

Die Internationale Studie zu Asthma und Allergien im Kindesalter (ISAAC)

Forschungsstrategie, Methoden und Ausblick

S.K. Weiland¹, E. von Mutius² und U. Keil¹ für das ISAAC Steering Committee*

¹Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Universität Münster,

²Kinderklinik der Universität im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität, München

Schlüsselwörter

Asthma – Allergie – Kindheit – Epidemiologie – ISAAC

Key words

asthma – allergies – childhood – epidemiology – ISAAC

*ISAAC Steering Committee: N. Ait-Khaled (IUATLD, Paris, France)¹, G. Anabwani (Princess Marina Hospital, Gaborone, Botswana)¹, H.R. Anderson (St George's Hospital Medical School, London, UK), M.I. Asher (University of Auckland, Auckland, New Zealand)^{1,2,3,5}, R. Beasley (Wellington School of Medicine, Wellington, New Zealand)^{3,5}, B. Björkstén (University Hospital, Linköping, Sweden)^{1,3}, M.L. Burr (University of Wales, College of Medicine, Cardiff, UK), J. Crane (Wellington School of Medicine, Wellington, New Zealand), U. Keil (Universität Münster, Münster, Germany)¹, C.K.W. Lai (The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong)¹, J. Mallol (University of Santiago, Santiago, Chile)¹, F.D. Martinez (University of Arizona, Tucson, USA)¹,

Fortsetzung nächste Seite

Die Internationale Studie zu Asthma und Allergien im Kindesalter (ISAAC)*: Forschungsstrategie, Methoden und Ausblick

Über die Ursachen von Asthma und Allergien bei Kindern ist trotz erheblicher Forschungsanstrengungen nur wenig bekannt. Die International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) wurde entwickelt, um durch standardisierte Methodik und internationale Zusammenarbeit das Potential der Epidemiologie bei der Forschung nach den Ursachen dieser Erkrankungen zu nutzen. Die Ziele des ISAAC-Projektes sind: die Prävalenz und Schwere von Asthma, allergischer Rhinitis und atopischer Dermatitis bei Kindern in unterschiedlichen Studienzentren zu beschreiben und Vergleiche zwischen den Studienzentren durchzuführen; Ausgangswerte für die Abschätzung von zeitlichen Veränderungen in der Prävalenz und Schwere dieser Erkrankungen zu erheben; einen Rahmen für weitere ätiologische Erforschung der Bedeutung von Lebensstil, Umwelt, Genetik und medizinischer Versorgung für die Manifestation dieser Erkrankungen zu liefern. Die kollaborative Studie wird in 3 Phasen durchgeführt. Die Phase I von ISAAC wurde entwickelt, um mit einfachen, aber validen Methoden die Prävalenz und Schwere von Asthma und allergischen Erkrankungen bei Kindern in möglichst vielen definierten Populationen weltweit zu bestimmen. So ist es gelungen, die Studie in 155 Studienzentren auf allen 5 Kontinenten standardisiert durchzuführen. Die große Variabilität der Bedingungen, unter denen die untersuchten Kinder leben, ist eine ideale Voraussetzung für erfolgversprechende ökologische Analysen zur Bestimmung der Determinanten auf Populations- und Datenerhebung der Phase I ist abgeschlossen und erste Publikationen zur weltweiten Verteilung der Prävalenz dieser Erkrankungen werden in Kürze in internationalen Fachzeitschriften erscheinen.

The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rational methods and outlook

Despite considerable research little is known about the etiology of asthma and allergic disease. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) was developed to maximize the value of epidemiological research into asthma and allergies by establishing standardized methods and international collaboration. The aims of ISAAC are: to describe the prevalence and severity of asthma, rhinitis, and eczema in children living in different centres, and to make comparisons within and between countries; to obtain baseline measures for assessment of future trends in the prevalence and severity of these diseases; and to provide a framework for further etiological research into genetic, lifestyle, environmental, and medical care factors affecting these diseases. The collaborative study has 3 phases. Phase I was developed to assess the prevalence and severity of asthma and allergic disorders among children in many populations worldwide. The standardized study protocol has been completed successfully in 155 centers on all 5 continents. The great variability in living conditions between the study centers is ideal for ecologic analyses of determinants of disease in populations. First articles on the worldwide variation in prevalence of these diseases will be published soon.

Hintergrund

Trotz erheblicher Forschungsanstrengungen ist bisher nur wenig über die Ursachen von Asthma und Allergien bei Kindern bekannt [2, 9, 13]. Die Epidemiologie hat ein großes Potential, wichtige Beiträge für das Verständnis der Ursachen dieser Erkrankungen zu leisten, indem Risikofaktoren für Asth-

ma und Allergien erkannt werden und vielversprechende neue Perspektiven für weitere Ursachenforschung eröffnet werden [11, 12].

