



**Konzept für eine
umweltepidemiologische
Geburtskohorte als Beitrag
zur gesundheitsbezogenen
Umweltbeobachtung des
Bundes (GUB)**

UMWELTFORSCHUNGSPLAN DES
BUNDESMINISTERIUMS FÜR UMWELT,
NATURSCHUTZ UND REAKTORSICHERHEIT

Forschungskennzahl 3708 61 201 2

UBA-FB-Nr.: 001621

**Konzept für eine
umweltepidemiologische
Geburtskohorte als Beitrag zur
gesundheitsbezogenen
Umweltbeobachtung des Bundes (GUB)**

von

Dipl.-L.-Ökol. Börge Schmidt, MEd

Silke Andrich, MA

Sina Nettekoven, MSc

Dr. Christian Lösch

Dr. Claudia Pieper

Prof. Dr. Susanne Moebus, MPH

Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel

Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie,
Universitätsklinikum Essen

Institutsdirektor/Projektleiter: Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

UMWELTBUNDESAMT

Diese Publikation ist ausschließlich als Download unter <http://www.uba.de/uba-info-medien/4549.html> verfügbar.

Die in der Studie geäußerten Ansichten und Meinungen müssen nicht mit denen des Herausgebers übereinstimmen.

Durchführung der Studie: Universitätsklinikum Essen
Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
Hufelandstr. 55
45122 Essen

Abschlussdatum: November 2011

Herausgeber: Umweltbundesamt
Wörlitzer Platz 1
06844 Dessau-Roßlau
Tel.: 0340/2103-0
Telefax: 0340/2103 2285
E-Mail: info@umweltbundesamt.de
Internet: <http://www.umweltbundesamt.de>
<http://fuer-mensch-und-umwelt.de/>

Fachbegleitung: Fachgebiet II 1.2 Toxikologie, Gesundheitsbezogene Umweltbeobachtung
Christine Schulz

Dessau-Roßlau, Juli 2013

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	13
Abbildungsverzeichnis	15
Abkürzungsverzeichnis	17
1 Einleitung	21
1.1 Hintergrund, Ziele und Nutzen einer umweltepidemiologischen Geburtskohorte des Bundes	21
1.2 Vorgehensweise bei der Konzepterstellung.....	23
2 Designaspekte.....	31
2.1 Auswahl der Studienregionen	31
2.2 Kohortengröße	33
2.2.1 Größe der Gesamtkohorte.....	33
2.2.2 Größe der Teilstichproben	40
2.2.3 Eingebettete Fall-Kontroll-Studien.....	44
2.3 Rekrutierung	45
2.3.1 Vorgehen bei der Ansprache	45
2.3.2 Einschlusskriterien	48
2.3.3 Vorgehen bei der Ansprache spezieller Gruppen	50
2.3.4 Einsatz von Incentives und Öffentlichkeitsarbeit.....	51
2.4 Frequenz und Zeitpunkte der Erhebungen.....	55
2.5 Zeitverläufe der Studie.....	59
2.6 Fokusgruppenbefragungen, Machbarkeits- und Validierungsstudien	62
2.7 Integratives Konzept	65
3 Themenbereiche.....	67
3.1 Umweltschadstoffe/-faktoren und ihr Einfluss auf neurologische Entwicklungsstörungen und kognitive Fähigkeiten.....	67
3.1.1 Public-Health-Relevanz und Forschungsbedarf	67
3.1.2 Zu berücksichtigende Expositionen	70
3.1.3 Confounder, Mediatoren und Effektmodifikatoren	73
3.2 Endokrin wirksame Umweltschadstoffe und ihr Einfluss auf die reproduktive Entwicklung	77
3.2.1 Public-Health-Relevanz und Forschungsbedarf	77
3.2.2 Zu berücksichtigende Expositionen	88
3.2.3 Confounder, Mediatoren und Effektmodifikatoren	91
3.3 Umweltschadstoffe/-faktoren und ihr Einfluss auf geburts- bzw. schwangerschaftsbezogene Outcomes	94
3.3.1 Public-Health-Relevanz und Forschungsbedarf	94
3.3.2 Zu berücksichtigende Expositionen	95
3.3.3 Confounder, Mediatoren und Effektmodifikatoren	99

3.4	Innen- und Außenluftverschmutzung sowie Inhalations-allergene und ihr Einfluss auf Asthma, Allergien und Atemwegserkrankungen.....	103
3.4.1	Public-Health-Relevanz und Forschungsbedarf	103
3.4.2	Zu berücksichtigende Expositionen	107
3.4.3	Confounder, Mediatoren und Effektmodifikatoren	110
3.5	Umweltschadstoffe/-faktoren und ihr Einfluss auf Adipositas und Insulinresistenz bzw. Diabetes.....	112
3.5.1	Public-Health-Relevanz und Forschungsbedarf	112
3.5.2	Zu berücksichtigende Expositionen	123
3.5.3	Confounder, Mediatoren und Effektmodifikatoren	125
4	Expositionserfassung	127
4.1	Chemische Expositionen.....	127
4.1.1	Allgemeines zur Erfassung chemischer Expositionen.....	127
4.1.2	Humanbiomonitoring und biologische Probennahme	128
4.1.3	Luftschadstoffe und Hausstaub	136
4.1.4	Wasserschadstoffe	139
4.1.5	Weitere expositionsrelevante Informationen.....	140
4.2	Physikalische Expositionen	148
4.2.1	Allgemeines zur Erfassung physikalischer Expositionen.....	148
4.2.2	Bebaute Umwelt	148
4.2.3	Lärmerfassung	149
4.2.4	Strahlung.....	151
4.3	Biologische Expositionen	153
4.3.1	Allgemeines zur Erfassung biologischer Expositionen	153
4.3.2	Bioallergene.....	153
4.3.2	Infektionen.....	155
4.3.3	Glukosemetabolismus der Mutter während der Schwangerschaft	156
4.3.4	Endokrine Biomarker	157
4.3.5	Gesundheitszustand der Eltern	159
4.4	Genomische Faktoren	161
4.4.1	Allgemeines zur Erfassung genomischer Faktoren	161
4.4.2	Genomische DNA	163
4.4.3	Umweltbedingte Modifikationen der DNA.....	163
4.4.4	Epigenetik.....	164
4.4.5	Ribonukleinsäure (RNA).....	165
4.4.6	Zelllinien.....	165
4.5	Psychosoziale Expositionen	167
4.5.1	Allgemeines zur Erfassung psychosozialer Expositionen	167
4.5.2	Demographie, Nachbarschafts- und Stadtteilcharakteristika.....	168
4.5.3	Psychischer Stress und soziale Unterstützung.....	168
4.5.4	Familiäre Umwelt.....	170
4.5.5	Kinderbetreuung / Schule	171
4.5.6	Gesundheitsbezogene Verhaltensweisen.....	171

5	Outcome-Erfassung	177
5.1	Hintergrund	177
5.2	Neurologische Entwicklungsstörungen bzw. kognitive Fähigkeiten.....	178
5.2.1	Auswahl der Outcomes.....	178
5.2.2	Erhebungszeitpunkte und -methoden	179
5.3	Reproduktive Entwicklung	199
5.3.1	Auswahl der Outcomes.....	199
5.3.2	Erhebungszeitpunkte und -methoden	203
5.4	Geburts- bzw. schwangerschaftsbezogene Outcomes	209
5.4.1	Auswahl der Outcomes.....	209
5.4.2	Erhebungszeitpunkte und –methoden.....	212
5.5	Asthma, Allergien und Atemwegserkrankungen.....	216
5.5.1	Auswahl der Outcomes.....	216
5.5.2	Erhebungszeitpunkte und -methoden	219
5.6	Adipositas und Insulinresistenz bzw. Diabetes.....	221
5.6.1	Auswahl der Outcomes.....	221
5.6.2	Erhebungszeitpunkte und Methoden	222
5.7	Weitere Outcomes.....	225
5.7.1	Krebserkrankungen.....	225
5.7.2	Unfälle und Verletzungen.....	225
5.7.3	Sonstige akute und chronische Erkrankungen.....	226
6	Organisation, Steuerung und Datenmanagement	228
6.1	Organisation und Steuerung.....	228
6.2	Datenmanagement	230
7	Ethik, Qualitätssicherung und Datenschutz	233
7.1	Ethik.....	233
7.2	Qualitätssicherung	234
7.3	Teilnahmebereitschaft / Einverständnis.....	235
7.3.1	Nicht-Einwilligungsfähigkeit von Kindern	236
7.3.2	Einverständniserklärung	237
7.4	Umgang mit sensiblen Informationen, Befundmitteilung	239
7.5	Datenschutz.....	240
8	Kosten	243
8.1	Vorgehensweise bei der Kostenschätzung.....	243
8.2	Schätzung der Kosten	244
9	Zusammenfassung und Ausblick	256
10	Literaturverzeichnis	259

11 Anhang.....291

A	Bestandsaufnahme nationaler und internationaler Geburts- und Kinderkohorten	291
B	Protokoll 1. Fachgespräch vom 11.12.2009.....	295
C	Protokoll 2. Fachgespräch vom 25.-26.11.2010	315
D	Mögliche Studienregionen und thematische Karten	324
E	Geplante Datenerfassung zu allen Erhebungszeitpunkten.....	331
F	Geplante Datenerfassungen pro Themenbereich	333
G	Biologische Probenmengen pro Erhebungszeitpunkt	335
H	Geschätzte Durchführungszeiten geplanter Untersuchungsteile für die Gesamtkohorte im Studienzentrum.....	336

