einer ausreichenden Sensitivität von 92,7%, die Spezifität liegt bei 72,1 %.

Die in der historischen Vergleichsgruppe hohe Prävalenz der Latexallergie spiegelte sich vor Einführung der Latexprophylaxe auch in verschiedenen anderen Studien wieder: Cremer et al. berichteten von einer Prävalenz von 12%, Nieto et al. von 15%. In beiden Studien wurden nur anamnestische Daten erhoben [88, 90]. Buck et al. hingegen erhoben die Daten mittels einer Latexprovokation: die Prävalenz der Latexallergie betrug 34,6% [93].

Nach der Einführung der Präventionsmaßnahmen betrug die Prävalenz der Latexallergie in der latexfrei operierten Gruppe der vorliegenden Studie 0,8%. Diese Daten sind vergleichbar mit anderen, kürzlich veröffentlichen Studien, die sich ebenfalls mit dem Effekt der Präventionsmaßnahmen beschäftigten. Die Prävalenz der Latexallergie nach der Durchführung einer Primärprävention liegt hier zwischen 4,5% und 7% [105, 107].

Zur Prävalenz der Latexallergie in einer altersentsprechenden Population existieren nur wenige Daten. In einer portugiesischen Studienpopulation mit 187 Kindern und einem Altersmittelwert von 7,78 Jahren lag sie bei 0,54%. In einer britischen Studie konnte bei 1877 Patienten bei keinem der Patienten eine Latexallergie diagnostiziert werden. All diese Daten basieren lediglich auf anamnestischen Daten. In keiner Studie wurde eine Latexprovokation durchgeführt [59, 62]. Mit 0,8% haben latexfrei operierte Kinder mit Spina bifida im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung das gleiche Risiko eine Latexallergie zu entwickeln.

Die ausgeprägte Reduktion der Latexsensibilisierung und Latexallergie in der aktuellen Studiengruppe kann nur auf die primäre Latexprävention, die in allen beteiligten Zentren etwa 1994 eingeführt wurde, zurückzuführen sein. Nichtsdestotrotz zeigt sich beim Vergleich der latexfrei operierten Studiengruppe mit der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe, dass die Anzahl der Shunt-Operationen in der latexfrei operierten Gruppe signifikant niedriger war. Auch unter Berücksichtigung möglicher Störfaktoren (Adjustierung) persistierte dieser Unterschied. Die Anzahl der (Shunt-) Operationen ist einer der Risikofaktoren für eine Latexallergie bei Kindern mit Spina bifida [93]. Mit der Entwicklung neuerer und besserer neurochirurgischer Shuntsysteme ist es nachvollziehbar, dass die Anzahl der Shunt-Operationen auch in unserer Studiengruppe zurückgegangen ist. Damit ist auch die Wahrscheinlichkeit einer Latexexposition rückläufig. Die Abnahme der (Shunt-) -Operationen ist als Erklärung angesichts der enormen Reduktion der Latexsensibilisierung in der aktuellen Studiengruppe allerdings nicht ausreichend sondern kann vielmehr durch die Meidung latexhaltiger Handschuhe erklärt werden.

4.2.3 Sensibilisierung

4.2.3.1 Sensibilisierung - Vergleich latexfrei operierter mit nicht latexfrei operierten Patienten mit SB

In der Studie wurde die Atopie bei Kindern mit Spina bifida, die latexfrei operiert wurden mit einer historischen Gruppe von Kindern mit Spina bifida verglichen, die nicht latexfrei operiert wurden. Dabei wurden verschiedene Parameter zum Vergleich herangezogen: Atopie (SX 1 und/oder fx5 > 0,35 kU/l), fx5, SX1, Sensibilisierung gegen mindestens ein Inhalationsallergen (Lieschgras, Birke, Milbe, Katze, Hund) und die Sensibilisierung auf spezifische Einzelallergene. Es sollen nun alle einzelnen Parameter separat diskutiert werden.

Atopie (SX1 und/oder fx5 positiv)

Vor der Einführung einer Latexprophylaxe lag die Prävalenz der Atopie (SX1 und/oder fx5 > 0,35 kU/l) bei Patienten mit Spina bifida je nach Studie zwischen 34% [89] und 45% [88, 94] und war damit im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung sehr hoch. Bei Kindern der gesunden Population betrug die Prävalenz der Atopie zu dieser Zeit etwa 25% [88, 121]. Mit einer Prävalenz der Atopie von 48% (42/87) in der nicht latexfrei operierten historischen Gruppe der Spina bifida Patienten, entspricht die Vergleichsgruppe 1 anderen publizierten Daten. Es wurde damals angenommen, dass Kinder mit Spina bifida generell eine erhöhte atopische Neigung haben.

Nach der Einführung der Präventionsmaßnahmen lag die Prävalenz der Atopie (SX1 und/oder fx5 > 0,35 kU/l) bei latexfrei operierten Patienten bei 35% (42/120) und war damit deutlich niedriger. Es ist möglich, dass die Fallzahl in der vorliegenden Studie mit 120 Patienten zu gering gewesen ist, um einen signifikanten Unterschied nachzuweisen zu können. Es ist auch nicht zu vernachlässigen, dass die Zeitpunkte der Datenerhebung 10 Jahre auseinander liegen. Es ist davon auszugehen, dass in dieser Zeit die Atopieprävalenz bei Kindern in der entsprechenden Altersgruppe in der Normalbevölkerung zugenommen hat [2, 3, 122]. Nimmt man nun an, dass auch bei Kindern mit Spina bifida durch eine veränderte Umwelt diese Prävalenz gestiegen ist, so sollte dieser Unterschied noch größer sein, als hier gezeigt werden konnte. Wir konnten zum ersten Mal zeigen, dass nach der Einführung einer Latexprävention bei Kindern mit Spina bifida die Prävalenz der Atopie bei Kindern mit Spina bifida im Vergleich zu Patienten, die zehn Jahre zuvor untersucht worden waren, gesunken ist.

Screening auf Nahrungsmittelallergene (fx5)

Die Sensibilisierung gegen die häufigsten Nahrungsmittelallergene (fx5) war bei latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida geringer als bei nicht latexfrei operierten Patienten, obgleich dieser Unterschied nicht signifikant war. Für die hier untersuchten Nahrungsmittelallergene Hühnereiweiß, Milcheiweiß, Kabeljau, Weizenmehl, Erdnuss und Sojabohne konnte bisher keine Kreuzreaktivität gezeigt werden.

Screening auf Inhalationsallergene (SX1)

Die Reduktion der Atopieprävalenz ist im Wesentlichen auf die Reduktion des Screeningtest für Inhalationsallergene (SX1) zurückzuführen. Die Prävalenz in der historischen nicht latexfrei operierten Gruppe betrug 43,7% (38/87), die Prävalenz bei latexfrei operierten Patienten 23,3% (28/120). Der Unterschied ist damit signifikant (Rohdaten), beziehungsweise grenzwertig signifikant (adjustierte Daten).

Sensibilisierung auf ≥ ein Inhalationsallergen

Eine differenziertere Betrachtung erhält man durch die Aufschlüsselung des Screeningtests für Inhalationsallergene (SX1) in seine Einzelallergene (Lieschgras, Birke, Milbe, Katze, Hund). Ein Patient hatte dementsprechend eine Sensibilisierung gegen eines der Inhalationsallergene, wenn entweder der HPT und/oder der ausdifferenzierte SX1 positiv war. Hier war der Unterschied zwischen der Studiengruppe und der Vergleichsgruppe 1 sowohl in den Rohdaten als auch in den adjustierten Daten signifikant nachweisbar. Dieser Wert spiegelt die Sensibilisierung genauer wieder als der SX1. Es kann damit belegt werden, dass insbesondere die Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene durch eine vorangegangene Vermeidung einer Latexsensibilisierung signifikant gesenkt werden kann.

Betrachtet man nun, welches der ausdifferenzierten Einzelallergene bei latexfrei operierten Patienten besonders gesunken ist, so kann ein signifikanter Unterschied in Bezug auf Lieschgras, Birke und Hund beobachtet werden. Angesichts der geringen Fallzahlen der sensibilisierten Patienten sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu begutachten. Die Korrelation könnte auf einer Kreuzallergenität oder gemeinsamen Epitopen von Latexallergenen, Lieschgras und Beifuß basieren. In Publikationen zur Kreuzreaktivität werden gemeinsame Epitope von Latex und bestimmten Pollenallergenen beschrieben. Mittels Immunoblot und

ELISA konnte jedoch gezeigt werden, dass Patienten – wie z.b. Kinder mit Spina bifida – die primär gegen Latex sensibilisiert waren und an einer Latexallergie litten, keine Kreuzreaktivität gegenüber Pollenallergenen aufwiesen. Umgekehrt wiesen Patienten, die primär gegen Pollen sensibilisiert waren, eine Kreuzrekativität gegen Latex auf. Eine Kreuzreaktivität zwischen Latex und bestimmten Pollenallergenen in unserer Studie kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden, jedoch ist der ausgeprägte Rückgang der Sensibilisierung in erster Linie auf die Auswirkung der Verhinderung einer Zweitsensibilisierung zurückzuführen [123, 124].