Bislang wurden die Möglichkeiten epidemiologischer Studien jedoch nicht voll genutzt, denn es fehlte an einer Standardisierung in der Falldefinition und in der Studienmethodik. Aufgrund dieser Mängel sind trotz einer weltweit sehr großen Zahl von bei Kindern durchgeführten Prävalenzstudien Vergleiche zwischen verschiedenen Regionen und über die Zeit kaum möglich [4]. Die International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) entstand durch das Zusammengehen zweier multinationaler kollaborativer Projekte, in denen die Unterschiede der Häufigkeit von Asthma zwischen Populationen untersucht werden sollten [1]. Eine 1990 in Bochum begonnene Initiative, um die Trends und Determinanten der Prävalenz von Asthma und Allergien zu untersuchen [8], wurde mit einem von Auckland, Neuseeland, initiierten Projekt, das besonders die Schwere von Asthma zwischen Populationen vergleichen wollte, zusammengelegt. ISAAC hat weltweit großes Interesse gefunden.

Zielsetzung

Die Ziele des ISAAC-Projektes [1] sind:

- die Prävalenz und Schwere von Asthma, allergischer Rhinitis und atopischer Dermatitis bei Kindern in unterschiedlichen Studienzentren zu beschreiben und Vergleiche zwischen den Studienzentren durchzuführen,
- Ausgangswerte für die Abschätzung von zeitlichen Veränderungen in der Prävalenz und Schwere dieser Erkrankungen zu erheben,
- einen Rahmen für weitere ätiologische Erforschung der Bedeutung von Lebensstil, Umwelt, Genetik und medizinischer Versorgung für die Manifestation dieser Erkrankungen zu liefern.

Die bisherige Forschung hat sich darauf konzentriert zu fragen, wieso einige Individuen z.B. an Asthma erkranken und andere Individuen nicht. Als wichtiger Risikofaktor wurde so z.B. eine Familienanamnese atopischer Krankheiten erkannt. Auch verschiedene Umweltfaktoren wurden im Zusammenhang mit dem Auftreten von Asthma und

Allergien untersucht. Individuelle Risikofaktoren, die innerhalb einer Population nur eine geringe Variabilität haben, können jedoch durch Studien innerhalb von Populationen nur schwer oder gar nicht erkannt werden. Darüber hinaus können sich Determinanten, die die Häufigkeit von Asthma und Allergien auf Populationesebene bestimmen, von denen, die die Erkrankungshäufigkeit von Individuen innerhalb einer Population bestimmen, unterscheiden. Von Vergleichen zwischen ganzen Bevölkerungen, die unter unterschiedlichen Bedingungen leben, sind daher wichtige Fortschritte bei der Erkenntnis von Krankheitsursachen zu erwarten [11, 12].

Ökologische Analysen, d.h. Studien, in denen die Erkrankungshäufigkeit mit den Lebensbedingungen in Populationen in Beziehung gesetzt wurde, haben auch in anderen Bereichen, z.B. bei Herz-Kreislauf- und Krebskrankheiten, wichtige Fortschritte gebracht [5, 12]. Bislang war die Untersuchung von Unterschieden zwischen Bevölkerungen nicht möglich, da keine praktikable und allgemein akzeptierte Methode zur Bestimmung der Prävalenz und Schwere von Asthma, allergischer Rhinitis und atopischer Dermatitis bei Kindern zur Verfügung stand. Zudem fehlte es an einer Koordination des Forschungsprogramms und der Datenauswertung. ISAAC wurde entwickelt, um diese Lücke zu schließen.

Methoden

Die kollaborative Studie wird in drei Phasen durchgeführt. Die Phase I von ISAAC wurde entwickelt, um mit einfachen, aber validen Methoden die Prävalenz und Schwere von Asthma und allergischen Erkrankungen bei Kindern in möglichst vielen definierten Populationen weltweit zu bestimmen [1]. Die Phase II von ISAAC sieht vor, in ausgewählten informativen Populationen die Ergebnisse der Phase I mit weiteren objektiven Parametern zu bestätigen und genauere Kenntnis über die Risikofaktoren dieser Erkrankungen zu erhalten. Die Phase III von ISAAC ist eine Wiederholung der Prävalenzstudien aus Phase I nach mindestens fünf Jahren, um weltweit die zeitlichen Veränderungen der Prävalenz und Schwere von Asthma und Allergien bei Kindern zu bestimmen.