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1:	Kleinste noch detektierbare Odds Ratios für eine Auswahl von Outcome-Prävalenzen zu einem bestimmten Lebensalter abzüglich dem bis zu diesem Zeitpunkt zu erwartenden <i>loss to follow-up</i> (unter der Annahme von 2% Verlust der Teilnehmenden pro Jahr), geordnet nach Themenbereichen, für eine Gesamtkohortengröße von 200.000 Eltern und ihren Kindern bei gegebenem Anteil der Exponierten in der Gesamtkohorte (kleinste noch detektierbare Odds Ratios > 2 sind farbig markiert).	38
Tabelle 2.2-2:	Kleinste noch detektierbare Odds Ratios für eine Auswahl von Outcome-Prävalenzen zu einem bestimmten Lebensalter abzüglich dem bis zu diesem Zeitpunkt zu erwartenden <i>loss to follow-up</i> (unter der Annahme von 2% Verlust der Teilnehmenden pro Jahr), geordnet nach Themenbereichen, für eine Gesamtkohortengröße von 200.000 Eltern und ihren Kindern bei gegebenem Anteil der Exponierten in der Gesamtkohorte (kleinste noch detektierbare Odds Ratios > 2 sind farbig markiert).	39
Tabelle 2.2-3:	Kleinste noch detektierbare Odds Ratios für eine Auswahl von Outcome-Prävalenzen zu einem bestimmten Lebensalter abzüglich dem bis zu diesem Zeitpunkt zu erwartenden <i>loss to follow-up</i> (unter der Annahme von 2% Verlust der Teilnehmenden pro Jahr), geordnet nach Themenbereichen, für eine Teilstichprobe von 10% der Gesamtkohortengröße von 200.000 Eltern und ihren Kindern bei gegebenem Anteil der Exponierten in der Gesamtkohorte (kleinste noch detektierbare Odds Ratios > 2 sind farbig markiert).	42
Tabelle 2.2-4:	Kleinste noch detektierbare Odds Ratios für eine Auswahl von Outcome-Prävalenzen zu einem bestimmten Lebensalter abzüglich dem bis zu diesem Zeitpunkt zu erwartenden <i>loss to follow-up</i> (unter der Annahme von 2% Verlust der Teilnehmenden pro Jahr), geordnet nach Themenbereichen, für eine Teilstichprobe von 10% der Gesamtkohortengröße von 100.000 Eltern und ihren Kindern bei gegebenem Anteil der Exponierten in der Gesamtkohorte (kleinste noch detektierbare Odds Ratios > 2 sind farbig markiert).	43
Tabelle 8.1-1:	Kostenangaben zur US National Children`s Study in Mio. US \$; erstellt nach Nitta (2009).	243
Tabelle 8.2-1:	Kostenkalkulation für ein Studienzentrum unter Einbezug einmaliger Investment-Kosten, Sachmittel- sowie Personalkosten bei unterschiedlicher Qualifikation, in €.	245

Tabelle 8.2-2:	Kostenkalkulation für eine Datenzentrale unter Einbezug einmaliger Investment-Kosten, Sachmittel- sowie Personalkosten bei unterschiedlicher Qualifikation, in €.....	246
Tabelle 8.2-3:	Kostenkalkulation für eine Probenbank unter Einbezug einmaliger Investment-Kosten, Sachmittel- sowie Personalkosten bei unterschiedlicher Qualifikation, in €.....	247
Tabelle 8.2-4:	Zusätzliche Kosten für ein Elternpaar und ihr Kind von der Rekrutierung bis hin zur Geburt in €	248
Tabelle 8.2-5:	Zusätzliche Kosten für ein Elternpaar und ihr Kind bei <i>follow-up</i> im 1. Lebensjahr in €	249
Tabelle 8.2-6:	Zusätzliche Kosten für ein Elternpaar und ihr Kind bei <i>follow-up</i> im 2., 4. oder 5. Lebensjahr in €	249
Tabelle 8.2-7:	Zusätzliche Kosten für ein Elternpaar und ihr Kind bei <i>follow-up</i> im 3. oder 6. Lebensjahr in €	250
Tabelle 8.2-8:	Zusätzliche Kosten pro für ein Elternpaar und ihr Kind bei <i>follow-up</i> im 7. bis 10. Lebensjahr (ggf. nur Fragebogen) in €	250
Tabelle 8.2-9:	Kostenkalkulation pro Jahr für die Implementierungsphase und die ersten zehn Studienjahre.	252

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.2-1:	Anzahl der benötigten Fälle für eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie bzw. Größe der Gesamtkohorte zur Ermittlung der kleinsten noch detektierbaren Odds Ratios bei gegebenem Anteil der Exponierten in der Gesamtkohorte $P(E)$, Auftreten des Outcomes (10% bzw. 1%), Power (80%) und α (5%), Fall-Kontroll-Verhältnis 1:4; erstellt nach Gauderman & Morrison (2006).....	35
Abbildung 2.2-2:	Anzahl der benötigten Fälle für eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie bzw. Größe der Gesamtkohorte zur Ermittlung der kleinsten noch detektierbaren Odds Ratios (OR) von Gen-Umwelt-Interaktionen (GxE) bei gegebenem Anteil der Exponierten in der Gesamtkohorte $P(E)$, Frequenz des Risikoallels $P(G)$, Prävalenz des Outcomes (10% bzw. 1%), Power (80%) und α (5%), Fall-Kontroll-Verhältnis 1:4, OR des genetischen Effektes (1.2), OR des umweltbedingten Effektes (1.5); erstellt nach Gauderman & Morrison (2006).....	36
Abbildung 2.2-3:	Mögliche Szenarien für die Durchführung von Fall-Kontroll-Studien im Rahmen der Geburtskohorte des Bundes.	44
Abbildung 2.4-1:	Übersicht der geplanten Erhebungszeitpunkte in der Geburtskohorte des Bundes bis zum 6. Lebensjahr des Kindes.	58
Abbildung 2.5-1:	Übersicht zu Zeitverläufen der weiteren Planung und Startphase der Geburtskohorte des Bundes.	60
Abbildung 2.7-1:	Integratives Konzept für den Einbezug von Querschnitterhebungen im Rahmen der Geburtskohorte des Bundes.	66
Abbildung 3.5-1:	Die neuen Kinderkrankheiten	112
Abbildung 3.5-2:	Prävalenz von Übergewicht im Alter von 2, 8 und 11 Jahren bei Kindern von Müttern mit GDM, bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes und von nicht-diabetischen Müttern.....	116
Abbildung 3.5-3:	Prävalenz von Übergewicht im Alter von 2, 8 und 11 Jahren bei Kindern von Müttern mit GDM in Relation zum maternalen BMI in der frühen Schwangerschaft.	117
Abbildung 5.5-1:	Prävalenz atopischer Erkrankungen und Asthma.	217
Abbildung 6.1-1:	Organisatorische Grundstruktur der Geburtskohorte des Bundes	229

Abbildung 6.2-1:	Datenmanagement vor Abschluss der jeweiligen Erhebungsrunde	230
Abbildung 6.2-2:	Datenbestand nach Abschluss der jeweiligen Erhebungsrunde.....	231
Abbildung 8.2-1:	Voraussichtliche Kostenverläufe der Geburtskohorte des Bundes für den Zeitraum einer Implementierungs- und einer 10-jährigen Rekrutierungsphase für Kohortengrößen von 200 000 und 100 000 Mutter-Kind-Paaren sowie Vätern bei einer Beteiligung von zehn bzw. fünf Studienregionen.	253
Abbildung 8.2-2:	Voraussichtliche kumulative Kostenverläufe der Geburtskohorte des Bundes für den Zeitraum einer Implementierungs- und einer 10-jährigen Rekrutierungsphase für Kohortengrößen von 200 000 (200k) und 100 000 (100k) Mutter-Kind-Paaren sowie Vätern bei einer Beteiligung von zehn bzw. fünf Studienregionen.....	254

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AGD	Ano-genital distance
AHR	Aryl Hydrocarbon Receptor
ALDH2	Aldehyde Dehydrogenase-2
ALSPAC	Avon Longitudinal Study of Parents and Children
Anti-TPO-AK	Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase
APD	Antero-posteriorer Bauchumfang
APGAR	Apgar-Score (Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration)
ASSIST	Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test
ATF3	Transkriptionsfaktors 3
AU	Abdominalumfang
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BDSG	Bundesdatenschutzgesetz
BELLA Studie	Studie zum seelischen Wohlbefinden und Verhalten von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
BIA	Bioimpedanz-Analyse
BITSEA	Brief Infant Toddler Social Emotional Assessment
BMI	Body-Mass-Index
BPA	Bisphenol A
BPD	Biparietaler Durchmesser
BSID	Bayley Scales of Infant Development
BUEGA	Basisdiagnostik Umschriebener Entwicklungsstörungen im Grundschulalter
CES-D	Center for Epidemiological Studies–Depression scale
CI	Confidence interval
CIDI	Composite International Diagnostic Interview
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CMV	Cytomegalie-Infektion
CPRS-R:S	Conners' Rating Scale – Revised (Kurz-Version)
CPT-II	Conners Continuous Performance Test II
CREDO	Cluster of Research into Endocrine Disruption in Europe
CRP	C-reaktives Protein
CRS-R	Conners' Rating Scale – Revised
CYP	Cytochrom
DAE	Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie
DAISY	Diabetes Autoimmune Study in the Young
DAWB	Development and Well-Being Assessment
DBPCFC	Double-blind, placebo-controlled food challenge
DCD	Developmental Coordination Disorder
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DEHP	Diethylhexylphthalat
DES	Diethylstilbestrol
DEXA	Dual-Energy X-ray Absorptiometry
DHEAS	Dihydroepiandrosteronsulfat

DifE	Deutsches Institut für Ernährungsforschung
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DANN	Desoxyribonukleinsäure
DNBC	Danish National Birth Cohort
DONALD	Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EACD	European Academy of Childhood Disability
EASI	Eczema Area and Severity Index
ECLS	Early Childhood Longitudinal Study
EDC	Endokrine Disruptoren
ELFRA	Elternfragebögen für die Früherkennung von Risikokindern
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ENRIECO	Environmental Health Risks in European Birth Cohorts
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
EURO-Prevallstudie	The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe
EW	Erkennen von Wortfamilien
FFQ	Food Frequency Questionnaires
FGF	Fibroblasten-Wachstums-Faktor
FL	Femurlänge
FOD	Frontooccipitaler Durchmesser
FSH	Follikel stimulierendem Hormon
FU	follow-up
GA ² LEN	Global Allergy and Asthma European Network
GADA	Glutamatdecarboxylaseantikörper
GDM	Gestationsdiabetes
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GIS	Geographisches Informationssystem
GM	General Movements
GM	Geometrisches Mittel
GST	Glutathione Transferasen
GUB	Gesundheitsbezogene Umweltbeobachtung des Bundes
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
HASE	Heidelberger Auditives Screening in der Einschulungsdiagnostik
HAWIK	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder
HbA1c	Hämoglobin A1c
HBM	Human-Biomonitoring
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HiWATE	Health impacts of long-term exposure to disinfection by-products in drinking water in Europe
HOMA-IR	Homeostatic model assessment to quantify insulin resistance
HOX	Homoeobox Gene
HSV	Herpes simplex Virus
HVS	Heidelberger Vorschul-Screening
I4C	International Childhood Cancer Cohort Consortium
IA-2A	Thyrosinphosphataseantikörper
IAA	Insulinautoantikörper
ICBEN	International Commission on Biological Effects of Noise
ICD-10	Classification of Diseases - Clinical Modification of the World Health Organization

ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IDEFICS	Identification and prevention of Dietary- and induced health Effects in Children and Infants
IEA	European Epidemiology Association
IGEL	Individuelle Gesundheitsleistung
IGF	Insulin-like growth factor
IL	Interleukin
IMIBE	Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiology, Universitätsklinikum Essen
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
IT-HOME	Infant/Toddler Home Observation for Measurement of the Environment
ITSEA	Infant Toddler Social Emotional Assessment
IUGR	Intrauterine Wachstumsverzögerung
iVF	In vitro Fertilisation
J 1 – J 2	Jugendgesundheitsuntersuchung
JECS	The Japan Environment and Children's Study
JEM	Job-Exposure Matrices
KG	Körpergewicht
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitsurvey
KiTAP	Kinderversion der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
KU	Kopfumfang
KUS	Kinderumweltsurvey
LCPUFA	Long Chain Poly- Unsaturated Fatty Acids
LD	Linkage Disequilibrium
LGA	Large for gestational age
LISA	Einfluss von Lebensbedingungen und Verhaltensweisen auf die Entwicklung von Immunsystem und Allergien
LM	Lebensmonat
LPS	Lipopolysaccharide
LRS	Lese-Rechtschreibschwäche
LW	Lebenswoche
M-ABC-2	Movement Assessment Battery for Children II
MAS	Multizentrischen Allergiestudie
MBP	Monobutylphthalat
MBzP	Monobenzylphthalat
MEHP	Monoethylhexylphthalat
MND	Minor Neurological dysfunctions
MoBa	Mother and Child Cohort Study, Norway
MoMo	Motorik-Modul des KiGGS
NAT	N-Acetyltransferasen
NCS	US National Children's Study
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NK	Nachsprechen von Kunstwörtern
NQO1	NAD(P)H-dehydrogenase, Quinone 1
NS	Nachsprechen von Sätzen
OAE-Screening	Messung der otoakustischen Emissionen
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
PAK	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe

Pb	Blei
PB	Probanden
PBDE	Polybromierte Diphenylether
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell
PCB	Polychlorierte Biphenyle
PCDD	Polychlorierte Dibenzo-p-dioxine
PCDF	Dibenzofurane
PCOS	Polyzystisches Ovarialsyndrom
PCR	Polymerase chain reaction
PFC	Perfluoroalkylverbindungen
PFOA	Perfluorooctansäure
PFOS	Perfluorooctansulfonsäure
PIAMA	Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy
P-ITPA	Potsdam-Illinois Test für Psycholinguistische Fähigkeiten
PON1	Enzym Paraoxonase-1
POPs	Persistent organic pollutants
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor
PSI	Parents Stress Index
RDLS-III	Reynell Developmental Language Scales III
RNA	Ribonucleic acid
RSV	Respiratory syncytial virus
SBE-2(3)-KT	Sprachbeurteilung durch Eltern
SCALE-Initiative	Science, Children, Awareness, Legal Instruments, Evaluation
SCORAD	Scoring atopic dermatitis
SDDMF	Specific developmental disorder of motor functions
SDQ	Strengths and Difficulties Questionnaire
SDQ-Deu	Strengths and Difficulties Questionnaire (Deutsche Version)
SESAM	Swiss Etiological Study of Adjustment and Mental Health
SET 5-10	Sprachstandserhebungstest für Fünf- bis Zehnjährige
SETK-2	Sprachentwicklungstests für zweijährige Kinder
SF-1	Steroidogenic Factor 1
SGA	Small for Gestational Age
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SOP	Standard Operating Procedure
SSW	Schwangerschaftswoche
TAK	Thyreoglobulin-Antikörper
TDS	Testicular Dysgenesis Syndrom
TEDDY-Studie	The Environmental Determinants of Diabetes in the Young-Study
TNF α	Tumornekrosefaktor- α
TORCH	Toxoplasmose; Other; Röteln; CMV; Herpes simplex Virus
TRAK	TSH-Rezeptor-AK
U 1 – U 9	Früherkennungsuntersuchung nach der Geburt
UBA	Umweltbundesamt
VCI	Verband der Chemischen Industrie
VOC	Volatile Organic Compound
WHO	World Health Organization
WPPSI	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence
WZ	Wiedergeben von Zahlen-Folgen
ZnT8A	Zinktransporter-Antikörper

1 Einleitung

1.1 Hintergrund, Ziele und Nutzen einer umweltepidemiologischen Geburtskohorte des Bundes

Für viele im Laufe eines Lebens auftretende Erkrankungen, insbesondere für eine Reihe frühkindlicher Gesundheitsbeeinträchtigungen, wird angenommen, dass sie durch die Einwirkungen von Umweltbelastungen in den prä-, peri- und postnatalen Entwicklungsphasen sowie der frühen Kindheit hervorgerufen werden (Barker 1998; European Environment Agency & World Health Organisation 2002). Demnach sind Kinder als besondere Bevölkerungsgruppe zu betrachten, auf die durch Gesundheitsstudien an Erwachsenen gewonnene Erkenntnisse nicht ohne weiteres übertragen werden können. Kindern wird eine besondere Vulnerabilität gegenüber ungünstigen Umwelteinflüssen zugesprochen, da der sich entwickelnde Organismus zu bestimmten Zeitfenstern erhöhter Suszeptibilität bedeutend anfälliger für ungünstige Umwelteinflüsse zu sein scheint. Dies wurde z.B. durch die negativen Auswirkungen von Blei oder Quecksilber auf die Entwicklung des Nervensystems in der frühen Kindheit belegt (Rice & Barone 2000). Auch sind Kinder aufgrund ihrer physiologischen Proportionen in stärkerem Maße von Schadstoffexpositionen betroffen, da sie im Verhältnis zu ihrem Körpergewicht sowohl mehr Wasser und Nahrung zu sich nehmen, als auch mehr Luft atmen als Erwachsene (Snodgrass 1996; Bearer 1995). Hinzu kommen spezifische Verhaltensweisen der verschiedenen Entwicklungsphasen, wie z.B. im Kleinkindalter das in den Mund nehmen von Händen und Gegenständen, die durch den vorherigen Kontakt zum Boden oder anderen möglicherweise schadstoffbelasteten Flächen kontaminiert wurden (Gitterman & Bearer 2001). Zudem ist bekannt, dass die Stärke der jeweiligen Exposition über die verschiedenen Entwicklungsstufen von der Empfängnis bis zur Adoleszenz maßgeblich von sozialen und psychosozialen Faktoren beeinflusst wird (Logan & Spencer 2000). Da schädliche Einflüsse auf die frühe Entwicklung auch in Beziehung zu Gesundheitsbeeinträchtigungen im späteren Jugend- und Erwachsenenalter stehen und solchen langfristigen Effekten vorgebeugt werden sollte (Kuh et al. 2003), ist eine

besondere Beachtung negativer Umwelteinflüsse auf die frühkindliche Entwicklung von höchstem gesellschaftspolitischen Interesse.

Im Lauf des vergangenen Jahrhunderts konnten durch immense Fortschritte in der Identifizierung von Krankheitsursachen sowie präventiver und therapeutischer Maßnahmen grundlegende Verbesserungen in der Kindergesundheit und -entwicklung erzielt werden. Allerdings leiden Kinder heutzutage in steigendem Maße an chronischen Gesundheitsbeeinträchtigungen (van der Lee et al. 2007). Als Beispiele sind hier vor allem asthmatische und allergische Erkrankungen sowie Übergewicht zu nennen, aber auch Entwicklungsstörungen und Lernschwierigkeiten. Für die Entstehung dieser Beeinträchtigungen wird die Beteiligung einer starken Umweltkomponente vermutet, deren genauere Aufschlüsselung für viele Krankheiten durch die mangelnde Datenlage erschwert wird.

Sollen umwelt- und gesundheitspolitische Strategien zur Vorbeugung und Behandlung umweltbedingter Beeinträchtigungen über eine entsprechende Beurteilung möglicher Schadstoffwirkungen und anderer Umweltbelastungen entwickelt werden, so ist dies nur über belastbare Informationen bezüglich genauer Wirkungszusammenhänge zwischen Umwelteinflüssen und gesundheitlichen Indikatoren zu erreichen. Querschnittsstudien, wie z.B. der Kinderumweltsurvey (KUS) oder die Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS)-Basisuntersuchung (Kurth 2007; Schulz et al. 2007), können diese Aufgabe nur bedingt erfüllen, da durch sie die zeitliche Beziehung zwischen Expositionen und gesundheitsbezogenen Endpunkten nicht adäquat erfasst wird. Schadstoffspezifische Monitoringsysteme alleine können hingegen nur Warnungen aussprechen, wenn für bestimmte Stoffe bereits gesundheitliche Auswirkungen bekannt sind. Aus diesen Gründen ist für die effiziente Verknüpfung von umweltbezogenen Indikatoren mit gesundheitsbezogenen Endpunkten die Kohortenstudie ein geeignetes Instrument zur Detektion von Assoziationen. Für einen optimalen Einsatz dieses Instrumentes zur Ermittlung des Einflusses von Umweltbelastungen in den frühen Entwicklungsphasen ist es nötig, bereits zu einem möglichst frühen Zeitpunkt der Kindesentwicklung – d.h. mit Beginn der Schwangerschaft – auf den Organismus einwirkende Expositionen zu erfassen. Auch sollte eine solche Expositionserfassung mehrmals während des Entwicklungsverlaufes

erfolgen, also nicht nur während der Schwangerschaft, sondern auch nach der Geburt, um mögliche Gesundheitseffekte in unterschiedlichen Fenstern erhöhter Suszeptibilität ermitteln zu können. In einer solchen Geburtskohortenstudie können dann die in ihrem Verlauf erhobenen gesundheitsbezogenen Endpunkte mit den zuvor erfassten Expositionen in Beziehung gesetzt werden. Der Vorteil einer umfassenden Expositions- und Endpunkterfassung ist, dass in einer breit angelegten und bis ins Erwachsenenalter begleitenden Geburtskohortenstudie nicht nur ein eng umgrenztes Thema untersucht werden kann, sondern eine Plattform für eine Vielzahl – auch zukünftig noch zu adressierender – umwelt- und gesundheitsbezogener Fragestellungen geschaffen wird.