4.2.3.2 Atopie - Vergleich latexfrei operierter Patienten mit SB mit angepassten Referenzdaten aus einer Subpopulation der KiGGS-Studie

Anhand des Vergleiches latexfrei operierter Patienten mit Spina bifida mit nicht latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida konnte gezeigt werden, dass nicht nur die Sensibilisierung gegen Latex sondern auch die Sensibilisierungen gegen weitere Allergene bei latexfrei operierten Patienten reduziert sind. Um die Entwicklung der Atopie- und Allergieprävalenz, dass heißt die Zunahme der Atopien und Allergien in der Allgemeinbevölkerung der letzten zehn Jahre zu berücksichtigen, wurde die Studiengruppe der Spina bifida- Patienten zusätzlich mit angepassten Referenzdaten einer Subpopulation der KiGGS-Studie verglichen. Die Ergebnisse sind bedeutend: wurden Patienten mit Spina bifida latexfrei operiert, so hatten sie kein höheres Risiko Atopien zu entwickeln als eine bevölkerungsrepräsentative Stichprobe. Der Screeningtest auf Inhalationsallergene lag in der latexfrei operierten Spina bifida-Gruppe bei 24,6% (16,7-32,5), in den angepassten Referenzdaten der KiGGS-Studie bei 25,1% (24,0-26,2). Beide Werte befanden sich innerhalb der angegebenen Konfidenzintervalle, es ist somit kein signifikanter Unterschied vorhanden. Bei der KiGGS-Studie handelt es sich um die umfassendsten Daten, die jemals zur Kinder- und Jugendgesundheit in Deutschland erhoben wurden. Es erscheint daher nicht sinnvoll, weitere Vergleiche mit anderen publizierten Daten zu erstellen, da sich die Studien sowohl in Bezug auf die Population als auch auf die Methodik von den von uns erhobenen Daten unterscheiden.

4.2.4 Allergische Erkrankungen

4.2.4.1 Allergische Erkrankungen - Vergleich latexfrei operierter mit nicht latexfrei operierten Patienten mit SB

Die Häufigkeit klinisch relevanter allergischer Erkrankungen (ARK, AA, AD) war bei latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida signifikant niedriger als bei nicht latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida. Mit einer Latexprävention konnte nicht nur die Prävalenz der Latexallergie sondern auch die Prävalenz anderer atopischer Erkrankungen gesenkt werden. In Hinblick auf die physische und psychische Situation der ohnehin sehr belasteten Patienten ist dies von besonderer Bedeutung.

Berücksichtigt man die Unterschiede der Studienpopulation, kann man sogar annehmen, dass dieser Unterschied noch größer ist, als hier gezeigt werden konnte. Die Daten der latexfrei operierten historischen Vergleichsgruppe wurden im Jahr 1997 erhoben, die der aktuellen Studiengruppe in den Jahren 2005-2006. In den letzten Jahren hat die Häufigkeit von Allergien und Atopien in der Bevölkerung zugenommen, so dass man davon ausgehen kann, dass die Prävalenzen dieser Parameter in der latexfrei operierten Studiengruppe im Vergleich zur historischen Vergleichsgruppe etwas zu niedrig eingeschätzt wurden [1, 2].

Im Vergleich mit der historischen Vergleichsgruppe sind keinerlei methodische Unterschiede zu verzeichnen, jedoch sollte darauf hingewiesen werden, dass die Daten von verschiedenen Untersuchern durchgeführt wurden und somit persönliche Unterschiede in der Art der Befragung nicht gänzlich ausgeschlossen werden können.

Bei separater Betrachtung von allergischer Rhinokonjunktivitis, allergischem Asthma und atopischer Dermatitis ist zu vermerken, dass insbesondere die Prävalenz der atopischen Dermatitis bei latexfrei operierten Patienten mit SB niedriger war. Die plausibelste Erklärung wäre die geringe Fallzahl an Probanden, die überhaupt an Allergien leiden (18/120 latexfrei operiert bzw. 30/86 nicht latexfrei operiert). Eine Differenzierung war hier statistisch nicht sinnvoll.

4.2.4.2 Allergische Erkrankungen - Vergleich latexfrei operierter Patienten mit SB mit angepassten Referenzdaten aus einer Subpopulation der KiGGS-Studie

Der Vergleich mit der bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe und den angepassten Referenzdaten der KiGGS-Subpopulation konnte zeigen, dass die Prävalenz von Allergien bei latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida der der KiGGS-Subpopulation entsprach. Latexfrei operierte Patienten mit Spina bifida haben somit kein erhöhtes Risiko an einer Allergie zu erkranken. Asthma kommt in der untersuchten Gruppe bei Kindern mit Spina bifida mit 2,56% genauso häufig vor, wie in der angepassten Subpopulation der KiGGS-Studie (3%). Allergische Rhinokonjunktivitis ist in der Studiengruppe der Spina bifida Patienten häufiger (11,11% versus 5,8%), es lagen jedoch beide Werte innerhalb des Konfidenzintervalls. Umgekehrt hatten in der Spina bifida-Gruppe weniger Patienten eine atopische Dermatitis (4,27%) als in der Vergleichsgruppe (13,3%). Diese signifikanten Unterschiede könnten an der geringen Fallzahl der entsprechenden Subgruppen, insbesondere in unserer Studiengruppe gelegen haben.

Insgesamt entsprechen die Ergebnisse der Erhebungen der KiGGS-Studie und der latexfrei operierten Spina bifida-Gruppe anderen publizierten Daten: Die Asthmaprävalenz bei Kindern innerhalb Deutschlands lag in kleineren Studien je nach Methodik und Parameter bei 5,2% (Jungen) bzw. 3,6% (Mädchen) bei den 6-7-jährigen der ISAAC-Studie (12-Monatsprävalenz). Die Lebenszeitprävalenz betrug bei 9-11-jährigen Schülern 4,5% [125, 126].

Die Prävalenz der allergischen Rhinokonjunktivitis der angepassten Referenzgruppe der KiGGS-Studie war mit 5,8% niedriger als im Datensatz, der nicht an die Spina-bifida Gruppe angepasst war. Hier betrug sie insgesamt bei den 0 bis 17-jährigen Patienten 10,7%. In der Altersgruppe der 3-6-jährigen betrug sie 4,9%, in der Gruppe der 7-10-jährigen 10,5%. Damit entspricht dies in etwa der Lebenszeitprävalenz der 6- bis 7-jährigen in der ISAAC-Studie: bei Jungen betrug sie 7,4%, bei Mädchen 4,4% [3, 125].

Atopische Dermatitis kommt als atopische Erkrankung bei Kindern am häufigsten vor. In der KiGGS-Studie betrug die Prävalenz 13,2% (nicht-angepasste Daten). In der Referenzgruppe zur Spina-bifida Gruppe betrug sie 13,3%. In der ISAAC-Studie kam die Erkrankung mit einer Lebenszeitprävalenz von 13,6% bei 6-7-jährigen Jungen und 16,9% bei Mädchen sogar

noch häufiger vor. Die vorliegenden Datensätze fügen sich somit gut in bereits publizierte Literatur ein.

4.2.5 Genetische Disposition oder erleichterte Zweitsensibilisierung

4.2.5.1 Genetische Disposition als Ursache der Allergieneigung

Es ist seit langem bekannt, dass atopische Erkrankungen eine familiäre Komponente haben. Wie relevant die Genetik in der Entwicklung von Allergien ist, ist bis heute nicht eindeutig geklärt. In jedem Falle handelt es sich um einen heterogenen Vererbungsmodus und man misst der genetischen Komponente immer weniger Bedeutung zu. So werden beispielweise in Deutschland die meisten Kinder, die später atopische Erkrankungen entwickeln, in Familien ohne positive Familienanamnese geboren [127].

Bei der Ätiologie der Erkrankung „Spina bifida“ handelt es sich neben sozioökonomischen, geographischen und Umwelteinflüssen um einen heterogenen Vererbungsmodus. Zum einen tritt sie im Zusammenhang mit chromosomalen Veränderungen bzw. einzelnen Genveränderungen auf, zum anderen handelt sich es um eine genetische Ätiologie ohne einen syndromalen Zusammenhang. Dies konnte sowohl anhand familiärer Anhäufung als auch in Zwillingsstudien nachgewiesen werden. Das Wiederholungsrisiko nach der Geburt eines Kindes mit Neuralrohrdefekt ein weiteres Kind mit dieser Erkrankung zur Welt zu bringen, liegt bei etwa 4% [128]. So liegt es nun auf der Hand, dass auch eine genetische Veranlagung bei Patienten mit Spina bifida für die erhöhte Prävalenz der Latexallergie und atopischer Erkrankungen verantwortlich sein könnte.

Eine australische Arbeitsgruppe verglich die Prävalenz einer Latexsensibilisierung bei nicht latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida mit Patienten, die eine Rückenmarksverletzung bzw. einen cerebrovaskulären Unfall erlitten hatten. Die beiden letzteren Gruppen zeigten im Vergleich zu den Patienten mit Spina bifida keine Hypersensitivität gegen Latex, obwohl kein Unterschied in der Anzahl der Operationen und der Häufigkeit des Kontaktes mit Latex im Alltag bestand [92]. In der Studie wurde allerdings nicht berücksichtigt, dass es bei Patienten mit angeborenen Rückenmarksschädigungen zu einem Latexkontakt bereits kurz nach der Geburt kommt.