Fortsetzung:

E.A. Mitchell (University of Auckland, Auckland, New Zealand)⁴, S. Montefort (University of Malta Medical School, G'Mangia, Malta)¹, N. Pearce (Wellington School of Medicine, Wellington, New Zealand), C.F. Robertson (Royal Children's Hospital, Parkville, Australia), J.R. Shah (Jaslok Hospital and Research Centre, Bombay, India)¹, B. Sibbald (University of Manchester, Manchester, UK), A.W. Stewart (University of Auckland, Auckland, New Zealand)², D.P. Strachan (St George's Hospital Medical School, London, UK)³, E. von Mutius (Kinderklinik der Universität, München, Germany), S.K. Weiland (Universität Münster, Münster, Germany)^{1,3,6}, H.C. Williams (University Hospital, Nottingham, UK). ¹Regional Coordinators, ²Chairperson of the ISAAC Steering Committee and Director of the ISAAC International Data Centre, ³ISAAC Executive, ⁴ISAAC International Data Centre, ⁵Coordinator, Phase One, ⁶Coordinator, Phase Two.

Teilnehmende Zentren

Die teilnehmenden Zentren wurden auf allen 5 Kontinenten rekrutiert. Dabei wurde besonderer Wert auf eine möglichst große Zahl von Zentren außerhalb der westlichen Welt, d.h. Westeuropa, Nordamerika, Australien und Neuseeland, gelegt. Jedes Studienzentrum war für die Finanzierung der Datenerhebung selbst verantwortlich. Nach der anfänglichen Registrierung mußte bis Dezember 1996 ein nach den von ISAAC aufgestellten Kriterien aufbereiteter Datensatz zur Verfügung gestellt werden.

Anhang 1. Kernfragebogen zu Asthma bei 13- – 14-Jährigen.

Asthma

Fragebogen zum Selbstaussfüllen durch 13 – 14-Jährige

1	Hattest Du irgendwann einmal beim Atmen pfeifende oder keuchende* Geräusche im Brustkorb?	ja nein	[] []
Wenn deine Antwort "nein" ist, mache bitte weiter mit Frage 6			
2	Hattest Du in den letzten 12 Monaten beim Atmen pfeifende oder keuchende* Geräusche im Brustkorb?	ja nein	[] []
Wenn deine Antwort "nein" ist, mache bitte weiter mit Frage 6			
3	Wieviele Anfälle von pfeifender oder keuchender* Atmung hattest Du in den letzten 12 Monaten?	keinen Anfall 1 – 3 Anfälle 4 – 12 Anfälle mehr als 12 Anfälle	[] [] [] [] []
4	Wie oft bist Du im Durchschnitt in den letzten 12 Monaten wegen pfeifender oder keuchender* Atmung aufgewacht?		
	nie deswegen aufgewacht		[]
	weniger als eine Nacht pro Woche		[]
	eine oder mehrere Nächte pro Woche		[]
5	Hast Du wegen pfeifender oder keuchender* Atmung in den letzten 12 Monaten schon einmal so schlecht Luft gekriegt, daß Du beim Reden schon nach ein oder zwei Worten wieder Luft holen mußt?	ja nein	[] []
6	Hattest Du irgendwann einmal Asthma?	ja nein	[] []
7	Hattest Du in den letzten 12 Monaten pfeifende oder keuchende* Atemgeräusche im Brustkorb während oder nach körperlicher Anstrengung?	ja nein	[] []
8	Hattest Du in den letzten 12 Monaten jemals nachts einen trockenen Reizhusten, obwohl Du keine Erkältung oder Bronchitis hattest?	ja nein	[] []

* = in Teilen der neuen Bundesländer könnte tiefend besser als keuchend geeignet sein

Auswahl der Studienteilnehmer

Die Studienpopulation sind Schulkinder in einem definierten geographischen Gebiet (ISAAC-Zentrum). Es wurden 2 Altersgruppen untersucht: 13- bis 14-Jährige und 6- bis 7-Jährige. Die Stichprobenziehung erfolgte anhand von Schulen (cluster sampling).

Die ältere Altersgruppe wurde ausgewählt, um eine Periode zu erfassen, in der die Mortalität an Asthma höher ist und um ein Selbstaussfüllen von Fragebögen und Videofragebögen zu ermöglichen. Die jüngere Altersgruppe wurde untersucht, um auch die frühe Kindheit, in der Krankenhausaufnahmen wegen Asthma häufiger vorkommen, zu berücksichtigen.

Stichprobenumfang

Grundlage für die Berechnung des notwendigen Stichprobenumfanges war die Absicht, auch Unterschiede bei schwerem Asthma, dessen Prävalenz gering ist, erkennen zu können. Es wurde errechnet, daß ein Stichprobenumfang von 3.000 Kindern ausreichend sei, um einen Unterschied in der 12-Monats-Periodenprävalenz von schweren Asthmasymptomen von 5% in einem Zentrum und 3% in einem anderen Zentrum mit einer Power von 90% erkennen zu können ($\alpha < 0.01$). Für den Vergleich der 12-Monats-Periodenprävalenz von leichten Asthmasymptomen sind mindestens 1.000 Kinder erforderlich.