Das Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE) des Universitätsklinikums Essen wurde vom Umweltbundesamt (UBA) mit der Erstellung eines Konzeptes für eine umweltepidemiologische Geburtskohorte als Beitrag zur gesundheitsbezogenen Umweltbeobachtung des Bundes (GUB) beauftragt. Dieses Konzept soll unter Beachtung der Generationen-, Geschlechter- und sozialen Gerechtigkeit sowie der Folgen von Migration erstellt werden. Es ist als ein Grobkonzept zu sehen, in welchem Empfehlungen zur Vorgehensweise, zur Organisation und der zu planenden Datenerhebung ausgesprochen werden. Vornehmliches Ziel der Geburtskohorte des Bundes soll es sein, Beziehungen zwischen Umwelteinflüssen und gesundheitsbezogenen Outcomes zu ermitteln.

1.2 Vorgehensweise bei der Konzepterstellung

Für die Erstellung des Konzeptes einer umweltepidemiologischen Geburtskohorte des Bundes wurden die im Folgenden vorgestellten Arbeitspakete schrittweise durchgeführt.

Bestandsaufnahme

Ziel der Bestandsaufnahme war die Ermittlung, Beschreibung und Bewertung nationaler und internationaler Geburts- und Kinderkohorten mit dem Fokus auf Fragestellungen zu umweltbedingten Gesundheitsbelastungen. Dabei wurden besonders Studien berücksichtigt, die einer breiteren Definition des Begriffs der Geburtskohorte

entsprechen, wie sie z.B. als Einschlusskriterium im Rahmen des CHICOS Projektes formuliert wurde:

„For this purpose defined as a cohort that: *a*) focuses on child health as the main study outcome; *b*) started enrolment of mothers into the cohort during pregnancy or at birth; *c*) includes at least one follow-up point after birth with direct contact with mothers and children; [...]” (Chicos Newsletter 2011)

Folgende Aspekte wurden bei der Beschreibung der Studien beachtet:

- Studiendesign hinsichtlich zeitlicher Abläufe, Feldarbeit, etc.
- Stichprobenbeschreibung bzgl. Größe, Bezug, Auswahl, Zugang, Response und Ausfälle bzw. Aufstockung
- Organisation und Ablauf der Erhebungen
- Erfasste Gesundheitsbezogene Indikatoren/Endpunkte/Outcomes inkl. der angewandten Erhebungsmethoden
- Erfasste Einflussfaktoren//Umweltbezogene Indikatoren/Expositionen inkl. der angewandten Erhebungsmethoden
- Auswertungsstrategien
- Durchführende Institutionen und Verbünde
- Laufzeit und Kosten
- Beschreibung der Vor- und Nachteile der Studien
- Abschließende Bewertung

Aus den Beschreibungen und Bewertungen Geburts- und Kinderkohorten resultierte nicht nur ein hilfreicher Überblick zu möglichen Vorgehensweisen, zu vermeidenden Problemen sowie positiven Erfahrungen bzgl. der Studiendurchführung, sondern auch eine erste Identifizierung grob gefasster Outcome- und Expositionsbereiche als Ausgangspunkt für die im nächsten Arbeitspaket erfolgte Zusammenstellung und Priorisierung der in einer umweltepidemiologischen Geburtskohorte zu untersuchenden Expositionen und Outcomes.

Weiterhin wurde aus der Beschreibung nationaler Geburtskohorten ersichtlich, dass ein dringlicher Bedarf an einer umweltepidemiologische Geburtskohorte des Bundes besteht. So sind die in Deutschland bereits existierenden Geburtskohorten im internationalen Vergleich als klein bis mittelgroß zu bewerten. Sie sind dabei jeweils auf eine geringe Anzahl von Umweltexpositionen und Gesundheitsaspekte fokussiert und bis auf wenige Ausnahmen erfolgte der Einschluss in die Kohorte – und damit auch die prospektive Expositionserfassung – erst bei der Geburt. Durch eine angemessene Kohortengröße sowie eine umfassende Outcome- und Expositionserfassung soll die umweltepidemiologische Geburtskohorte des Bundes als Plattform für diverse umweltbezogene Fragestellungen dienen und derartige Einschränkungen überwinden. Eine Gesamtübersicht nationaler und internationaler Geburts- und Kinderkohorten befindet sich in Anhang A.

Themenfindung und Szenarienskizzierung

Bezüglich der Themen, die in der umweltepidemiologischen Geburtskohorte untersucht werden sollen, dienten die in der Europäischen Strategie für Umwelt und Gesundheit aufgeworfenen und im Rahmen der SCALE-Initiative (Commission of the European Communities 2004) erarbeiteten Themenfelder als Ausgangspunkt. Dort wird die Erforschung der folgenden umweltbedingten Gesundheitsprobleme bei Kindern als derzeit für Europa vordringlich benannt:

- Atemwegserkrankungen, Asthma und Allergien
- Störungen der Entwicklung des Nervensystems
- Effekte endokrin wirksamer Substanzen
- Krebserkrankungen

Unter der Berücksichtigung dieser Vorgaben, weiterer Literaturrecherchen und den Ergebnissen der Bestandsaufnahme erfolgte eine erste Zusammenstellung der für die Geburtskohorte des Bundes vorgesehenen Themenbereiche. Die letztlich ausgewählten Themen sowie der zu ihrer Bearbeitung zu erhebenden Expositionen und Outcomes wurden im weiteren Verlauf der Konzepterstellung sowohl in zwei Fachgesprächen zur

Diskussion gestellt (Protokolle s. Anhang B und C), als auch in Absprache mit dem UBA priorisiert.

Mit der Formulierung von spezifischen Fragestellungen in der Szenarienskizzierung wurden zunächst die im Zusammenhang mit den jeweiligen Gesundheitsproblemen diskutierten Einflussfaktoren benannt und strukturiert. Sie geben zudem Auskunft darüber, welche Schwerpunkte im Rahmen der Themenbereiche gesetzt werden sollen. Nach der Festlegung auf fünf Hauptthemenbereiche wurden diese in Absprache mit dem UBA zur Ausarbeitung an externe Expertinnen und Experten vergeben (diese sind in der Autorenliste benannt). Hier wurden dann für jeden Themenbereich folgende Punkte bearbeitet:

- Public-Health-Relevanz und Forschungsbedarf
- Prävalenzen der Expositionen und Outcomes (wenn möglich)
- Confounder, Mediatoren und Effektmodifikatoren
- Auswahl der Expositionen sowie Angaben zu Erhebungszeitpunkten und -methoden
- Auswahl der Outcomes sowie Angaben zu Erhebungszeitpunkten und -methoden

Generell in Frage kommende Confounder, wie z.B. Alter, Geschlecht, sozioökonomischer Status, Raucherstatus, Migrationshintergrund, Geburtsgewicht, Gestationsalter, Erst- bzw. Folgegeburt, bisherige Fehlgeburten, bisherige Geburtsdefekte, Geburtdefekte in der Familie, Gewicht/Größe der Eltern, Medikationen, gewollte/ungewollte Schwangerschaft etc., sind hierbei nicht jedes Mal mit aufgeführt worden. Selbstverständlich wird empfohlen, diese Variablen in der Geburtskohorte zu erheben.

Die Ausarbeitungen der Themenbereiche wurden dann im Rahmen des 2. Fachgespräches vorgestellt und in Arbeitsgruppen mit nationalen und internationalen Experten diskutiert (Protokoll s. Anhang C), erweitert und die Diskussionsergebnisse in den vorliegenden Bericht eingearbeitet. Durch dieses mehrstufige Verfahren wurde erreicht, dass sowohl die Auswahl der Themenbereiche, als auch das Vorgehen bei der

Erfassung der Expositionen und Outcomes durch den Input und einen breiten Konsens vieler erfahrener Experten getragen wird.

In Kapitel 3 werden die Themenbereiche hinsichtlich der Public-Health-Relevanz und des Forschungsbedarfs vorgestellt, außerdem auch die für die jeweiligen Themenbereiche ins Auge gefassten Expositionen sowie wichtiger Confounder, Mediatoren und Effektmodifikatoren benannt. In Kapitel 4 werden dann die in der Geburtskohorte zu erfassenden Expositionen näher beschrieben sowie Empfehlungen zu ihrer Erhebung gegeben. In Kapitel 5 sind die genaue Auswahl der Outcomes inkl. Angabe der Prävalenzen – soweit möglich – sowie Erhebungszeitpunkte und -methoden dargestellt.

Zur Erforschung von Krebserkrankungen bei Kindern sei angemerkt, dass selbst bei einer Kohortengröße von 100.000 bis 200.000 zu wenige Fälle zu erwarten sind, um sich diesem Thema eigenständig nähern zu können. So beträgt z.B. die Inzidenz der Leukämien in Deutschland ca. 5,2/100.000 pro Jahr im Alter < 15 Jahre (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2009). Dennoch sollten Krebsfälle in der Geburtskohorte erhoben werden, damit diese gegebenenfalls in einem Konsortium, wie z.B. dem *International Childhood Cancer Cohort Consortium* (I4C) (Brown et al. 2007b), eingebracht werden können. Auch die Bereitstellung von Kontrollen aus der Geburtskohorte für Fall-Kontrollstudien des Kinderkrebsregisters sollte in Betracht gezogen werden.

Parallel zu dem Prozess der Themenfindung wurden verschiedene Vorgehensweisen bezüglich der für die Konzepterstellung einer Geburtskohorte des Bundes relevanten Aspekte skizziert. Folgende Punkte wurden für diese Szenarienskizzierung bedacht:

- Vorgehen bei der Auswahl der Studienregionen bzw. der Ermittlung des Raumbezugs
- Festlegung der Kohortengröße über die Determinanten einer Fallzahlkalkulation
- Vorgehen bei der Rekrutierung bzw. der Probandengewinnung

- Spezifisches Vorgehen bei der Ansprache von Personen mit Migrationshintergrund
- Frequenz und Zeitpunkte der Erhebungen bzw. Untersuchungen
- Zeitverläufe unter Einbezug von Erprobungsphasen bzw. Machbarkeitsstudien
- Datenmanagement
- Angaben zu Kostenfaktoren
- Themenbereiche inklusive der zu erfassenden Expositionen und Outcomes bzw. deren Operationalisierung

Die so skizzierten Szenarien dienen im Weiteren dazu, in gemeinsamer Absprache mit dem UBA die Richtung für die weitere Erstellung des Konzeptes einer umweltepidemiologischen Geburtskohorte des Bundes festzulegen.