Eine Wiener Arbeitsgruppe kam zu ähnlichen Ergebnissen, als sie nicht latexfrei operierte Patienten mit Spina bifida und Hydrozephalus verglich [91]. Die Studiengruppe der SB-Patienten war zu 43% gegen Latex sensibilisiert, die der Hydrozephalus-Patienten nur zu 6%. Ähnliche Ergebnisse zeigten sie 2006, wobei in dieser neuen Studie versucht wurde, die beiden Gruppen vergleichbar zu machen. Insbesondere wurden zur Berücksichtigung der bekannten Risikofaktoren Gruppen mit gleicher Anzahl an Operationen gebildet. Patienten mit Spina bifida hatten im Vergleich zu Patienten mit Gastrochisis bzw. Omphalozele und Patienten mit Hydrozephalus immer noch ein signifikant höheres Risiko einer Latexsensibilisierung. Sowohl bei Patienten mit Spina bifida als auch bei Hydrozephalus kommt es bereits zu einem Latexkontakt an den Meningen, wobei dieser im ersteren Fall in der Regel wiederholt und zu einem sehr früheren Zeitpunkt im Leben stattfindet. Spina bifida Patienten werden meist in den ersten beiden Lebenstagen operiert. Patienten mit Hydrozephalus werden erst später (ein ventrikuloperitonelaes Shuntsystem wird meist erst nach zwei bis drei Wochen eingesetzt), mit einer kürzeren Operationsdauer und kürzeren meningealem Kontakt operiert. Patienten mit Gastrochisis bzw. Omphalozele werden zwar früher operiert, jedoch kommt es hier zu keinen Kontakt an den Meningen. Als Ursache für das erhöhte Risiko einer Latexsensibilisierung bei Patienten mit Spina bifida wird ein genetischer Zusammenhang mit den Allelen des humanen Leukozyten-Antigen DRB1*0701 (DR7) und HLA-DRB4 und HLA-DQB8 vermutet [91, 129]. Die gleiche Wiener Arbeitsgruppe beobachtete, dass bei Kindern mit Spina bifida das Risiko eine Atopie zu entwickeln, erhöht ist. Der wichtigste unabhängige Risikofaktor für die Entwicklung von Latexsensibilisierung und Atopie sei die Erkrankung ’Spina bifida’ per se [98].

4.2.5.2 Erleichterte Zweitsensibilisierung als Ursache der Allergieneigung

Eine zweite Hypothese zur Ursache der damals erhöhten Sensibilisierungsrate bei Patienten mit Spina bifida ist das Modell zur erleichterten Zweit- oder Polysensibilisierung. Während der ersten neurochirurgischen Operation waren Kinder mit Spina bifida bis vor circa zehn Jahren bereits in ihren ersten Lebenstagen einer großen Menge Latexallergenen ausgesetzt. Der Kontakt betraf in erster Linie die Meningen. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass eine stärkere latexspezifische IgG1 und IL-5 Produktion in Mäusen stattfand, wenn sie meningeal sensibilisiert wurden. Mäuse, die nasal oder intraperitoneal mit Latex sensibilisiert wurden, wiesen eine geringere latexspezifische IgG1 und IL-5 –Produktion auf. Auch die pulmonale Atemwegshyperreagibilität war in Mäusen mit meningealer Latexsensibilisierung

ausgeprägter, als in Mäusen mit nasaler oder intraperitonealer Sensibilisierung [130]. Hypothetisch ist anzunehmen, dass eine erste Sensibilisierung gegen Latex durch die erste Operation verursacht wurde. Weitere Operationen verstärkten die Antikörperbildung gegen Latex. Dies könnte die Ursache für eine Änderung des Zytokinmilieus in Richtung Th-2 sein. Eine folgende erleichterte Zweit- oder Polysensibilisierung und die damit erhöhte Atopieprävalenz wäre die Konsequenz [99].

Sowohl in vitro als auch in vivo Daten zeigen, dass eine Erstsensibilisierung mit einem Th-2 typischen Zytokinmilieu und mit einer steigenden Anzahl IL-4 produzierender Zellen weitere Immunantworten beeinflussen kann. Eine Th-2 typische Umgebung verhindert die Entwicklung T-regulatorischer Zellen und verstärkt statt dessen die Entwicklung von naiven T-Zellen in allergenspezifische Th-2-Zellen [22-24, 131]. Zudem könnte eine CD23/IgE vermittelte Antigenpräsentation durch B-Zellen diesen Effekt verstärken [74, 132].

Diese Theorie der erleichterten Zweitsensibilisierung wird von epidemiologischen Daten unterstützt: Eine Erstsensibilisierung erhöht nicht nur das Risiko weiterer Sensibilisierungen sondern verstärkt auch die Entwicklung atopischer Erkrankungen, wie zum Beispiel Asthma [29-31, 33]. In dieser Studie konnte anhand der Gruppe der Patienten mit Spina bifida ein indirekter Beweis für die Hypothese der erleichterten Zweitsensibilisierung geliefert werden: Wir zeigten, dass die Prävention einer Erstsensibilisierung die Entstehung weiterer Zweit- oder Polysensibilisierungen und die Entwicklung atopischer Erkrankungen verhindert.

4.2.7 Prävention von Allergien

4.2.7.1 Prävention einer Latexallergie bei Patienten mit Spina bifida

Bei der Einführung der Präventionsmaßnahmen zur Verhinderung einer Latexallergie bei Kindern mit Spina bifida wurden nicht nur strikt latexfreie Operationen etabliert, sondern auch weitere Maßnahmen zur Vermeidung von Latex im Alltag empfohlen [100, 102, 103, 133]. Dies bewirkte, dass selbst Patienten, die keine Latexallergie hatten, jahrelang jeglichen Latexkontakt vermieden. Eine differenzierte Betrachtung bezüglich einer Primär- bzw. Sekundärprävention scheint zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten mit Spina bifida sinnvoll.

Primärprävention – Maßnahmen zur Verhinderung einer Latexallergie

Bei allen Patienten der aktuellen Studiengruppe fand die erste neurochirurgische Operation unter strikt latexfreien Bedingungen statt. Obwohl die Kinder oft auch weiterhin in einer latexarmen Umgebung aufwuchsen, ist es wahrscheinlich, dass die latexfreie Operation den bedeutendsten Präventionsfaktor darstellt. Hierbei spielen insbesondere der Zeitpunkt der Operation (erste Lebenstage des Kindes) als auch der Kontakt an den Meningen eine herausragende Rolle. Alle Studien, die sich mit der Bedeutung der Risikofaktoren für eine Latexsensibilisierung und -allergie bei Kindern mit Spina bifida beschäftigen, ordneten der latexfreien Operation die bedeutendste Rolle zu [88, 90, 93, 94]. Das Risiko scheint dementsprechend bei neurochirurgischen Operationen besonders hoch zu sein, nichtdestotrotz sollten alle Operationen latexfrei durchgeführt werden. Erfahrungen während der Datenerhebung zur Studiengruppe haben gezeigt, dass heute leider meist nicht-neurochirurgische Operationen bei Patienten mit Spina bifida in einigen Krankenhäusern noch immer nicht latexfrei durchgeführt werden. Es wird daher dringend empfohlen, alle Operationen bei Kindern mit Spina bifida strikt latexfrei durchzuführen.

Mit dieser Studie liegen erstmals Zahlen über das Präventionsverhalten der Familien vor. Zwischen 88 und 95% der Eltern berichteten, dass eine strikte Allergenvermeidung beim blasenkatheterisieren, manuellen rektalen Ausräumen und bei anderweitiger Nutzung von Einmalhandschuhen eingehalten wurde. Weitere Maßnahmen, wie zu Beispiel die Meidung latexhaltiger Schnuller oder Flaschensauger, latexhaltiger Matratzen und Luftballons wurden von den meisten Eltern nicht durchgeführt. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass

diese weiterreichenden Präventionsmaßnahmen die Ergebnisse beeinflusst haben. Es konnte sowohl bei Patienten, bei denen alle Präventionsmaßnahmen durchgeführt wurden, Latexsensibilisierungen nachgewiesen werden, als auch bei Patienten, die überhaupt nicht auf eine Latexallergenvermeidung achteten. Jedoch wies in der vorliegenden Studie einer von vier Patienten, die einer Latexprävention keine Beachtung schenkten spezifische Latexantikörper auf. Um eine eindeutige Aussage darüber machen zu können, war jedoch die Anzahl latexsensibilisierter Patienten in unserer Studiengruppe zu gering.

In der Literatur lassen sich dazu nur rudimentäre Daten zur Primärprävention von Latexallergien im Alltag finden, so dass es keine wissenschaftliche Grundlage bezüglich Empfehlungen zur Latexprävention im Alltag gibt. In Abstimmung mit allen kooperierenden Zentren wurden einige Empfehlungen zusammengefasst. Alle Maßnahmen sollten jedoch immer unter Berücksichtigung der Lebensqualität der Patienten empfohlen werden. Wiederholt war während der Untersuchungen aufgefallen, dass in einigen Familien zu wenige Präventionsmaßnahmen ergriffen wurden, in anderen aus Sorge vor einer Latexallergie nicht nur alle Latexallergene, sondern auch jegliche Kreuzallergene wie Kiwis oder Bananen gemieden wurden. Eine Differenzierung in sinnige und unsinnige Maßnahmen scheint daher sinnvoll.