Schriftliche Kernfragebögen

Von den Initiatoren des ISAAC-Projektes sind standardisierte Fragebögen, um die Häufigkeit und Schwere von Asthma, allergischer Rhinitis und atopischer Dermatitis bei Kindern zu bestimmen, entwickelt worden. Die Fragebögen umfassen pro Krankheitsentität eine Seite und sind analog aufgebaut. Sie konzentrieren sich auf die Erfassung von Symptomen, um von dem Diagnoseverhalten von Ärzten, das sich international stark unterscheiden kann, unabhängig zu sein [8]. Die Fragebögen beginnen mit sensitiven Fragen nach der Lebenszeitprävalenz von krankheits-

spezifischen Symptomen und betreffen dann das Auftreten dieser Symptome in den vorhergehenden 12 Monaten. Anhand der darauf folgenden Fragen sollen die Spezifität erhöht und die Schwere der Erkrankung abgeschätzt werden. Die Fragen nach der Diagnose erscheinen erst am Ende des jeweiligen Fragebogens. Während die 13- bis 14-Jährigen die Fragebögen im Klassenraum selbst beantworten, richten sich die Fragebögen zur Erkrankungshäufigkeit bei den 6- bis 7-Jährigen an deren Eltern. Die schriftlichen Kernfragebögen mußten in jedem ISAAC-Zentrum bei den 13- bis 14-Jährigen eingesetzt werden.

Sie konnten jedoch von den lokalen Studienleitern um weitere Fragen ergänzt werden. Die Original-Fragebögen sind in englischer Sprache verfaßt [1]. Für die Übersetzung der Fragebögen wurden standardisierte Richtlinien entwickelt und den teilnehmenden Studienzentren zur Verfügung gestellt [16]. Entsprechend dieser Vorgaben wurden die im deutschen Sprachraum eingesetzten Fragebögen erarbeitet (Anhang 1 – 6).

Videofragebogen

Da trotz der großen Sorgfalt bei der Übersetzung Einschränkungen der Vergleichbarkeit aufgrund von Übersetzungsproblemen nicht auszuschließen waren, wurde zusätzlich für die 13- bis 14-jährigen Studienteilnehmer ein Videofragebogen entwickelt und für den Einsatz in der Phase I von ISAAC dringend empfohlen [1, 14, 15]. In diesem Videofragebogen werden in 5 Sequenzen Jugendliche mit unterschiedlichen Symptomen von Asthma gezeigt:

- Asthmasymptome (Giemen und Dyspnoe) in Ruhe,
- Asthmasymptome bei Belastung,
- nächtliches Aufwachen mit Asthmasymptomen,
- nächtliches Aufwachen mit trockenem Husten,
- schwerer Asthmaanfall.

Im Anschluß an die jeweiligen Sequenzen wurden die Jugendlichen gefragt, auf dem ausgeteilten Antwortbogen anzukreuzen, ob sie selber schon einmal so geatmet hatten und, wenn ja, ob dies im letzten Jahr bzw. im letzten Monat der Fall gewesen war.

Validität der Erhebungsinstrumente

Voraussetzung für den deutschsprachigen Fragebogen zu asthmatischen Atemwegserkrankungen war eine valide Übersetzung der englischen Umschreibung "wheezing and whistling in the chest" zu finden. Hierzu wurde eine Untersuchung in Berlin, Leipzig und München durchgeführt, in deren Rahmen an Asthma erkrankte Kinder und deren Eltern befragt wurden, wie sie die Symptome während eines Asthmaanfalles am ehesten be-

Anhang 2. Kernfragebogen zu Asthma bei 6- bis 7-Jährigen.

Asthma Fragebogen für Eltern von 6 – 7 Jahre alten Kindern			
1	Hatte Ihr Kind irgendwann einmal beim Atmen pfeifende oder keuchende* Geräusche im Brustkorb?	ja nein	[] []
Wenn Ihre Antwort "nein" ist, machen Sie bitte weiter mit Frage 6			
2	Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten beim Atmen pfeifende oder keuchende* Geräusche im Brustkorb?	ja nein	[] []
Wenn Ihre Antwort "nein" ist, machen Sie bitte weiter mit Frage 6			
3	Wieviele Anfälle von pfeifender oder keuchender* Atmung hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten?	keinen Anfall 1 – 3 Anfälle 4 – 12 Anfälle mehr als 12 Anfälle	[] [] [] []
4	Wie oft ist Ihr Kind im Durchschnitt in den letzten 12 Monaten wegen pfeifender oder keuchender* Atmung aufgewacht?		
	nie deswegen aufgewacht		[]
	weniger als eine Nacht pro Woche		[]
	eine oder mehrere Nächte pro Woche		[]
5	War die pfeifende oder keuchende* Atmung in den letzten 12 Monaten jemals so stark, daß Ihr Kind beim Reden schon nach ein oder zwei Worten wieder Luft holen mußte?	ja nein	[] []
6	Hatte Ihr Kind irgendwann einmal Asthma?	ja nein	[] []
7	Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten jemals pfeifende oder keuchende* Atemgeräusche im Brustkorb während oder nach körperlicher Anstrengung?	ja nein	[] []
8	Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten nachts einen trockenen Reizhusten, obwohl es keine Erkältung oder Bronchitis hattest?	ja nein	[] []