Die Empfehlungen für das Design der Geburtskohorte finden sich in Kap. 2 des Konzeptes, Angaben zur organisatorischen Gestaltung und zum Datenmanagement in Kap. 6, Aspekte der Qualitätssicherung, des Datenschutzes und der Ethik in Kap. 7 und eine Kostenschätzung in Kap. 8.

Fachgespräche

Um frühzeitig einen möglichst breiten Konsens innerhalb der Fachöffentlichkeit zu gewährleisten, wurden rund 30 externe Sachverständige zu einem ersten Expertengespräch am 11.12.2009 in den Räumen des UBA in Berlin eingeladen (Protokoll s. Anhang B). Bei diesem Expertengespräch sollten vornehmlich diejenigen Themen erörtert werden, die in einer umweltepidemiologischen Geburtskohorte zu untersuchen sind. Ebenso wurden erste Überlegungen zum Design und zu ethischen Aspekten präsentiert, um bereits zu Beginn der Konzepterstellung die Expertise vieler Personen einzubeziehen.

In einem zweiten internationalen Fachgespräch am 25. und 26.11.2010 in Ratingen wurde das Konzept der Geburtskohorte des Bundes dann in seinen Grundzügen präsentiert und diskutiert (Protokoll s. Anhang C). Zu diesem Zwecke stellten auch Vertreterinnen und Vertreter internationaler Geburtskohortenprojekte ihre Erfahrungen

vor- und zur Diskussion. Zusätzlich wurde in Arbeitsgruppen – gegliedert nach den fünf Hauptthemenbereichen, die in der Geburtskohorte des Bundes untersucht werden sollen – mögliche Vorgehensweisen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Outcomes erarbeitet. Dabei wurde auch auf Probleme der jeweils optimalen bzw. machbaren Expositionserfassung eingegangen.

Beide Fachgespräche erwiesen sich als außerordentlich hilfreich für die Konzepterstellung und bezeugten das große Interesse an einer umweltepidemiologischen Geburtskohorte sowohl auf nationaler, als auch auf internationaler Ebene.

2 Designaspekte

2.1 Auswahl der Studienregionen

Bei der Auswahl der Regionen, in die Studienteilnehmer rekrutiert und nachverfolgt werden sollen, wurden zunächst verschiedene über den Raumbezug bzw. die Regionengröße definierte Szenarien ausgemacht und bewertet. Nach der Vorgabe, möglichst das gesamte Bundesgebiet bzw. alle Bundesländer in die Geburtskohorte des Bundes einzubeziehen, mag eine bundesweite Zufallsstichprobe zwar den Vorteil bieten, von Studienergebnissen direkte Rückschlüsse auf die Verhältnisse des gesamten Bundesgebiets ziehen zu können, allerdings wäre zur Erfüllung nur dieses Zieles das Design einer Querschnittsstudie effizienter. Da durch die Longitudinalität einer Geburtskohortenstudie vor allem die zeitlichen Beziehungen von Expositionen und gesundheitsbezogenen Outcomes untersucht werden sollen, hätte eine nationale Zufallsstichprobe diverse Nachteile, die sich durch die räumliche Streuung der Probanden und der dadurch bedingten Probleme bei der Organisation der Rekrutierung und den Folgeuntersuchungen ergeben. Gerade für die Erfassung umweltbezogener Expositionen würde hier ein erheblicher Zusatzaufwand zu erwarten sein, da z.B. regionale Daten zu Umweltbelastungen für eine größere Anzahl von Regionen beschafft werden müssten. Auch die Menge lokaler Institutionen, die bei der Durchführung einbezogen werden müssen, wäre unangemessen groß. Solche Aspekte haben zusätzlich erheblichen Einfluss auf eine Kostensteigerung des Projektes (Golding 2009c).

Vor allem in Hinblick auf eine Response-Steigerung bei der Rekrutierung und Verminderung des *loss to follow-up* im Studienverlauf bietet ein regionaler Ansatz – d.h., die Durchführung der Studie in zuvor begrenzten Regionen mit dem Anspruch einer Vollerhebung für einen bestimmten Zeitraum – erhebliche organisatorische und logistische Vorteile durch die Nutzung lokaler Strukturen und Netzwerke. So können hier durch regionale Studienzentren die Koordination der Erhebungen und die Einbeziehung weiterer lokaler Partner erfolgen, wodurch es einfacher wird, der Studie ein positives Bild zu verleihen und das öffentliche Interesse an ihr zu steigern. Auch die Qualifizierung des Studienpersonals und die Optimierung weiterer Aspekte der

Qualitätssicherung können so effizienter gestaltet werden und eine engere Interaktion mit den Teilnehmenden – gegeben durch einen lokalen Bezug – kann die Anbindung an das Projekt deutlich erhöhen (Golding 2009c). Hierbei muss allerdings im Umkehrschluss bedacht werden, dass sich in einem regionalen Ansatz ein negatives Image der Studie ebenso schnell verbreiten kann. Dem kann durch einen frühzeitig einsetzenden Dialog mit lokalen Partnern und Netzwerken vorgebeugt werden.

Durch die Einbeziehung mehrerer repräsentativer Regionen über das Bundesgebiet verteilt wäre eine Erfassung von spezifischen Expositionen in den jeweiligen Gebieten mit einem höheren Detaillierungsgrad möglich, zusätzlich auch ein Vergleich der verschiedenen Regionen untereinander. Daher sollten die Regionen eine gewisse Varianz bezüglich demographischer, sozioökonomischer und umweltbezogener Gesichtspunkte abbilden, um den Einbezug unterschiedlicher und für das Bundesgebiet repräsentativer Gebietstypen zu gewährleisten. Aus diesem Grund ist von der Durchführung der Studie in nur einer Region dringend abzuraten. Durch die Verteilung der Regionen über das gesamte Bundesgebiet kann auch dem Beschluss der 82. Gesundheitsministerkonferenz vom April 2009 entsprochen werden, in welchem die Generierung bundesweiter Humanbiomonitoring-Daten gefordert wird.

Ein limitierender Faktor bei der Auswahl geeigneter Studienregionen ist allerdings, dass in der jeweiligen Region Institutionen und Personen zu finden sein müssen, die über Erfahrungen in der Durchführung von Kohortenstudien verfügen. Da die meisten der in Frage kommenden Gruppen bereits in der *German National Cohort* engagiert sind und dort die Aufgaben der Rekrutierung, Untersuchung und Nachverfolgung der Teilnehmer übernehmen sollen, wird hier eine logistische Überschneidung nötig sein und so Vorteile bieten können. In Anhang D sind die derzeitig avisierten Studienregionen der *German National Cohort* dargestellt und über diverse thematische Karten gelegt. Hierdurch wird deutlich, dass mit diesen Regionen eine Varianz bezüglich einer Vielzahl relevanter Faktoren über das Bundesgebiet verteilt berücksichtigt werden kann. Zahl und Größe der Regionen sind allerdings auch in Bezug zu der gewünschten Kohortengröße zu setzen. Die Determinanten, die bei einer Bestimmung der Regionengröße eine Rolle spielen sollten, sind die Zielgröße der Rekrutierung, die Bevölkerungsgröße und die Geburtenrate in der jeweiligen Region, die Anzahl der

Rekrutierungsjahre, der Kooperationserfolg mit lokalen Partnern sowie andere Faktoren (z.B. soziodemographische Aspekte, Einsatz von *Incentives*, *Public Relations* bzw. Pressearbeit etc.), welche letztlich die Response bedingen. Dementsprechend muss bei der Annahme einer moderaten Rekrutierungsrate von z.B. 60% eine größere Region gewählt werden, um auf dieselbe Kohortengröße innerhalb der gleichen Zeitspanne zu kommen, als es in einer kleineren Region bei höherer Rekrutierungsrate der Fall wäre. Als Beispiel sei hier die Stadt Essen mit derzeit ca. 580.000 Einwohnern und einer durchschnittlichen rohen Geburtenrate von ca. 8/1000 pro Jahr benannt. Nach diesen Angaben wären bei einer Rekrutierungsrate von 60% entsprechend 2.784 Einschlüsse pro Jahr zu verzeichnen. Durch eine Erweiterung der Rekrutierungsregion mittels Verschiebung der Regionengrenze könnte diese Zahl modifiziert werden. Auch wäre denkbar, in kleineren Regionen durch intensivere Bemühungen in *Public Relations* eine höhere Rekrutierungsrate zu erreichen und so bei gleichbleibender Gesamtzahl der Einschlüsse dieser Region möglichen Selektionseffekten besser vorbeugen zu können. Als Beispiel sei hier die Stadt Mülheim an der Ruhr genannt, bei der mit einer Einwohnerzahl von ca. 170.000, einer durchschnittlichen rohen Geburtenrate von ca. 8/1000 pro Jahr und einer höheren Rekrutierungsrate von z.B. 85% dementsprechend 1.156 Einschlüsse pro Jahr zu verzeichnen wären. Die Regionengröße kann dabei durchaus einen Einfluss auf den Rekrutierungserfolg haben, da in überschaubaren Regionen eine Geburtskohortenstudie effizienter beworben werden kann (z.B. aufgrund überschaubarer Anzahlen sozialer Netzwerke und lokaler Medien). Hier spielt wiederum die soziodemographische Situation der Region eine Rolle, so dass die jeweiligen Voraussetzungen innerhalb der letztlich gewählten Regionen ausschlaggebend für die genaue Vorgehensweise sein werden (Golding & Birmingham 2009).