Aus allergologischer Sicht sollte ein Schleimhautkontakt mit Latex während der ersten Lebensjahre vermieden werden. Es sollten latexfreie Schnuller und Blasenkatheter verwendet werden. Die Katheter zur Einmalkatheterisierung sind heutzutage alle latexfrei. Falls Handschuhe, z.B. zum rektalen Ausräumen, benötigt werden, sollten latexfreie Handschuhe dafür benutzt werden.

Im Gegensatz dazu hat das Vermeiden anderer latexhaltiger Materialien oder Gegenstände (wie z.B. Latexmatratze und Schuheinlagen) vermutlich keinen Einfluss auf die Entwicklung einer Latexallergie. Da bisher zwar über erhöhte Sensibilisierungsraten gegen Kreuzallergene (Banane, Avokado, Kiwi, Esskastanie) bei latexsensibilisierten Patienten mit und ohne Spina bifida berichtet wurde, jedoch nie eine erhöhte Prävalenz klinisch manifester Nahrungsmittelallergien bei Patienten mit Spina bifida gezeigt werden konnte, ist das primäre Meiden von Kreuzallergenen nicht sinnvoll [88]. Besteht bei einem Patienten dennoch ein

Verdacht auf eine entsprechende Nahrungsmittelallergie, sollte eine orale Provokation erfolgen.

Neben der Vermeidung von Latex bei Operationen, gehört zur Primärprävention die Aufklärung der Eltern über das erhöhte Risiko der Latexallergie sowie deren Manifestationsformen. Nur so können allergische Symptome frühzeitig erkannt werden und nur so haben Familien bzw. Patienten die Möglichkeit latexfreie Operationen einzufordern. In der vorliegenden Studie waren insgesamt 77,7% der Patienten bzw. deren Eltern über das Risiko einer Latexallergie informiert. Es waren dabei keinerlei Differenzen zwischen den einzelnen Zentren oder Kliniken zu verzeichnen. Erschreckend war jedoch, dass insgesamt nur 31,8% (7/22) der Familien, deren Muttersprache nicht deutsch war, über dieses Risiko informiert waren. Von Unterschieden zwischen Familien mit Migrationshintergrund und Familien ohne Migrationshintergrund ist auch in anderen Gesundheitsbereichen berichtet worden. So nehmen beispielsweise nur 56% der Familien mit Migrationshintergrund Vorsorgeuntersuchungen vollständig in Anspruch, bei Familien ohne diesen sind es insgesamt 85% [134]. Der Ansprache und Aufklärung fremdsprachiger Familien sollte daher besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Sekundär- und Tertiärprävention - Maßnahmen bei bekannter Latexsensibilisierung

Wird bei einem Patienten mit Spina bifida eine Latexallergie diagnostiziert, so sind zusätzlich Maßnahmen erforderlich, um weitere allergische Reaktionen zu verhindern. Diese richten sich nach dem Schweregrad der Reaktion. Grundsätzlich gilt, dass auf eine latexfreie Umgebung zu achten ist. Dabei ist zwischen Präventionsmaßnahmen im Krankenhaus und solchen im Alltag zu unterscheiden.

Ist ein Kind gegen Latex klinisch manifest allergisch, so ist es unvermeidbar, dass alle Operationen, einschließlich der orthopädischen und urologischen Operationen unter strikt latexfreien Bedingungen durchgeführt werden. Wird dies berücksichtigt, so ist das Risiko einer intraoperativen allergischen oder gar anaphylaktischen Reaktion nicht erhöht [83]. Eine präoperative antiallergische Therapie ist dann nicht nötig [135]. In jedem Falle sind im Umgang mit latexallergischen Patienten immer puder- und latexfreie Handschuhe zu verwenden [135]. Zudem sollte insbesondere ein Schleimhautkontakt mit Latex vermieden werden (z.B. latexfreie Blasenkatheter, Beatmungsbeutel, Tubus, Shuntsysteme). Besondere

Gefahr besteht bei der Inhalation von Latexpartikel, beispielsweise beim Aufblasen von Luftballons.

Weitere Maßnahme zur Vermeidung einer allergischen Reaktion ist neben der Einhaltung einer weitestgehend latexfreien Umgebung, ein Mitführen latexfreier Handschuhe, insbesondere auf Reisen. Bei bekannten schweren allergischen Reaktionen auf Latex wird das Mitführen eines Allergiepasses sowie eines Adrenalin-Autoinjektors empfohlen. Die Patienten, beziehungsweise deren Eltern, sollten ausführlich in die Handhabung des Adrenalin-Autoinjektors eingewiesen werden. Kreuzallergene (z.B. Banane, Avocado, Kiwi, Kastanie) sind nur dann zu meiden, wenn sie allergische Symptome wie z.B. Halsjucken oder Lippenschwellung bewirken [84, 88].

Nach einer langen Allergenkarenz kann eine neue Diagnostik erforderlich werden. Somit sollte im Abstand von ca. fünf Jahren eine erneute Allergiediagnostik und eventuelle Provokation durchgeführt werden. Eine zeitweise Vermeidung von Latexallergen kann sich auch günstig auf eine bereits bestehende Latexallergie auswirken: Untersuchungen zeigten, dass bei Allergenvermeidung die Antikörperbildung zurückgeht [84, 136]. Auch im Falle einer klinisch manifesten Latexallergie sollte immer wieder zwischen notwendigen und unnötigen Maßnahmen unterschieden werden. Empfehlungen zur Latexallergenvermeidung sollten immer unter Berücksichtigung der Lebensqualität und Schwere der allergischen Reaktion gegeben werden.

Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf eine Latexallergie

Prinzipiell muss zwischen einer Diagnostik bei einer vorhandenen Symptomatik und einer Routinediagnostik bei Patienten mit Spina bifida, die keinen Verdacht auf eine Latexallergie haben, unterschieden werden.

Sollten bei einem Patienten klinische Symptome aufgetreten sein, zum Beispiel allergische Symptome wie Nesselsucht, gerötete, juckende Hautstellen, Schwellungen, gerötete und juckende Augen, Atemnot oder eine unklare Bewusstlosigkeit nach Latexkontakt, so sollte eine Latexallergiediagnostik durchgeführt werden (Spezifisches IgE im Serum und Haut-Prick-Test). Hat ein Patient eine klinische Symptomatik und bildet spezifische Allergieantikörper, sollte auch eine Latexprovokation zur Diagnosesicherung durchgeführt werden. Kinder mit alleinigem positiven Haut- oder Bluttest weisen nur in ¾ der Fälle eine

klinisch manifeste Latexallergie auf. Falls keine spezifischen Antikörper gebildet werden, ist eine IgE-vermittelte Latexallergie unwahrscheinlich [80].

Eine routinemäßige Diagnostik bei Kindern mit Spina bifida ohne vorangegangene Symptomatik ist dann sinnvoll, wenn das Kind erstmals in eine Kindertagesstätte oder in die Schule kommt (3. bzw. 6. Lebensjahr), da bei einer gesicherten Latexallergie alle Vermeidungsmaßnahmen viel strikter eingehalten werden müssen, als wenn die Diagnostik negativ ausgefallen ist. Bei gesicherter Latexallergie sollten z.B. auch Lehrer und Kindergärtnerinnen genauer aufgeklärt werden, ein Notfallplan erstellt werden und Eltern und Lehrer in die Medikamentengabe eingewiesen werden. Eine weitere Routinediagnostik sollte vor der Berufswahl (z.B. 15. Lebensjahr) durchgeführt werden, da manche Berufe mit einer hohen Wahrscheinlichkeit des Latexkontaktes einhergehen und bei schwerer Latexallergie zu Problemen führen können.

4.2.7.1 Primärprävention allergischer Erkrankungen

Inwieweit eine generelle Primärprävention die Entstehung von Erkrankungen verhindert ist bezüglich Allergien bis heute umstritten. Einerseits ist der Nutzen der Primärprävention erfolgreich nachgewiesen. Kinder, die gestillt werden, haben signifikant weniger Allergien, als Kinder die schon frühzeitig mit der Flasche ernährt werden [36, 37] und auch die Vermeidung von Nikotin während der Schwangerschaft und Stillzeit hat nachweislich einen protektiven Effekt [43, 44]. Andererseits konnte bis heute nicht eindeutig gezeigt werden, dass eine Vermeidung von Allergenen im häuslichen Umfeld, insbesondere eine Hausstaubmilbenelimination oder der Verzicht auf die Haltung von Haustieren einen positiven Einfluss auf die Entwicklung von Sensibilisierungen oder Allergien hat [40, 108, 137].

Mit der vorliegenden Studie konnten wir eindeutig die Wirksamkeit einer Primärprävention nachweisen: Durch die Vermeidung von Latexallergen während der ersten Operation bei Spina bifida-Patienten kann eine Latexsensibilisierung und ein folgende Latexallergie verhindert werden. Inwieweit dieses eindeutige Ergebnis von der besonderen Situation abhängt, inwieweit der Ort der Allergenexposition oder der Zeitpunkt der Exposition eine Rolle spielt, kann hier nicht endgültig geklärt werden.