* = in Teilen der neuen Bundesländer könnte fliegend besser als keuchend geeignet sein

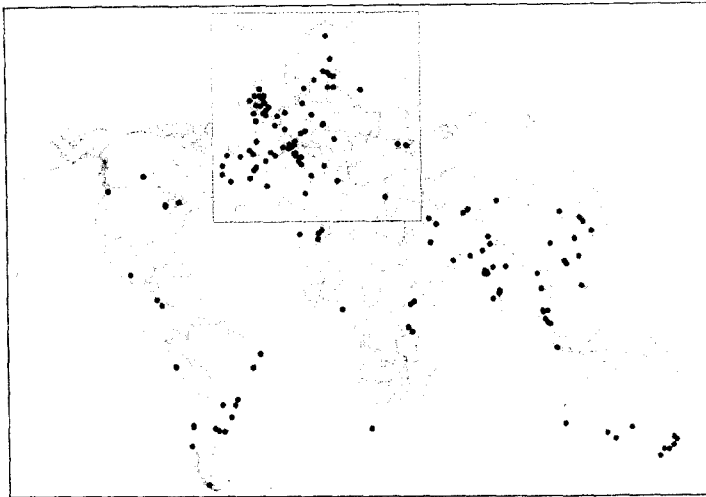


Abb. 1. Regionale Verteilung der Studienzentren der Phase I des ISAAC-Projektes.

schreiben würden [17]. Die von den Betroffenen am besten bewerteten Formulierungen wurden im Fragebogen verwendet, um die Verständlichkeit in der Allgemeinbevölkerung zu erhöhen. Die Validität der deutschsprachigen Fragebögen zur Bestimmung der Prävalenz von Asthmasymptomen ist im Vergleich zu bronchialer Hyperreaktivität nach Kaltluftprovokation beschrieben worden [18]. Auch die Validität des Videofragebogens [14, 15], sowie der schriftlichen Fragebogen zu allergischer Rhinitis [6] und atopischer Dermatitis [19] ist in mehreren Publikationen dokumentiert.

Datenaufbereitung und Auswertung

Die von den Eltern bzw. Kindern beantworteten Fragebögen wurden auf elektronische Datenträger eingegeben und entsprechend des ISAAC-Coding and Data/Transfer/Manuals an das internationale Datenzentrum in Auckland, Neuseeland geschickt. Dort wurden alle Daten aufwendig überprüft und erste Auswertungen vorgenommen.

Organisation

Das ISAAC-Projekt wird von dem Steering Committee, welches sich jährlich trifft, geleitet. Die Tagesgeschäfte werden durch das Executive des Steering Committee koordiniert. Regionale Koordinatoren sind für größere Regionen der Welt, die sich an denen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) orientieren, verantwortlich. Innerhalb dieser Regionen sind nationale Koordinatoren für die enge Zusammenarbeit mit den nationalen Studienzentren zuständig. Das Internationale Datenzentrum für die Phase I ist in Auckland, Neuseeland.

Pilotstudie

Der schriftliche Fragebogen zu Asthma sowie der Videofragebogen wurden 1991 in einer Pilotstudie [8] bei 12- bis 15-jährigen Schülern in 5 Studienzentren getestet: Adelaide und Sydney in Australien, Bochum in Deutschland, West Sussex in England und Wellington in Neuseeland. In Bochum hatten

Tab. 1. Prävalenz (in %) von Asthmasymptomen bei 12- – 15-Jährigen in Deutschland, England, Neuseeland und Australien [8].

Symptome in den letzten 12 Monaten	Bochum (n = 1.928) %	West Sussex (n = 2.097) %	Wellington (n = 1.863) %	Adelaide (n = 1.428) %	Sydney (n = 1.519) %
Schriftlicher Fragebogen#					
Pfeifende Atemgeräusche	20	29*	28*	29*	30*
Schwerer Asthmaanfall mit Einschränkung der Sprache	6	7	11*	10*	13*
Videofragebogen#					
Pfeifende Atemgeräusche (Sequenz 1 – 3)	27	30	36*	37*	40*
Schwerer Asthmaanfall (Sequenz 5)	4	9*	15*	17*	17*

= Eigenangaben von 12- – 15-Jährigen. * = p < 0,05 im Vergleich zu Bochum

Anhang 3. Kernfragebogen zu allergischer Rhinitis bei 13- – 14-Jährigen.