2.2 Kohortengröße

2.2.1 Größe der Gesamtkohorte

Für die Ermittlung der zu erwartenden Fallzahlen und damit der benötigten Größe der Studienpopulation werden üblicherweise Angaben zum Anteil der Exponierten in der

Gesamtkohorte, zu den Prävalenzen der Outcomes sowie zu den Effektstärken, welche mindestens detektiert werden sollen, benötigt. Für die Festlegung auf eine bestimmte Größe sind also Aussagen über die zu verfolgenden Ziele der Geburtskohorte erforderlich. Da die Geburtskohorte des Bundes nicht mit einer engen thematischen Umgrenzung zu planen ist, sondern eine Vielzahl unterschiedlicher Expositionen und gesundheitsbezogene Outcomes zu bedenken sind, ergibt sich für die Ermittlung einer geeigneten Kohortengröße eine komplexere Herangehensweise, als dies z.B. für die Planung einer klinischen Studie mit genau definierten Voraussetzungen der Fall ist. Es spielen für die Planung einer Geburtskohorte also weitere Faktoren eine Rolle, die eine genaue Berechnung und Zuweisung von Fallzahlen für einzelne Themenbereiche erschweren, wie z.B. die Verringerung der Kohortengröße im Laufe der Zeit durch *losses to follow-up*, den Einbezug bekannter Messfehler oder das Fehlen von Daten für bestimmte Analysen auch bei nicht ausgeschiedenen Probanden (Golding & Steer 2009). Daher werden üblicherweise vereinfachte Szenarien bei der Fallzahlberechnung für Kohortenstudien angenommen. So werden für die vorliegenden Analysen zunächst nur einfache bivariate Zusammenhänge zwischen Exposition und Outcome betrachtet, ohne für Confounder zu kontrollieren. Der Einbezug von Confoundern führt oftmals zu einer geringeren Power für die Detektion von Effekten der zu untersuchenden Exposition auf das Outcome. Zudem wird vereinfacht nur von dichotomen Variablen ausgegangen (bei stetigen Variablen ist bei gleichbleibender Fallzahl im Allgemeinen mit einer höheren statistischen Power zu rechnen). Zusätzlich müssen in hypothesengesteuerten Studien die Fehler 1. und 2. Art berücksichtigt werden. Auch wenn es hierbei keine allgemeingültigen Regeln gibt, so werden für die meisten Studiendesigns für gewöhnlich die Werte $\alpha = 0.05$ und $\beta = 0,2$ (d.h., *power* = 80%) definiert.

Da in der Geburtskohorte des Bundes eine Bandbreite verschiedenster Expositionen und Outcomes untersucht werden sollen, lässt sich angesichts der Komplexität der für eine Fallzahlkalkulationen zu bedenkenden Variablen und zu treffenden Annahmen kaum eine konkrete Zahl ermitteln. Selbst innerhalb der Themenbereiche können die Prävalenzen der Outcomes von Interesse beträchtlich variieren, so dass die Abb. 2.2-1 und 2.2-2 zunächst folgendes verdeutlichen sollen: Wenn nur häufig auftretende

Umwelteinflüsse bei Zielgrößen mit hoher Prävalenz berücksichtigt werden, dann wäre die Rekrutierung einiger 1000 Individuen ausreichend (Beispiel: s. Abb. 2.2-1 Szenario A und Szenario B). Wenn zusätzlich Umwelteinflüsse auf dem Hintergrund regionaler und soziostruktureller Stratifizierung berücksichtigt werden – wie es bei einer Studiendurchführung in mehreren Regionen des Bundesgebiets der Fall wäre –, dann müssten entsprechend einige 10.000 Individuen rekrutiert werden.

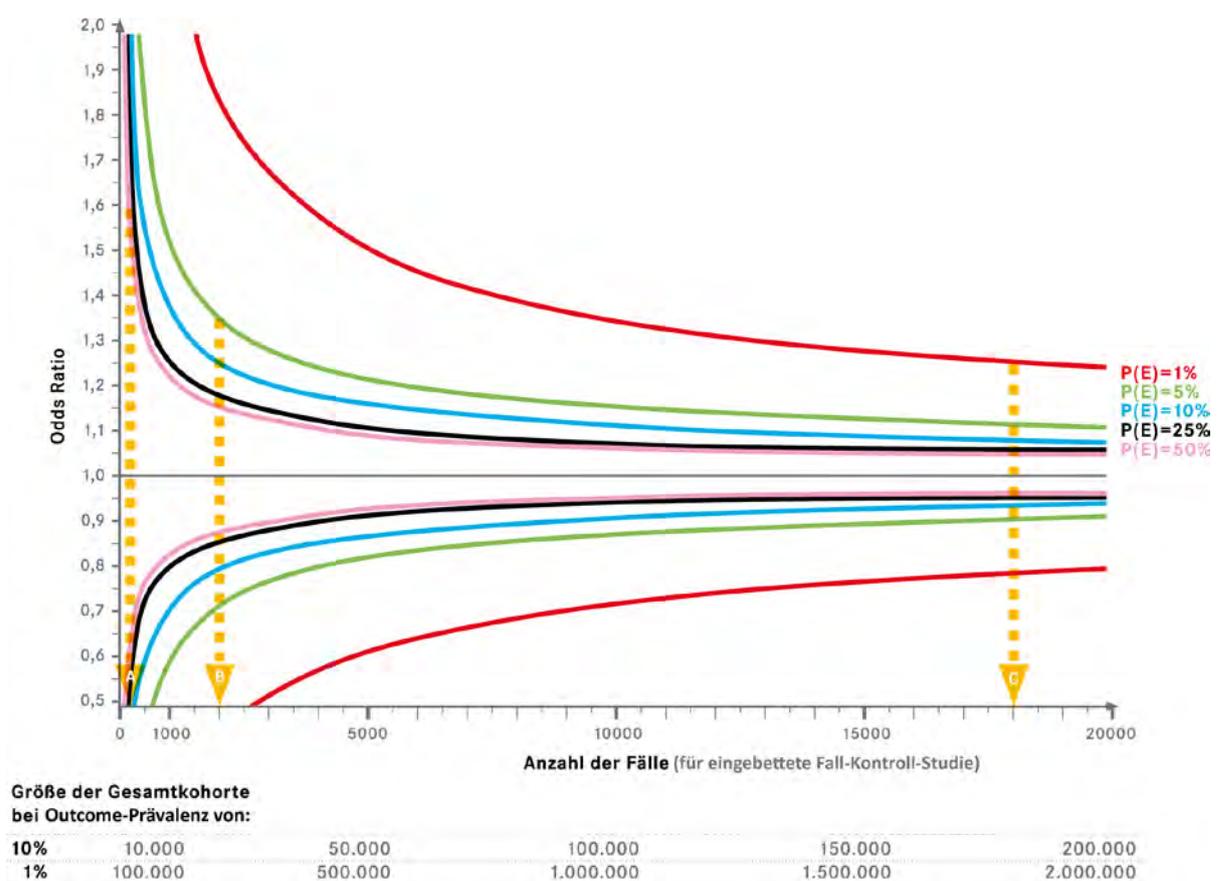


Abb. 2.2-1: Anzahl der benötigten Fälle für eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie bzw. Größe der Gesamtkohorte zur Ermittlung der kleinsten noch detektierbaren Odds Ratios bei gegebenem Anteil der Exponierten in der Gesamtkohorte $P(E)$, Auftreten des Outcomes (10% bzw. 1%), Power (80%) und α (5%), Fall-Kontroll-Verhältnis 1:4; erstellt nach Gauderman & Morrison (2006). **(A)** Benötigte Anzahl von Fällen bei einem Anteil von 50% an Exponierten in der Gesamtkohorte zur Ermittlung eines kleinsten noch detektierbaren Odds Ratios von 1,6. **(B)** Benötigte Anzahl von Fällen bei einem Anteil von 5% an Exponierten in der Gesamtkohorte zur Ermittlung eines kleinsten noch detektierbaren Odds Ratios von 1,35. **(C)** Benötigte Anzahl von Fällen bei einem Anteil von 1% an Exponierten in der Gesamtkohorte zur Ermittlung eines kleinsten noch detektierbaren Odds Ratios von 1,25.

Wenn zudem seltene Erkrankungen/Expositionen (s. Abb. 2.2-1 Szenario C) und/oder Gen-Umwelt-Interaktionen (s. Abb. 2.2-2) berücksichtigt werden, dann wären mehrere

10.000 bis 200.000 Individuen zu rekrutieren, um Effekte entsprechend detektieren zu können. Insgesamt gilt also für die Größe einer Kohortenstudie: Je geringer die Prävalenzen der Outcomes, je geringer der Anteil der Exponierten und je geringer die Effekte, die ermittelt werden sollen, desto höher muss die dafür benötigte Kohortengröße sein.