Zusammenfassung

Einleitung:

Die Prävalenz von Latexsensibilisierung, Latexallergie, Atopie (Sensibilisierung gegenüber andere Allergene) und allergischen Erkrankungen bei Kindern mit Spina bifida war bis zur Einführung von Präventionsmaßnahmen (Vermeidung von Latexallergen durch latexfreie Operationen und eine möglichst latexfreie Umgebung des Kindes) in den neunziger Jahren sehr hoch. So lag die Prävalenz der Latexsensibilisierung bei 29% -71%, die Prävalenz der Latexallergie bei 34,6%. Die Prävalenz der Atopie betrug 35,6% - 46%. Man vermutet, dass bei Kindern mit Spina bifida eine nicht latexfrei durchgeführte Operation in den ersten Lebenstagen zu einer frühen Latexsensibilisierung und Latexallergie führte. Durch die frühe Sensibilisierung und multiple Booster-Effekte wurde auch die Sensibilisierung gegenüber anderen Allergenen erleichtert. Nach der Einführung von latexfreien Operationsbedingungen und Umgebungsprävention zeigten Untersuchungen, dass die Prävalenz der Latexsensibilisierung und - allergie bei Kindern mit SB rückläufig ist. Bislang ist allerdings nicht bekannt, welchen Einfluss die latexfreien Präventionsmaßnahmen auf die Prävalenz der Sensibilisierung gegenüber anderen Allergenen und die Ausbildung von allergischen Erkrankungen haben.

Hypothese:

Die Vermeidung von Latexallergen bei Patienten mit Spina bifida bewirkt eine niedrigere Prävalenz der Latexsensibilisierung, Latexallergie, Atopie und allergischen Erkrankungen in dieser Patientengruppe im Vergleich zu einer Gruppe, die Latex nicht gemieden haben. Die Prävalenz der Atopie und allergischer Erkrankungen bei latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida entspricht damit der Prävalenz für Atopie und allergische Erkrankungen in einer angepassten Referenzgruppe der Normalbevölkerung.

Methoden:

120 Kinder (Alter (MW± SD): 6,31 Jahre (±3,09)) mit Spina bifida aus fünf verschiedenen Zentren innerhalb Deutschlands, die nach der Einführung einer Latexprophylaxe geboren und unter latexfreien Bedingungen operiert wurden, wurden auf Latexsensibilisierung, Latexallergie, Sensibilisierungen auf Nahrungsmittel- und Inhalationsallergene sowie

allergische Erkrankungen (allergische Rhinokonjunktivitis, allergisches Asthma, atopische Dermatitis) untersucht. Untersuchungsparamter waren ein strukturiertes Interview, ein Haut-Prick-Test, die Messung des spezifischen IgEs im Serum und ein Handschuhprovkationstest. Diese Studiengruppe wurde mit einer historischen Vergleichsgruppe 1 verglichen, die aus einer nicht latexfrei operierten Gruppe von Spina bifida-Patienten (n=87, Alter (MW± SD): 7,26 Jahre (±2,4)) bestand und die 1997 ähnliche Untersuchungen erhielten. Die Prävalenz der Atopie und der allergischen Erkrankungen der Studiengruppe wurde mit einer zweiten Vergleichsgruppe verglichen. Diese bildete sich aus einer gewichteten Subpopulation von insgesamt 12.403 Kindern, die zwischen Mai 2003 und Mai 2006 im Rahmen der KiGGS-Studie, einer bevölkerungsrepräsentativen Querschnittsstudie des Robert-Koch-Institutes, untersucht wurden.

Ergebnisse:

Im Vergleich zur nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe 1 war die Sensibilisierung gegen Latex (55% vs. 5%, p< 0,001) als auch die Latexallergie (36,5% vs. 0,8%, p< 0,01) in der latexfrei operierten Studiengruppe signifikant niedriger. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass latexfrei operierte Kinder mit Spina bifida signifikant weniger Sensibilisierungen gegen Inhalationsallergene hatten (41.4% vs. 20.8%, p=0.001) als nicht latexfrei operierte Patienten. Die Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene fiel in beiden Gruppen gleich aus. Die Prävalenz allergischer Erkrankungen war signifikant gesunken (35% vs. 15%, p=0,001).

Zudem zeigte sich, dass latexfrei operierte Kinder mit Spina bifida im Vergleich zu der angepassten Subpopulation der KiGGS-Studie eine vergleichbare Prävalenz von Sensibilisierungen gegen inhaltative Allergene (21,4% vs. 25,1%) und allergische Erkrankungen haben (15,4% vs. 18,7%).

Schlussfolgerung:

Bei Kindern mit Spina bifida bewirkt primäre Latexvermeidung einen signifikanten Rückgang der Latexsensibilisierung und Latexallergie. Sensibilisierungen gegenüber weiteren Inhalationsallergenen und Entwicklung anderer allergischen Erkrankungen sind bei latexfrei operierten Patienten mit SB signifikant niedriger als bei nicht latexfrei operierten Kindern und entsprechen der Prävalenz einer vergleichbaren Gruppe in der Normalbevölkerung. Es konnte gezeigt werden, dass eine primäre Allergieprävention in der Lage ist, weitere Sensibilisierungen und allergische Erkrankungen zu verhindern.

Literaturverzeichnis

1. Beasley, R., Crane, J., Lai, C.K., et al., Prevalence and etiology of asthma. J Allergy Clin Immunol, 2000. 105(2 Pt 2): p. S466-72.

2. von Mutius, E., The rising trends in asthma and allergic disease. Clin Exp Allergy, 1998. 28 Suppl 5: p. 45-9; discussion 50-1.

3. Schlaud, M., Atzpodien, K., and Thierfelder, W., [Allergic diseases. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2007. 50(5-6): p. 701-10.

4. ISAAC, Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Lancet, 1998. 351(9111): p. 1225-32.

5. Weiland, S.K., von Mutius, E., Hirsch, T., et al., Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. Eur Respir J, 1999. 14(4): p. 862-70.

6. Janeway, C.A., Immunologie. 5. Auflage. Spektrum Akademischer Verlag Gmbh, Heidelberg, Berlin 2002.

7. Mosmann, T.R., Cherwinski, H., Bond, M.W., et al., Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J Immunol, 1986. 136(7): p. 2348-57.

8. Romagnani, S., Human TH1 and TH2 subsets: doubt no more. Immunol Today, 1991. 12(8): p. 256-7.

9. Till, S., Durham, S., Dickason, R., et al., IL-13 production by allergen-stimulated T cells is increased in allergic disease and associated with IL-5 but not IFN-gamma expression. Immunology, 1997. 91(1): p. 53-7.

10. Robinson, D.S., Hamid, Q., Ying, S., et al., Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. N Engl J Med, 1992. 326(5): p. 298-304.

11. Grogan, J.L. and Locksley, R.M., T helper cell differentiation: on again, off again. Curr Opin Immunol, 2002. 14(3): p. 366-72.

12. Powrie, F. and Coffman, R.L., Cytokine regulation of T-cell function: potential for therapeutic intervention. Trends Pharmacol Sci, 1993. 14(5): p. 164-8.

13. Fitzpatrick, D.R. and Wilson, C.B., Methylation and demethylation in the regulation of genes, cells, and responses in the immune system. Clin Immunol, 2003. 109(1): p. 37-45.

14. de Vries, J.E., Carballido, J.M., and Aversa, G., Receptors and cytokines involved in allergic TH2 cell responses. J Allergy Clin Immunol, 1999. 103(5 Pt 2): p. S492-6.

15. de Heer, H.J., Hammad, H., Soullie, T., et al., Essential role of lung plasmacytoid dendritic cells in preventing asthmatic reactions to harmless inhaled antigen. J Exp Med, 2004. 200(1): p. 89-98.

16. Kalinski, P., Hilkens, C.M., Wierenga, E.A., et al., T-cell priming by type-1 and type-2 polarized dendritic cells: the concept of a third signal. Immunol Today, 1999. 20(12): p. 561-7.

17. Gavett, S.H., O'Hearn, D.J., Li, X., et al., Interleukin 12 inhibits antigen-induced airway hyperresponsiveness, inflammation, and Th2 cytokine expression in mice. J Exp Med, 1995. 182(5): p. 1527-36.

18. Amsen, D., Blander, J.M., Lee, G.R., et al., Instruction of distinct CD4 T helper cell fates by different notch ligands on antigen-presenting cells. Cell, 2004. 117(4): p. 515-26.

19. Rackemann, F.M., The natural history of hay fever and asthma. N Engl J Med, 1963. 268: p. 415-9.

20. Kjellman, N.I., Natural course of asthma and allergy in childhood. Pediatr Allergy Immunol, 1994. 5(6 Suppl): p. 13-8.

21. Fasce, L., Tosca, M.A., Olcese, R., et al., The natural history of allergy: the development of new sensitizations in asthmatic children. Immunol Lett, 2004. 93(1): p. 45-50.

22. Schipf, A., Heilmann, A., Boue, L., et al., Th2 cells shape the differentiation of developing T cell responses during interactions with dendritic cells in vivo. Eur J Immunol, 2003. 33(6): p. 1697-706.

23. Eisenbarth, S.C., Zhadkevich, A., Ranney, P., et al., IL-4-dependent Th2 collateral priming to inhaled antigens independent of Toll-like receptor 4 and myeloid differentiation factor 88. J Immunol, 2004. 172(7): p. 4527-34.

24. Blumchen, K., Gerhold, K., Schwede, M., et al., Effects of established allergen sensitization on immune and airway responses after secondary allergen sensitization. J Allergy Clin Immunol, 2006. 118(3): p. 615-21.

25. Nickel, R., Kulig, M., Forster, J., et al., Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. J Allergy Clin Immunol, 1997. 99(5): p. 613-7.

26. Rhodes, H.L., Sporik, R., Thomas, P., et al., Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. J Allergy Clin Immunol, 2001. 108(5): p. 720-5.