Rhinitis			
Fragebogen zum Selbstaussfüllen durch 13- – 14-Jährige			
1	Hattest Du irgendwann einmal Niesanfalle oder eine laufende, verstopfte oder juckende Nase, obwohl Du <u>nicht</u> erkältet war?	ja nein	[] []
Wenn Ihre Antwort "nein" ist, machen Sie bitte weiter mit Frage 6			
2	Hattest Du in den letzten 12 Monaten Niesanfalle oder eine laufende, verstopfte oder juckende Nase, obwohl Du <u>nicht</u> erkältet war?	ja nein	[] []
Wenn Ihre Antwort "nein" ist, machen Sie bitte weiter mit Frage 6			
3	Hattest Du in den letzten 12 Monaten gleichzeitig mit diesen Nasenbeschwerden auch juckende oder tränende Augen?	ja nein	[] []
4	Wann in den letzten 12 Monaten traten die Nasenbeschwerden auf? (Mehrere Antworten sind möglich)		
	Januar []	Mai []	September []
	Februar []	Juni []	Oktober []
	März []	Juli []	November []
	April []	August []	Dezember []
5	Wie stark haben Dich die Nasenbeschwerden in den letzten 12 Monaten bei Deinen Aktivitäten eingeschränkt?	gar nicht wenig mittelstark stark	[] [] [] []
6	Hattest Du irgendwann einmal Heuschnupfen?	ja nein	[] []

Anhang 4. Kernfragebogen zu allergischer Rhinitis bei 6- – 7-Jährigen.

Rhinitis			
Fragebogen für Eltern von 6 – 7 Jahre alten Kindern			
1	Hatte Ihr Kind irgendwann einmal Niesanfalle oder eine laufende, verstopfte oder juckende Nase, obwohl es nicht erkältet war?	ja nein	[] []
Wenn deine Antwort "nein" ist, mache bitte weiter mit Frage 6			
2	Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten Niesanfalle oder eine laufende, verstopfte oder juckende Nase, obwohl es nicht erkältet war?	ja nein	[] []
Wenn Ihre Antwort "nein" ist, machen Sie bitte weiter mit Frage 6			
3	Hatte Ihr Kind in den letzten 12 Monaten gleichzeitig mit diesen Nasenbeschwerden auch juckende oder tränende Augen?	ja nein	[] []
4	Wann in den letzten 12 Monaten traten die Nasenbeschwerden auf? (Mehrere Antworten sind möglich)		
	Januar []	Mai []	September []
	Februar []	Juni []	Oktober []
	März []	Juli []	November []
	April []	August []	Dezember []
5	Wie stark war Ihr Kind in den letzten 12 Monaten durch die Nasenbeschwerden in seinen Aktivitäten eingeschränkt?	gar nicht wenig mittelstark stark	[] [] [] []
6	Hatte Ihr Kind irgendwann einmal Heuschnupfen?	ja nein	[] []

20% der Jugendlichen anhand des schriftlichen Fragebogens und 27% anhand des Videofragebogens angegeben, in den vergangenen 12 Monaten Asthmasymptome gehabt zu haben (Tab. 1). Diese zunächst hoch erscheinenden Zahlen relativieren sich, wenn man sie mit denen der Zentren in England, Australien und Neuseeland vergleicht. In allen 4 Studienzentren liegen die Raten signifikant höher. Zwischen den angelsächsischen Zentren zeigen die Schätzungen der 12-Monats-Periodenprävalenz von Asthmasymptomen anhand des schriftlichen Fragebogens nur geringe Unterschiede.

Ein etwas anderes Bild ergibt sich beim Vergleich der 12-Monats-Prävalenz von schweren Asthmaanfällen. Es zeigen sich deutlich höhere Raten bei den 12- bis 15-Jährigen in Australien und Neuseeland als bei deren Altersgenossen in Bochum und West Sussex. Die Unterschiede in der Prävalenz von schweren Asthmasymptomen zwischen den europäischen und den australischen und neuseeländischen Zentren bestätigen die zwischen diesen Ländern beobachteten Unterschiede in der Asthmamortalitat [8].

Hauptstudie

Datensammlung

ISAAC ist weltweit auf großes Interesse und Enthusiasmus gestoßen. In dem internationalen Datenzentrum in Auckland liegen mittlerweile Daten aus 155 Zentren in 56 Ländern vor. Diese beziehen sich auf 463.801 Kinder im Alter von 13 – 14 Jahren und auf 257.800 Kinder im Alter von 6 – 7 Jahren (91 Zentren). Abbildung 1 zeigt die Verteilung der ISAAC-Studienzentren, deren Datensatz nach der Qualitätsprüfung im Datenzentrum für die Auswertungen akzeptiert wurde. Man sieht, daß es gelungen ist, Zentren in allen 5 Kontinenten zu rekrutieren. Die Dichte von ISAAC-Zentren ist zwar wie erwartet in Westeuropa am größten, jedoch ist die Studie auch in über 100 Zentren in anderen Teilen der Welt auf die gleiche standardisierte Art und Weise durchgeführt worden. Deutschland ist mit 2 Zentren, Münster und Greifswald, vertreten.