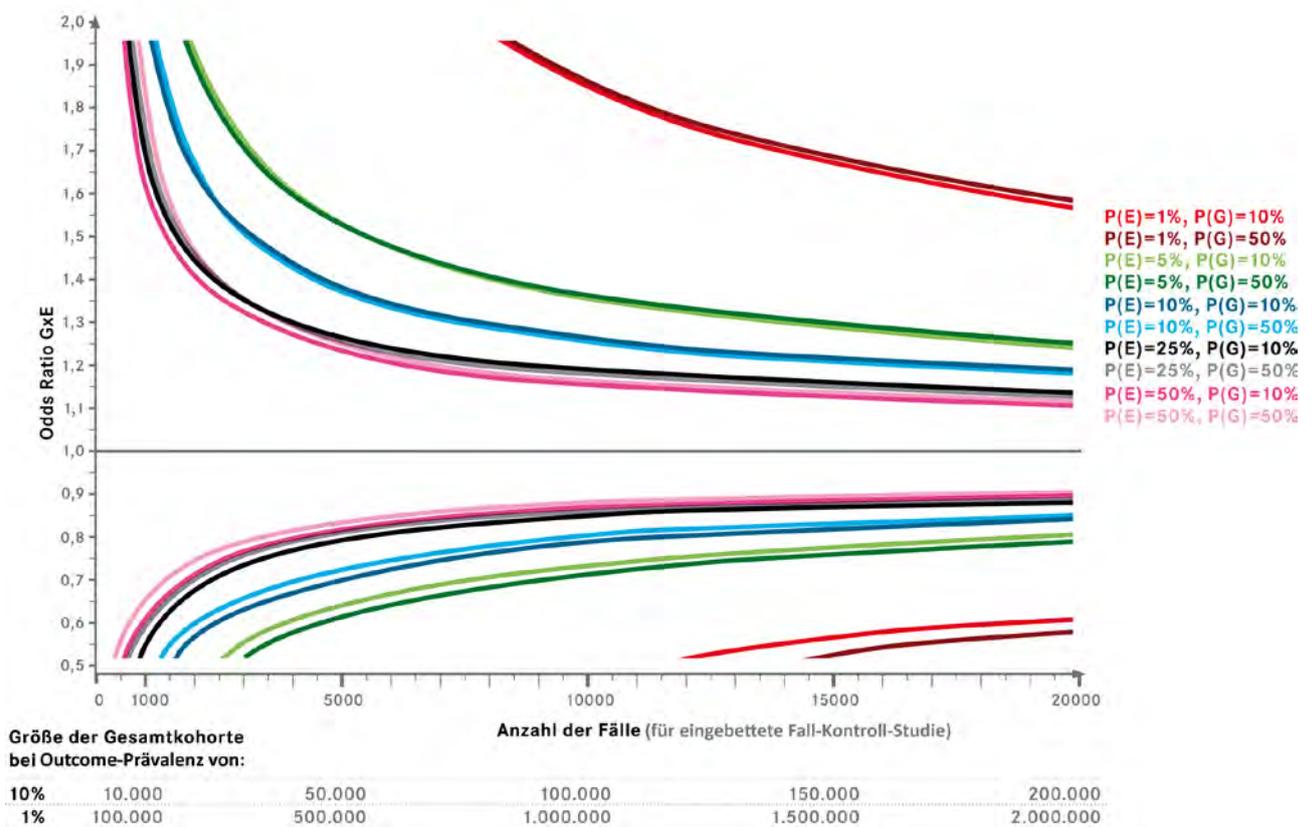


Abb. 2.2-2: Anzahl der benötigten Fälle für eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie bzw. Größe der Gesamtkohorte zur Ermittlung der kleinsten noch detektierbaren Odds Ratios (OR) von Gen-Umwelt-Interaktionen (GxE) bei gegebenem Anteil der Exponierten in der Gesamtkohorte P(E), Frequenz des Risikoallels P(G), Prävalenz des Outcomes (10% bzw. 1%), Power (80%) und α (5%), Fall-Kontroll-Verhältnis 1:4, OR des genetischen Effektes (1.2), OR des umweltbedingten Effektes (1.5); erstellt nach Gauderman & Morrison (2006).

Da sich die bisherige Planung unter anderem auf Outcomes geringer Prävalenz bezieht – z.B. Asthma 2,7%, ADHS 1,5%, Diabetes 0,1% bei 3- bis 6-Jährigen (Robert Koch-Institut 2008) – muss für eine Einbeziehung dieser Themen eine ausreichende Größe der Geburtskohorte angestrebt werden. Hinzu kommt, dass wir für den Einfluss vieler Umweltexpositionen eher moderate bis geringe Effekte erwarten, so dass nur eine ausreichende Kohortengröße ihre zuverlässige Bestimmung gewährleisten kann.

Zusätzlich erscheint die Erforschung von Gen-Umwelt-Interaktionen für diverse Outcomes aus wissenschaftlicher und umweltpolitischer Sicht von hohem Interesse (Andreasen & Andersen 2009; Lee 2009, 2009; Le Souef 2009; Le Strat et al. 2009; Pennington et al. 2009, 2009; Rice 2009), und ist für die Themenbereiche der Geburtskohorte des Bundes vorgesehen. Auch für eine Stratifizierung der Daten nach regionalen und soziostrukturellen Faktoren wird eine entsprechende Kohortengröße nötig sein. So scheint die Zahl von 100.000 bis 200.000 Individuen nicht zuletzt aus Gründen der internationalen Vergleichbarkeit mit anderen Geburtskohorten – z.B. *The Danish National Birth Cohort* (DNBC), *The Japan Environment and Children's Study* (JECS), *The Norwegian Mother and Child Cohort Study* (MOBA), *US National Children's Study* (NCS) – sinnvoll. In Tab. 2.2-1 sind für diese vorgeschlagenen Kohortengrößen relevante Outcomes der in der Geburtskohorte des Bundes zu untersuchenden Themenbereiche (s. Kap. 3) die kleinsten noch detektierbaren Odds Ratios für verschiedene Anteile an Exponierten in der Gesamtkohorte dargestellt. Dabei wurde ein *loss to follow-up* von 2% der Teilnehmenden pro Jahr einberechnet. Durch den Einbezug einer Bandbreite von gesundheitsbezogenen Outcomes mit hohen, moderaten bis hin zu äußerst geringen Prävalenzen wird deutlich, welche Fahlzahlen bezogen auf die jeweiligen Themenbereiche in der Geburtskohorte des Bundes zu erwarten sind und was dies letztlich für die Ermittlung von Exposition-Outcome-Assoziationen bedeutet. Da zu jedem der ins Auge gefassten Outcomes eine Vielzahl von Expositionen als mögliche Risikofaktoren untersucht werden sollen, wurden für die beispielhafte Kalkulation der kleinsten noch detektierbaren Odds Ratios verschiedene Anteile an Exponierten (1%, 5%, 10%, 25%, 50%) angenommen.

Mit dem Outcome Hypospadie als Beispiel, können die in Tab. 2.2-1 dargestellten Ergebnisse wie folgt interpretiert werden: Hypospadie weist eine Prävalenz von etwa 0,5% unter männlichen Neugeborenen auf. Die für Hypospadie angegebenen Werte geben somit Auskunft darüber, bis zu welcher Effektstärke – angegebene als Odds Ratio (OR) – unter der Annahme von $\alpha = 0.05$ und $\beta = 0,2$ eine Assoziation zu einer Exposition bestimmter Prävalenz noch zuverlässig zu detektieren ist.

Tab. 2.2-1: Kleinste noch detektierbare Odds Ratios für eine Auswahl von Outcome-Prävalenzen zu einem bestimmten Lebensalter abzüglich dem bis zu diesem Zeitpunkt zu erwartenden loss to follow-up (unter der Annahme von 2% Verlust der Teilnehmenden pro Jahr), geordnet nach Themenbereichen, für Gesamtkohortengrößen von 200.000 Eltern-Kind-Paaren bei gegebenem Anteil der Exponierten in der Gesamtkohorte (kleinste noch detektierbare Odds Ratios > 2 sind farbig markiert).

Kohortengröße: 200.000 Outcome (Prävalenz, Alter)	Anteil der Exponierten				
	1%	5%	10%	25%	50%
Autismusspektrumstörungen ($p=0.4\%$, 4 Jahre)	2,45	1,60	1,43	1,30	1,27
IQ-Score geringer als 75 ($p=5\%$, 18 Jahre)	1,42	1,19	1,13	1,09	1,08
ADHS ($p=5.5\%$, 10 Jahre)	1,36	1,16	1,12	1,08	1,07
Psychische und Verhaltensauffälligkeiten ($p=7.5\%$, 18 Jahre)	1,34	1,15	1,11	1,08	1,07
Neuronale Entwicklungsstörungen ($p=10\%$, 18 Jahre)	1,29	1,13	1,10	1,07	1,06
IQ-Score geringer als 100 ($p=50\%$, 18 Jahre)	1,13	1,06	1,05	1,03	1,03
Pubertas praecox ($p=0.1\%$, 10 Jahre)	4,79	2,45	2,02	1,70	1,65
Hypospadie (nur männlich) ($p=0.5\%$, 0 Jahre)	2,84	1,75	1,53	1,37	1,33
Polyzystisches Ovarialsyndrom (nur weiblich) ($p=6\%$, 18 Jahre)	1,55	1,24	1,17	1,12	1,11
Geburtsdefekte ($p=5\%$, 0 Jahre)	1,34	1,15	1,11	1,08	1,07
Niedriges Geburtsgewicht (<2500g) ($p=7\%$, 0 Jahre)	1,29	1,13	1,10	1,07	1,06
Frühgeburtlichkeit ($p=8\%$, 0 Jahre)	1,27	1,12	1,09	1,06	1,06
Nahrungsmittelallergie ($p=0.5\%$, 3 Jahre)	2,25	1,53	1,38	1,26	1,23
Asthma ($p=5\%$, 10 Jahre)	1,38	1,17	1,12	1,09	1,08
Heuschnupfen ($p=8\%$, 7 Jahre)	1,29	1,13	1,10	1,07	1,06
Neurodermitis ($p=11.5\%$, 6 Jahre)	1,24	1,11	1,08	1,06	1,05
Allergische Rhinokonjunktivitis ($p=30\%$, 13 Jahre)	1,16	1,07	1,05	1,04	1,03
Diabetes ($p=0.2\%$, 18 Jahre)	3,66	2,05	1,74	1,51	1,47
Inselautoantikörper (multiple persistierende) ($p=0.5\%$, 6 Jahre)	2,30	1,54	1,39	1,27	1,24
Adipositas ($p=3\%$, 6 Jahre)	1,48	1,21	1,15	1,11	1,09
Übergewicht ($p=9\%$, 6 Jahre)	1,27	1,12	1,09	1,06	1,06
Erkrankungen der Schilddrüse ($p=0.3\%$, 6 Jahre)	2,77	1,72	1,51	1,36	1,32
Herzkrankheiten ($p=3\%$, 6 Jahre)	1,48	1,21	1,15	1,11	1,09

Tab. 2.2-2: Kleinste noch detektierbare Odds Ratios für eine Auswahl von Outcome-Prävalenzen zu einem bestimmten Lebensalter abzüglich dem bis zu diesem Zeitpunkt zu erwartenden loss to follow-up (unter der Annahme von 2% Verlust der Teilnehmenden pro Jahr), geordnet nach Themenbereichen, für Gesamtkohortengrößen von 100 000 Eltern-Kind-Paaren bei gegebenem Anteil der Exponierten in der Gesamtkohorte (kleinste noch detektierbare Odds Ratios > 2 sind farbig markiert).