27. Sherrill, D., Stein, R., Kurzius-Spencer, M., et al., On early sensitization to allergens and development of respiratory symptoms. Clin Exp Allergy, 1999. 29(7): p. 905-11.

28. Illi, S., von Mutius, E., Lau, S., et al., The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. J Allergy Clin Immunol, 2001. 108(5): p. 709-14.

29. Purello-D'Ambrosio, F., Gangemi, S., Merendino, R.A., et al., Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. Clin Exp Allergy, 2001. 31(8): p. 1295-302.

30. Pajno, G.B., Barberio, G., De Luca, F., et al., Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. Clin Exp Allergy, 2001. 31(9): p. 1392-7.

31. Des Roches, A., Paradis, L., Menardo, J.L., et al., Immunotherapy with standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. J Allergy Clin Immunol, 1997. 99(4): p. 450-3.

32. Roberts, G., Hurley, C., Turcanu, V., et al., Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. J Allergy Clin Immunol, 2006. 117(2): p. 263-8.

33. Moller, C., Dreborg, S., Ferdousi, H.A., et al., Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). J Allergy Clin Immunol, 2002. 109(2): p. 251-6.

34. Kim, K.W., Kim, E.A., Kwon, B.C., et al., Comparison of allergic indices in monosensitized and polysensitized patients with childhood asthma. J Korean Med Sci, 2006. 21(6): p. 1012-6.

35. Grulee CG, S.H., The influence of breast and artificial feeding on infantile eczema. J Pediatr, 1936. 9: p. 223–5.

36. Saarinen, U.M. and Kajosaari, M., Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. Lancet, 1995. 346(8982): p. 1065-9.

37. Sigurs, N., Hattevig, G., and Kjellman, B., Maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation: effect on allergic manifestations, skin-prick tests, and specific IgE antibodies in children at age 4 years. Pediatrics, 1992. 89(4 Pt 2): p. 735-9.

38. Oien, T., Storro, O., and Johnsen, R., Do early intake of fish and fish oil protect against eczema and doctor-diagnosed asthma at 2 years of age? A cohort study. J Epidemiol Community Health, 2009.

39. Grimshaw, K.E., Allen, K., Edwards, C.A., et al., Infant feeding and allergy prevention: a review of current knowledge and recommendations. A EuroPrevall state of the art paper. Allergy, 2009. 64(10): p. 1407-16.

40. Gotzsche, P.C., Johansen, H.K., Schmidt, L.M., et al., House dust mite control measures for asthma. Cochrane Database Syst Rev, 2004(4): p. CD001187.

41. Riedel, F., Kramer, M., Scheibenbogen, C., et al., Effects of SO2 exposure on allergic sensitization in the guinea pig. J Allergy Clin Immunol, 1988. 82(4): p. 527-34.

42. Ishizaki, T., Koizumi, K., Ikemori, R., et al., Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among the residents in a densely cultivated area. Ann Allergy, 1987. 58(4): p. 265-70.

43. Tager, I.B., Ngo, L., and Hanrahan, J.P., Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. Am J Respir Crit Care Med, 1995. 152(3): p. 977-83.

44. Kulig, M., Luck, W., Lau, S., et al., Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. Allergy, 1999. 54(3): p. 220-8.

45. Keil, T., Lau, S., Roll, S., et al., Maternal smoking increases risk of allergic sensitization and wheezing only in children with allergic predisposition: longitudinal analysis from birth to 10 years. Allergy, 2009. 64(3): p. 445-51.

46. Hattevig, G., Kjellman, B., Johansson, S.G., et al., Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins in atopic and healthy children. Clin Allergy, 1984. 14(6): p. 551-9.

47. Jones, A.C., Miles, E.A., Warner, J.O., et al., Fetal peripheral blood mononuclear cell proliferative responses to mitogenic and allergenic stimuli during gestation. Pediatr Allergy Immunol, 1996. 7(3): p. 109-16.

48. Boner, A.L., Niero, E., Antolini, I., et al., Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in asthmatic children with house dust mite allergy during prolonged stay in the Italian Alps (Misurina, 1756 m). Ann Allergy, 1985. 54(1): p. 42-5.

49. Simon, H.U., Grotzer, M., Nikolaizik, W.H., et al., High altitude climate therapy reduces peripheral blood T lymphocyte activation, eosinophilia, and bronchial obstruction in children with house-dust mite allergic asthma. Pediatr Pulmonol, 1994. 17(5): p. 304-11.

50. Peroni, D.G., Boner, A.L., Vallone, G., et al., Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. Am J Respir Crit Care Med, 1994. 149(6): p. 1442-6.

51. Piacentini, G.L., Martinati, L., Mingoni, S., et al., Influence of allergen avoidance on the eosinophil phase of airway inflammation in children with allergic asthma. J Allergy Clin Immunol, 1996. 97(5): p. 1079-84.

52. Carswell, F., Birmingham, K., Oliver, J., et al., The respiratory effects of reduction of mite allergen in the bedrooms of asthmatic children--a double-blind controlled trial. Clin Exp Allergy, 1996. 26(4): p. 386-96.

53. Halken, S., Host, A., Niklassen, U., et al., Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. J Allergy Clin Immunol, 2003. 111(1): p. 169-76.

54. Shapiro, G.G., Wighton, T.G., Chinn, T., et al., House dust mite avoidance for children with asthma in homes of low-income families. J Allergy Clin Immunol, 1999. 103(6): p. 1069-74.

55. Ownby, D.R., A history of latex allergy. J Allergy Clin Immunol, 2002. 110(2 Suppl): p. S27-32.

56. Stern, G., Überempfindlichkeit gegen Kautschuk als Ursache von Urticaria und Quinckeschem Ödem. Klin Wochenschr 1927. 23: p. 1096-1097.

57. Karila, C., Brunet-Langot, D., Labbez, F., et al., Anaphylaxis during anesthesia: results of a 12-year survey at a French pediatric center. Allergy, 2005. 60(6): p. 828-34.

58. Bousquet, J., Flahault, A., Vandenplas, O., et al., Natural rubber latex allergy among health care workers: a systematic review of the evidence. J Allergy Clin Immunol, 2006. 118(2): p. 447-54.

59. Roberts, G., Lack, G., Northstone, K., et al., Prevalence of latex allergy in the community at age 7 years. Clin Exp Allergy, 2005. 35(3): p. 299-300.

60. Liebke, C., Niggemann, B., and Wahn, U., Sensitivity and allergy to latex in atopic and non-atopic children. Pediatr Allergy Immunol, 1996. 7(2): p. 103-7.

61. Bernardini, R., Novembre, E., Ingargiola, A., et al., Prevalence and risk factors of latex sensitization in an unselected pediatric population. J Allergy Clin Immunol, 1998. 101(5): p. 621-5.

62. Jorge, A., Lorente, F., and Taborda-Barata, L., Prevalence of latex sensitization and allergy in Portuguese children. Pediatr Allergy Immunol, 2006. 17(6): p. 466-73.

63. Charous, B.L., Blanco, C., Tarlo, S., et al., Natural rubber latex allergy after 12 years: recommendations and perspectives. J Allergy Clin Immunol, 2002. 109(1): p. 31-4.

64. Nettis, E., Assennato, G., Ferrannini, A., et al., Type I allergy to natural rubber latex and type IV allergy to rubber chemicals in health care workers with glove-related skin symptoms. Clin Exp Allergy, 2002. 32(3): p. 441-7.

65. LaMontagne, A.D., Radi, S., Elder, D.S., et al., Primary prevention of latex related sensitisation and occupational asthma: a systematic review. Occup Environ Med, 2006. 63(5): p. 359-64.

66. Bode, C.P., Fullers, U., Roseler, S., et al., Risk factors for latex hypersensitivity in childhood. Pediatr Allergy Immunol, 1996. 7(4): p. 157-63.

67. Cremer, R., Lorbacher, M., Hering, F., et al., Natural rubber latex sensitisation and allergy in patients with spina bifida, urogenital disorders and oesophageal atresia compared with a normal paediatric population. Eur J Pediatr Surg, 2007. 17(3): p. 194-8.

68. Dehlink, E., Prandstetter, C., Eiwegger, T., et al., Increased prevalence of latex-sensitization among children with chronic renal failure. Allergy, 2004. 59(7): p. 734-8.

69. Sparta, G., Kemper, M.J., Gerber, A.C., et al., Latex allergy in children with urological malformation and chronic renal failure. J Urol, 2004. 171(4): p. 1647-9.

70. Gentili, A., Ricci, G., Di Lorenzo, F.P., et al., Latex allergy in children with oesophageal atresia. Paediatr Anaesth, 2003. 13(8): p. 668-75.

71. Weissman, D.N. and Lewis, D.M., Allergic and latex-specific sensitization: route, frequency, and amount of exposure that are required to initiate IgE production. J Allergy Clin Immunol, 2002. 110(2 Suppl): p. S57-63.

72. Sussman, G.L., Beezhold, D.H., and Kurup, V.P., Allergens and natural rubber proteins. J Allergy Clin Immunol, 2002. 110(2 Suppl): p. S33-9.

73. Galli, S.J., Tsai, M., and Piliponsky, A.M., The development of allergic inflammation. Nature, 2008. 454(7203): p. 445-54.