Anhang 5. Kernfragebogen zu atopischem Ekzem bei 13- – 14-Jährigen.

Ekzem Fragebogen zum Selbstausfüllen durch 13- – 14-Jährige		
1	Hattest Du irgendwann einmal einen juckenden Hautausschlag, der stärker oder schwächer über mindestens 6 Monate auftrat?	ja [] nein []
Wenn deine Antwort "nein" ist, mache bitte weiter mit Frage 6		
2	Trat dieser juckende Hautausschlag auch in den letzten 12 Monaten auf?	ja [] nein []
Wenn deine Antwort "nein" ist, mache bitte weiter mit Frage 6		
3	Trat dieser juckende Hautausschlag irgendwann einmal an einer der folgenden Stellen auf: In den Ellenbeugen oder Kniekehlen, an den Hand-/ oder Fußgelenken, im Gesicht, am Hals?	ja [] nein []
4	Ist dieser juckende Hautausschlag in den letzten 12 Monaten jemals vollständig verschwunden?	ja [] nein []
5	Wie oft bist Du im Durchschnitt in den letzten 12 Monaten wegen dieses juckenden Hautausschlages nachts aufgewacht?	
	nie in den letzten 12 Monaten	[]
	weniger als eine Nacht pro Woche	[]
	eine Nacht und mehr pro Woche	[]
6	Hattest Du irgendwann einmal Neurodermitis? (Atopisches Ekzem, Endogenes Ekzem?)	ja [] nein []

Geplante Auswertungen

In einem ersten Auswertungsschritt sind 4 Papiere fertiggestellt worden. Jeweils ein Papier beschäftigt sich mit der weltweiten Variation in der Prävalenz von Symptomen von Asthma, von allergischer Rhinokonjunktivitis und von atopischer Dermatitis bei Kindern. Ein viertes Papier gibt einen Gesamtüberblick über die weltweite Verteilung der Prävalenz dieser Erkrankungen und über deren Relation auf Populationsebene. Erste Ergebnisse der Phase I des ISAAC-Projektes werden also in Kürze im internationalen Schrifttum verfügbar sein. Derzeit werden durch mehrere Arbeitsgruppen innerhalb des ISAAC Steering Committee ökologische Analysen durchgeführt und weitere sind geplant. Faktoren, deren Bedeutung auf Populationsebene untersucht werden, sind unter anderen Klima, ökonomische Entwicklung, Infektionen, Impfungen und Ernährung.

Ausblick

Im Rahmen des ISAAC-Projektes ist es sehr erfolgreich gelungen, standardisiert erhobene Prävalenzdaten zu Asthma und Allergien bei Kindern in 155 Zentren weltweit zu erheben. Die große Variabilität in den Bedingungen, unter denen die untersuchten Kinder leben, ist eine ideale Voraussetzung für erfolgversprechende ökologische Analysen. Allerdings ist es wichtig, die beobachteten Unterschiede in der Phase II von ISAAC auch mit objektiven Parametern zu bestätigen. Ein ganz wichtiger Teil des ISAAC-Projektes ist die Phase III, d.h. die Wiederholung der Prävalenzstudien aus Phase I nach mindestens 5 Jahren, um zeitliche Veränderungen feststellen zu können. Diese Phase erlaubt nicht nur, standardisiert Aussagen zu zeitlichen Veränderungen der Prävalenz in vielen Zentren weltweit zu machen [7], sondern auch durch Analysen von zeitlichen Trends ätiologische Fragestellungen zu untersuchen.

Literatur

- [1] Asher M.L., U. Keil, H.R. Anderson, R. Beasley, J. Crane, F. Martinez, E.A. Mitchell, N. Pearce, B. Sibbald, A.W. Steward, D. Strachan, S.K. Weiland, H.C. Williams: International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur. Respir. J.* 8, 483-491 (1995).
- [2] Becklake M.R., P. Ernst: Environmental factors. *Lancet* 350, SIII0-SIII3 (1997).
- [3] Braum-Fahrlander C., B. Wüthrich, M. Gassner, L. Grize, F.H. Sennhauser, H.S. Varonier et al.: Validation of a rhinitis symptom questionnaire (ISAAC core questions) in a population of Swiss schoolchildren visiting the school health services. *Pediatr. Allergy Immunol.* 8, 75-82 (1997).
- [4] Burr M.L., E.S. Lumb, S. Andrae, B.M.J. Barry, F. Nagel: Childhood asthma in four countries: a comparative study. *Int. J. Epidemiol.* 23, 341-347 (1994).
- [5] Doll R., P. Payne, J. Waterhouse: Cancer incidence in five continents: A technical report. Springer (for UICC), Berlin 1966.
- [6] Lai C.K.W., J.K.W. Chan, G. Wong, A. Ho, D. Choy, J. Lau, R. Leung: Comparison of the ISAAC video questionnaire (AVQ 3.0) with the ISAAC written questionnaire for estimating asthma associated with bronchial hyperreactivity. *Clin. Exp. Allergy* 27, 540-545 (1997).
- [7] Magnus P., J.K.K. Jaakkola: Secular trends in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross-sectional surveys. *BMJ* 314, 1795-1799 (1997).
- [8] Pearce N., S. Weiland, U. Keil, P. Laneridge, H.R. Anderson, D. Strachan, A. Bauman, L. Young, P.