74. Gould, H.J. and Sutton, B.J., IgE in allergy and asthma today. Nat Rev Immunol, 2008. 8(3): p. 205-17.

75. Blanco, C., Carrillo, T., Ortega, N., et al., Comparison of skin-prick test and specific serum IgE determination for the diagnosis of latex allergy. Clin Exp Allergy, 1998. 28(8): p. 971-6.

76. Hamilton, R.G., Peterson, E.L., and Ownby, D.R., Clinical and laboratory-based methods in the diagnosis of natural rubber latex allergy. J Allergy Clin Immunol, 2002. 110(2 Suppl): p. S47-56.

77. Poley, G.E., Jr. and Slater, J.E., Latex allergy. J Allergy Clin Immunol, 2000. 105(6 Pt 1): p. 1054-62.

78. Pridgeon, C., Wild, G., Ashworth, F., et al., Assessment of latex allergy in a healthcare population: are the available tests valid? Clin Exp Allergy, 2000. 30(10): p. 1444-9.

79. Bernardini, R., Pucci, N., Azzari, C., et al., Sensitivity and specificity of different skin prick tests with latex extracts in pediatric patients with suspected natural rubber latex allergy--a cohort study. Pediatr Allergy Immunol, 2008. 19(4): p. 315-8.

80. Buck, D., Latexallergie bei Kindern mit Spina bifida: Provokationstests und Risikofaktoren für eine klinische Manifestation. Dissertation, 2000.

81. Ownby, D.R., Magera, B., and Williams, P.B., A blinded, multi-center evaluation of two commercial in vitro tests for latex-specific IgE antibodies. Ann Allergy Asthma Immunol, 2000. 84(2): p. 193-6.

82. Allmers, H., Schmengler, J., and John, S.M., Decreasing incidence of occupational contact urticaria caused by natural rubber latex allergy in German health care workers. J Allergy Clin Immunol, 2004. 114(2): p. 347-51.

83. Gentili, A., Lima, M., Ricci, G., et al., Secondary prevention of latex allergy in children: analysis of results. Pediatr Med Chir, 2006. 28(4-6): p. 83-90.

84. Rueff, F., Schopf, P., Putz, K., et al., Effect of reduced exposure on natural rubber latex sensitization in health care workers. Ann Allergy Asthma Immunol, 2004. 92(5): p. 530-7.

85. D'Astous, J., Drouin, M.A., and Rhine, E., Intraoperative anaphylaxis secondary to allergy to latex in children who have spina bifida. Report of two cases. J Bone Joint Surg Am, 1992. 74(7): p. 1084-6.

86. Merguerian, P.A., Klein, R.B., Graven, M.A., et al., Intraoperative anaphylactic reaction due to latex hypersensitivity. Urology, 1991. 38(4): p. 301-3.

87. Gold, M., Swartz, J.S., Braude, B.M., et al., Intraoperative anaphylaxis: an association with latex sensitivity. J Allergy Clin Immunol, 1991. 87(3): p. 662-6.

88. Cremer, R., Hoppe, A., Korsch, E., et al., Natural rubber latex allergy: prevalence and risk factors in patients with spina bifida compared with atopic children and controls. Eur J Pediatr, 1998. 157(1): p. 13-6.

89. Michael, T., Niggemann, B., Moers, A., et al., Risk factors for latex allergy in patients with spina bifida. Clin Exp Allergy, 1996. 26(8): p. 934-9.

90. Nieto, A., Estornell, F., Mazon, A., et al., Allergy to latex in spina bifida: a multivariate study of associated factors in 100 consecutive patients. J Allergy Clin Immunol, 1996. 98(3): p. 501-7.

91. Szepfalusi, Z., Seidl, R., Bernert, G., et al., Latex sensitization in spina bifida appears disease-associated. J Pediatr, 1999. 134(3): p. 344-8.

92. Konz, K.R., Chia, J.K., Kurup, V.P., et al., Comparison of latex hypersensitivity among patients with neurologic defects. J Allergy Clin Immunol, 1995. 95(5 Pt 1): p. 950-4.

93. Buck, D., Michael, T., Wahn, U., et al., Ventricular shunts and the prevalence of sensitization and clinically relevant allergy to latex in patients with spina bifida. Pediatr Allergy Immunol, 2000. 11(2): p. 111-5.

94. Niggemann, B., Buck, D., Michael, T., et al., Latex provocation tests in patients with spina bifida: who is at risk of becoming symptomatic? J Allergy Clin Immunol, 1998. 102(4 Pt 1): p. 665-70.

95. Mazon, A., Nieto, A., Pamies, R., et al., Influence of the type of operations on the development of latex sensitization in children with myelomeningocele. J Pediatr Surg, 2005. 40(4): p. 688-92.

96. Beaudouin, E., Prestat, F., Schmitt, M., et al., High risk of sensitization to latex in children with spina bifida. Eur J Pediatr Surg, 1994. 4(2): p. 90-3.

97. Bernardini, R., Novembre, E., Lombardi, E., et al., Prevalence of and risk factors for latex sensitization in patients with spina bifida. J Urol, 1998. 160(5): p. 1775-8.

98. Hochleitner, B.W., Menardi, G., Haussler, B., et al., Spina bifida as an independent risk factor for sensitization to latex. J Urol, 2001. 166(6): p. 2370-3; discussion 2373-4.

99. Niggemann, B., Atopy and latex allergy in spina bifida: what's chicken, what's egg? Pediatr Allergy Immunol, 1997. 8(1): p. 51.

100. BGFA, Empfehlungen der interdisziplinären Arbeitsgruppe "Naturlatex - Allergie". BGFA Info Mai 1996, Sonderausgabe Latex, 1996.

101. Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie, Soforttyp-Allergie gegen Naturlatex. 1999. http://www.dgaki.de/Leitlinien/

102. Plewig, G.P., Bernhard; Ruëff, Franziska, Gefährdung durch Naturlatexallergie. Deutsches Ärzteblatt 1997. Ausgabe 12 vom 21.03.1997: p. Seite A-740 / B-605 / C-565.

103. Buck, D., Latexallergie bei Patienten mit Spina bifida. ASBH, 2001. 3/2001.

104. Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie, Spina bifida, Meningozele, Myelomeningozele. 2002. http://www.dgaki.de/Leitlinien/

105. Cremer, R., Kleine-Diepenbruck, U., Hering, F., et al., Reduction of latex sensitisation in spina bifida patients by a primary prophylaxis programme (five years experience). Eur J Pediatr Surg, 2002. 12 Suppl 1: p. S19-21.

106. Mazon, A., Nieto, A., Linana, J.J., et al., Latex sensitization in children with spina bifida: follow-up comparative study after two years. Ann Allergy Asthma Immunol, 2000. 84(2): p. 207-10.

107. Nieto, A., Mazon, A., Pamies, R., et al., Efficacy of latex avoidance for primary prevention of latex sensitization in children with spina bifida. J Pediatr, 2002. 140(3): p. 370-2.

108. Lau, S., Illi, S., Sommerfeld, C., et al., Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. Lancet, 2000. 356(9239): p. 1392-7.

109. Host, A., Andrae, S., Charkin, S., et al., Allergy testing in children: why, who, when and how? Allergy, 2003. 58(7): p. 559-69.

110. Kamtsiuris, P., Lange, M., and Schaffrath Rosario, A., [The German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS): sample design, response and nonresponse analysis]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2007. 50(5-6): p. 547-56.

111. Kurth BM, H.H., Hoffmann Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis. 2004.

112. Von Ehrenstein, O.S., Von Mutius, E., Illi, S., et al., Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. Clin Exp Allergy, 2000. 30(2): p. 187-93.

113. Weinmayr, G., Weiland, S.K., Bjorksten, B., et al., Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. Am J Respir Crit Care Med, 2007. 176(6): p. 565-74.

114. Niggemann, B. and Breiteneder, H., Latex allergy in children. Int Arch Allergy Immunol, 2000. 121(2): p. 98-107.

115. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Neurodermitis. 2008. http://leitlinien.net/

116. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter. 2006. http://leitlinien.net/

117. EUROCAT, Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal diagnosis, 1980-1986. EUROCAT Working Group. J Epidemiol Community Health, 1991. 45(1): p. 52-8.

118. Finnell, R.H., Gould, A., and Spiegelstein, O., Pathobiology and genetics of neural tube defects. Epilepsia, 2003. 44 Suppl 3: p. 14-23.

119. Group, E.W., Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal diagnosis, 1980-1986. EUROCAT Working Group. J Epidemiol Community Health, 1991. 45(1): p. 52-8.

120. Niggemann, B., Buck, D., Michael, T., et al., Latex allergy in spina bifida: at the turning point? J Allergy Clin Immunol, 2000. 106(6): p. 1201.

121. Lodrup Carlsen, K.C., Haland, G., Devulapalli, C.S., et al., Asthma in every fifth child in Oslo, Norway: a 10-year follow up of a birth cohort study. Allergy, 2006. 61(4): p. 454-60.

122. Burr, M.L., Wat, D., Evans, C., et al., Asthma prevalence in 1973, 1988 and 2003. Thorax, 2006. 61(4): p. 296-9.

123. Fuchs, T., Spitzauer, S., Vente, C., et al., Natural latex, grass pollen, and weed pollen share IgE epitopes. J Allergy Clin Immunol, 1997. 100(3): p. 356-64.