Anhang 6. Kernfragebogen zu atopischem Ekzem bei 6- – 7-Jährigen.

Ekzem

Fragebogen für Eltern von 6 – 7 Jahre alten Kindern

1	Hatte Ihr Kind irgendwann einmal einen juckenden Hautausschlag, der stärker oder schwächer über mindestens 6 Monate auftrat?	ja nein	[] []
Wenn Ihre Antwort "nein" ist, machen Sie bitte weiter mit Frage 7			
2	Trat dieser juckende Hautausschlag bei Ihrem Kind auch in den letzten 12 Monaten auf?	ja nein	[] []
Wenn Ihre Antwort "nein" ist, machen Sie bitte weiter mit Frage 7			
3	Trat dieser juckende Hautausschlag bei Ihrem Kind irgendwann einmal an einer der folgenden Körperstellen auf: In den Ellenbeugen oder Kniekehlen, an den Hand- oder Fußgelenken, im Gesicht, am Hals?	ja nein	[] []
4	In welchem Alter trat bei Ihrem Kind dieser juckende Hautausschlag zum ersten Mal auf? vor dem 2. Lebensjahr im 2. – 4. Lebensjahr nach dem 4. Lebensjahr		[] [] []
5	Ist dieser juckende Hautausschlag bei Ihrem Kind in den letzten 12 Monaten jemals vollständig verschwunden?	ja nein	[] []
6	Wie oft ist Ihr Kind im Durchschnitt in den letzten 12 Monaten wegen dieses juckenden Hautausschlages nachts aufgewacht? nie in den letzten 12 Monaten weniger als eine Nacht pro Woche eine Nacht und mehr pro Woche		[] [] []
7	Hatte Ihr Kind irgendwann einmal Neurodermitis? (Atopisches Ekzem, Endogenes Ekzem?)	ja nein	[] []

Gilvas, D. Kuffin, J. Crane, R. Beasley. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zealand: an international comparison using the ISAAC written and video questionnaires. *Eur. Respir. J.* 6, 1455-1461 (1993).

- [9] *Peat J.K.*: Prevention of asthma. *Eur. Respir. J.* 9, 1545-1555 (1996).
- [10] *Popescu C.M., R. Popescu, H. Williams, D. Forsea*: Community validation of the UK diagnostic criteria for atopic dermatitis in Romanian school children. *Br. J. Dermatol.* 138, 436-442 (1998).
- [11] *Rose G.*: Sick individuals and sick populations. *Int. J. Epidemiol.* 14, 32-38 (1985).
- [12] *Rose G.*: The strategy of preventive medicine. Oxford University Press, Oxford 1992.
- [13] *Sears M.R.*: Epidemiology of childhood asthma. *Lancet* 350, 1015-1020 (1997).
- [14] *Shaw R., J. Crane, N. Pearce, C.D. Burgess, P. Bremner, K. Woodman et al.*: Comparison of a video questionnaire with the IUATLD written questionnaire for measuring asthma prevalence. *Clin. Exp. Allergy* 22, 561-568 (1992).
- [15] *Shaw R., K. Woodman, M. Ayson, S. Dibdin, R. Winkelmann, J. Crane et al.*: Measuring the prevalence of bronchial hyperresponsiveness in children. *Int. J. Epidemiol.* 24, 597-602 (1995).
- [16] *Weiland S.K., R. Beasley, D. Strachan*: Guidelines for the Translation of Questionnaires. ISAAC Phase One Co-ordinating Committee, Münster, Germany 1993.
- [17] *Weiland S.K., J. Kugler, E. von Mutius, N. Schmitz, C. Fritsch, U. Wahn, U. Keil*: Die Sprache asthmakranker Kinder. Eine Untersuchung zur Symptombeschreibung. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 141, 878-882 (1993).
- [18] *Weiland S.K., E. von Mutius, T. Nicolai, R. Wolff*: Children's responses to the ISAAC questionnaire on asthma: comparisons with parents reports and the validity in relation to BHR. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 149, A917 (1994).
- [19] *Williams H.C., P.G.J. Burney, A.C. Pembroke, R.J. Hay*: Validation of the UK diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. *Br. J. Dermatol.* 135, 12-17 (1996).

PD Dr. med. S.K. Weiland
Institut für Epidemiologie und
Sozialmedizin
Universität Münster
Domagkstraße 3
D-48129 Münster