124. Ganglberger, E., Radauer, C., Wagner, S., et al., Hev b 8, the Hevea brasiliensis latex profilin, is a cross-reactive allergen of latex, plant foods and pollen. Int Arch Allergy Immunol, 2001. 125(3): p. 216-27.

125. Maziak, W., Behrens, T., Brasky, T.M., et al., Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany. Allergy, 2003. 58(7): p. 572-9.

126. Zollner, I.K., Weiland, S.K., Piechotowski, I., et al., No increase in the prevalence of asthma, allergies, and atopic sensitisation among children in Germany: 1992-2001. Thorax, 2005. 60(7): p. 545-8.

127. Wahn, U., What drives the allergic march? Allergy, 2000. 55(7): p. 591-9.

128. Frey, L. and Hauser, W.A., Epidemiology of neural tube defects. Epilepsia, 2003. 44 Suppl 3: p. 4-13.

129. Eiwegger, T., Dehlink, E., Schwindt, J., et al., Early exposure to latex products mediates latex sensitization in spina bifida but not in other diseases with comparable latex exposure rates. Clin Exp Allergy, 2006. 36(10): p. 1242-6.

130. Blümchen, K., Gerhold, K., Seib, C., et al., Intrathecal Sensitization as a Murine Model for Latex Allergy in Patients with Spina bifida. J Allergy Clin Immunol 2000. 107(2): p. 176-177.

131. Sokol, C.L., Barton, G.M., Farr, A.G., et al., A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses. Nat Immunol, 2007.

132. Mudde, G.C., Bheekha, R., and Bruijnzeel-Koomen, C.A., IgE-mediated antigen presentation. Allergy, 1995. 50(3): p. 193-9.

133. Task Force on Allergic Reactions to Latex. American Academy of Allergy and Immunology. Committee report. J Allergy Clin Immunol, 1993. 92(1 Pt 1): p. 16-8.

134. Kamtsiuris, P., Bergmann, E., Rattay, P., et al., [Use of medical services. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2007. 50(5-6): p. 836-50.

135. Sussman, G., Guidelines for the Management of Latex Allergies and Safe Latex Use in Health Care Facilities. American College of Allergy, Asthma & Immunology, 1996.

136. Cremer, R., Hoppe, A., Kleine-Diepenbruck, U., et al., Longitudinal study on latex sensitization in children with spina bifida. Pediatr Allergy Immunol, 1998. 9(1): p. 40-3.

137. Lau, S., Illi, S., Platts-Mills, T.A., et al., Longitudinal study on the relationship between cat allergen and endotoxin exposure, sensitization, cat-specific IgG and development of asthma in childhood--report of the German Multicentre Allergy Study (MAS 90). Allergy, 2005. 60(6): p. 766-73.

Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1 Fragebogen zur Erhebung der Daten in der Studiengruppe der latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida (fortgesetzt)

Tab. 2.2 Liste der Allergene, die im Haut-Prick-Test verwendet wurden.

Tab. 2.3 Einteilung des spezifischen IgE

Tab. 2.4 Deskriptive Parameter der latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida, exemplarisch für die Altersgruppe von 1-2 Jahren. Die Einteilung erfolgte nach Alter, Geschlecht und Familienanamnese

Tab. 2.5 Zielvariablen zum Vergleich der latexfrei operierten Spina bifida-Patienten (Studiengruppe) mit der gewichteten Subgruppe der Probanden der KIGGS-Studie (Vergleichsgruppe 2)

Tab. 3.1 Vergleich der deskriptiven Daten der latexfrei operierten Studiengruppe mit der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe

Tab. 3.2 Vergleich der Sensibilisierung gegen mindestens ein Inhalationsallergen in der latexfrei operierten Studiengruppe und der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe. Gegenüberstellung der adjustierten und der nicht-adjustierten Daten

Tab. 3.3 Vergleich der Allergie in der latexfrei operierten Studiengruppe und der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe. Gegenüberstellung der adjustierten und der nicht-adjustierten Daten

Tab. 3.4 Vergleich der Sensibilisierung und Allergie in der latexfrei operierten Studiengruppe und der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe. Gegenüberstellung der adjustierten und der nicht-adjustierten Daten.

Tab. 3.5 Vergleich der Variablen SX1, fx5, Atopie, allergische Erkrankungen und spezifischen Sensibilisierungen in der Studiengruppe mit der Vergleichsgruppe 2

Tab. 3.6 Anteil der Familien, die über das erhöhte Risiko einer Latexallergie und einer erhöhten Atopieneigung in den ersten Lebensjahren aufgeklärt worden sind.

Tab. 3.7 Vergleich der Aufklärung über das Risiko einer Latexallergie in deutschsprachigen und fremdsprachigen Familien

Tab. 4.1 Prävalenz der Latexsensibilisierung in der Allgemeinbevölkerung und in der vorliegenden Studie bei Patienten mit Spina bifida

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1 Th-1- und Th-2- Zelldifferenzierung aus der naiven CD4+ T-Zelle

Abb. 1.2 Modell zur Differenzierung der T-Zellen bei einer Erstsensibilisierung und anschließender Zweitsensibilisierung

Abb. 1.3 Intrathekale Sensibilisierung

Abb. 2.1 Prinzip der Messmethode des Gesamt-IgE

Abb. 2.2 Messung des spezifischen IgE

Abb. 2.3 Vergleich der latexfrei operierte Patienten mit Spina bifida (Studiengruppe) mit den nicht latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida (Vergleichsgruppe 1)

Abb. 2.4 Vergleich der latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida (Studiengruppe) mit den angepassten KIGGS-Referenzdaten (Vergleichsgruppe 2)

Abb. 3.1 Vergleich der Prävalenz der Latexsensibilisierung und Latexallergie bei latexfrei und nicht latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida

Abb. 3.2 Einteilung der Höhe der Latexsensibilisierung in CAP-Klassen bei der latexfrei operierten Studiengruppe und der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe

Abb. 3.3 Vergleich der Höhe des Gesamt-IgEs in der latexfrei operierten Studiengruppe und der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe

Abb. 3.4 Vergleich der Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene, Nahrungsmittelallergene und Atopie der latexfrei operierten Studiengruppe und der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe

Abb. 3.5 Prävalenz des Vorkommens spezifischer Antikörper gegen Inhalationsallergene in der latexfrei operierten Studiengruppe und der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe

Abb. 3.6 Prävalenz der allergischen Erkrankungen bei der latexfrei operierten Studiengruppe und der nicht latexfrei operierten Vergleichsgruppe

Abb. 3.7 Aufklärung über das Risiko einer Latexallergie in der latexfrei operierten Studiengruppe innerhalb der einzelnen Zentren

Abb. 3.8 Häufigkeit der Durchführung von Präventionsmaßnahmen in der Studiengruppe der 120 latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida.

Abb. 3.9 Korrelation der Aufklärung über die erhöhte Prävalenz von Latexallergien und der Prävalenz der Latexsensibilisierung in der Gruppe der 120 latexfrei operierten Patienten mit SB

Abb. 3.10 Korrelation zwischen Durchführung von Präventionsmaßnahmen und der Häufigkeit der Latexsensibilisierung bei latexfrei operierten Patienten mit Spina bifida

Anhang

Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Dr. Katharina Blümchen danken, ohne deren ständige Motivation und Unterstützung, ohne deren Ideen und Wissen diese Studie nicht möglich gewesen wäre. Sie war jederzeit für schwierige Fragestellungen, Poster, Vorträge und andere Hürden des Lebens eine kompetente und unverzichtbare Hilfe - eine bessere Betreuung kann man sich nicht wünschen.

Besonderer Dank gilt Professor Niggemann für die Überlassung dieses herausragenden Themas sowie die zuverlässige und engagierte Unterstützung insbesondere in den Entzügen dieser Arbeit.

Danke möchte ich auch allen Ärzten und Angestellten der verschiedenen Zentren: Dr. Michael, PD Dr. Cremer, Dr. Henne, Dr. Fricke, Frau Eisenhauer und Dr. Peters sowie allen Arzthelferinnen und Krankenschwestern; Gabriele Schultz und Alexander Rohrbach aus dem Allergielabor Prof. Wahn und Dr. Thomas Keil für die Hilfe bei der Statistik.

Dem Robert-Koch-Institut, allen voran PD Dr. Schlaud, möchte ich für die Bereitstellung der Referenzgruppe aus dem Datensatz der KiGGS-Studie sowie die gute Zusammenarbeit danken. Dr. Dietke Buck danke ich für Bereitstellung ihrer Daten.

Ein ganz besonderer Dank geht an alle Eltern und Patienten, die sich die Zeit genommen haben, an dieser Studie teilzunehmen.

Korrektur gelesen und Ideen gegeben haben: Bettina, Christiane, Ivonne, Merlin, Nani und Ruprecht. Ich danke Euch sehr.

Für eine durchgehende moralische Unterstützung, Motivation und vor allem Geduld, möchte ich meinen Eltern, meinen Brüdern und Ezequiel danken.

Gedenken möchte ich an dieser Stelle Dr. Hofmann, ehemaliger Chefarzt der Kinderchirurgie auf der Bult, der dieses Jahr verstorben ist. Er hat mit besonderem Engagement diese Arbeit unterstützt und bei mir die Begeisterung für die Kinderchirurgie geweckt.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Paula Elisa Bayer, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Latexsensibilisierung, Atopie und Allergie bei Kindern mit Spina bifida“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum Unterschrift