Kohortengröße: 100.000 Outcome (Prävalenz, Alter)	Anteil der Exponierten				
	1%	5%	10%	25%	50%
Autismusspektrumstörungen ($p=0.4\%$, 4 Jahre)	3,22	1,89	1,63	1,44	1,39
IQ-Score geringer als 75 ($p=5\%$, 18 Jahre)	1,61	1,26	1,19	1,13	1,12
ADHS ($p=5.5\%$, 10 Jahre)	1,53	1,23	1,17	1,12	1,10
Psychische und Verhaltensauffälligkeiten ($p=7.5\%$, 18 Jahre)	1,49	1,21	1,16	1,11	1,10
Neuronale Entwicklungsstörungen ($p=10\%$, 18 Jahre)	1,42	1,19	1,14	1,09	1,08
IQ-Score geringer als 100 ($p=50\%$, 18 Jahre)	1,19	1,08	1,06	1,04	1,04
Pubertas praecox ($p=0.1\%$, 10 Jahre)	7,24	3,27	2,58	2,10	2,05
Hypospadie (nur männlich) ($p=0.5\%$, 0 Jahre)	3,86	2,12	1,79	1,55	1,50
Polyzystisches Ovarialsyndrom (nur weiblich) ($p=6\%$, 18 Jahre)	1,81	1,35	1,25	1,17	1,15
Geburtsdefekte ($p=5\%$, 0 Jahre)	1,50	1,22	1,16	1,11	1,10
Niedriges Geburtsgewicht (<2500g) ($p=7\%$, 0 Jahre)	1,42	1,18	1,13	1,09	1,08
Frühgeburtlichkeit ($p=8\%$, 0 Jahre)	1,39	1,17	1,13	1,09	1,08
Nahrungsmittelallergie ($p=0.5\%$, 3 Jahre)	2,91	1,77	1,55	1,38	1,34
Asthma ($p=5\%$, 10 Jahre)	1,56	1,24	1,18	1,12	1,11
Heuschnupfen ($p=8\%$, 7 Jahre)	1,42	1,19	1,13	1,09	1,08
Neurodermitis ($p=11.5\%$, 6 Jahre)	1,34	1,15	1,11	1,08	1,07
Allergische Rhinokonjunktivitis ($p=30\%$, 13 Jahre)	1,23	1,10	1,08	1,05	1,05
Diabetes ($p=0.2\%$, 18 Jahre)	5,24	2,6	2,12	1,78	1,72
Inselautoantikörper (multiple persistierende) ($p=0.5\%$, 6 Jahre)	2,98	1,80	1,57	1,39	1,35
Adipositas ($p=3\%$, 6 Jahre)	1,70	1,30	1,22	1,15	1,13
Übergewicht ($p=9\%$, 6 Jahre)	1,39	1,17	1,13	1,09	1,08
Erkrankungen der Schilddrüse ($p=0.3\%$, 6 Jahre)	3,74	2,08	1,76	1,53	1,48
Herzkrankheiten ($p=3\%$, 6 Jahre)	1,70	1,30	1,22	1,15	1,13

So ist abzulesen, dass bei einer Kohortengröße von 100 000 und einem geringen Anteil an Exponierten von 1% nur noch starke Einflüsse auf Hypospadie bis zu einem OR \geq 3,86 nachgewiesen werden können, bei einer Kohortengröße von 200 000 dementsprechend bis zu einem OR \geq 2,84. Durch die Tabellen 2.2-1 und 2.2-2 wird somit ersichtlich, dass gerade bei seltenen Outcomes die moderaten bis geringen Effekte (OR $<$ 2) der umweltbezogenen Expositionen nur durch eine große Teilnehmerzahl detektiert werden können. Es gilt hier allerdings zu beachten, dass diese Zahlen durch die oben beschriebenen Annahmen bei ihrer Kalkulation nur als Näherungswerte betrachtet werden sollten.

2.2.2 Größe der Teilstichproben

Zusätzlich zu den Erhebungen, die für alle Studienteilnehmenden vorgesehen sind, werden eine Reihe von Datenerhebungen in Betracht gezogen, die aus verschiedenen Gründen nur für eine Teilstichprobe praktikabel erscheinen. So sind z.B. bestimmte aufwendige und/oder teure Untersuchungen nicht bei allen Studienteilnehmern durchzuführen. Hierzu gehört vor allem die detailliertere Expositionserfassung durch die Sammlung von Umweltproben bei Hausbesuchen. Diese soll letztlich nicht nur der Detektion möglicher Expositionspfade dienen, sondern auch zu Zwecken der Validierung alternativer Instrumente zur Expositionserfassung (vgl. Kap. 2.6). Hier soll eine einfachere bzw. weniger kostspielige Datenerfassung zusammen mit dem teureren bzw. aufwendigeren Ansatz in einer Teilstichprobe zum Einsatz kommen. So dürften z.B. individuelle Messungen in den Wohnräumen oder am Wohnhaus der Teilnehmenden den besten Weg zur Erfassung der direkten Belastung durch Schadstoffe oder Pestizide in der Luft darstellen. Die Kosten und der Aufwand solcher Erhebungen lassen dieses Vorgehen für eine große Studienpopulation aber nicht praktikabel erscheinen, so dass es nicht in der gesamten Kohorte angewandt werden kann. Die Korrelation zwischen dem weniger aufwendigen und dem aufwendigeren aber genaueren Verfahren in einer Teilstichprobe dient dann zur Charakterisierung möglicher Messfehler bei der Analyse gesundheitsbezogener Effekte in der gesamten Kohorte, obwohl für die Mehrheit der Studienteilnehmer nur die einfache und weniger teure

Erhebungsmethode eingesetzt wird. Hierfür sollte allerdings auch die Möglichkeit einer zufälligen Ziehung der Teilstichprobe bedacht werden.

Auch die noch nicht bekannte Datenlage auf kommunaler Ebene in den beteiligten Regionen wird die Beschränkung mancher Untersuchungen auf Teilstichproben bedingen. Ebenso wäre möglich, die Analysen bestimmter biologischer bzw. Umweltproben auf Schadstoffe zu reduzieren, indem über vorab gesammelte Informationen aus Fragebögen für die jeweilige Fragestellung besonders vulnerable Gruppen herausgefiltert werden.

Die Bestimmung einer Teilstichprobe von 10% der gesamten Studienpopulation ergibt sich unter anderem aus den Überlegungen, die aufwendigeren Untersuchungen aus logistischen Gründen an dafür geeignete Regionen zu koppeln. So könnten z.B. umweltbezogenen Untersuchungen am Wohnort der Teilnehmenden in einer Berliner Studienregion direkt vom UBA selbst durchgeführt werden. Da in der weiteren Planung von einem Szenario ausgegangen wird, in dem ca. 10 Studienregionen vergleichbarer Größe an der Durchführung der Geburtskohorte des Bundes beteiligt sein werden, wurde hier eine regionenbezogene Teilstichprobe von 10% veranschlagt.

Denkbar wäre allerdings auch, je nach Zusatzuntersuchung andere Zuordnungskriterien für die Teilstichproben zu wählen. So wäre je nach Erfolg bei der Rekrutierung in der frühen Schwangerschaft auch das Gestationsalter bei Einschluss in die Kohorte als Auswahlkriterium zu nehmen.

In Tab. 2.2-3 und Tab. 2.2-4 sind die kleinsten noch detektierbaren Odds Ratios für die relevanten Outcomes der Geburtskohorte des Bundes bei Teilstichproben von 10% der vorgeschlagenen Kohortengrößen dargestellt. Für weitere Teilstichprobengrößen können die kleinsten noch detektierbaren Odds Ratios bei bekanntem Anteil der Exponierten in der Gesamtkohorte und bekannter Prävalenz des Outcomes in Abb. 2.2-1 abgelesen werden.

Tab. 2.2-3: Kleinste noch detektierbare Odds Ratios für eine Auswahl von Outcome-Prävalenzen zu einem bestimmten Lebensalter abzüglich dem bis zu diesem Zeitpunkt zu erwartenden loss to follow-up (unter der Annahme von 2% Verlust der Teilnehmenden pro Jahr), geordnet nach Themenbereichen, für eine Teilstichprobe von 10% der Gesamtkohortengrößen von 200.000 Eltern-Kind-Paaren bei gegebenem Anteil der Exponierten in der Gesamtkohorte (kleinste noch detektierbare Odds Ratios > 2 sind farbig markiert).

Teilstichprobe: 20.000 Outcome (Prävalenz, Alter)	Anteil der Exponierten				
	1%	5%	10%	25%	50%
Autismusspektrumstörungen ($p=0.4\%$, 4 Jahre)	7,84	3,44	2,69	2,18	2,14
IQ-Score geringer als 75 ($p=5\%$, 18 Jahre)	2,56	1,63	1,45	1,31	1,27
ADHS ($p=5.5\%$, 10 Jahre)	2,34	1,55	1,39	1,27	1,24
Psychische und Verhaltensauffälligkeiten ($p=7.5\%$, 18 Jahre)	2,24	1,51	1,36	1,25	1,22
Neuronale Entwicklungsstörungen ($p=10\%$, 18 Jahre)	2,05	1,43	1,31	1,21	1,19
IQ-Score geringer als 100 ($p=50\%$, 18 Jahre)	1,46	1,19	1,14	1,10	1,08
Pubertas praecox ($p=0.1\%$, 10 Jahre)	25,79	8,89	6,42	5,06	6,45
Hypospadie (nur männlich) ($p=0.5\%$, 0 Jahre)	10,28	4,18	3,20	2,54	2,54
Polyzystisches Ovarialsyndrom (nur weiblich) ($p=6\%$, 18 Jahre)	3,20	1,85	1,60	1,41	1,37
Geburtsdefekte ($p=5\%$, 0 Jahre)	2,25	1,51	1,37	1,25	1,22
Niedriges Geburtsgewicht (<2500g) ($p=7\%$, 0 Jahre)	2,03	1,43	1,31	1,21	1,19
Frühgeburtlichkeit ($p=8\%$, 0 Jahre)	1,96	1,40	1,29	1,20	1,17
Nahrungsmittelallergie ($p=0.5\%$, 3 Jahre)	6,67	3,06	2,44	2,11	1,94
Asthma ($p=5\%$, 10 Jahre)	2,41	1,58	1,41	1,28	1,25
Heuschnupfen ($p=8\%$, 7 Jahre)	2,04	1,43	1,31	1,21	1,19
Neurodermitis ($p=11.5\%$, 6 Jahre)	1,84	1,35	1,25	1,18	1,15
Allergische Rhinokonjunktivitis ($p=30\%$, 13 Jahre)	1,56	1,23	1,17	1,12	1,10
Diabetes ($p=0.2\%$, 18 Jahre)	16,35	6,06	4,47	3,49	3,76
Inselautoantikörper (multiple persistierende) ($p=0.5\%$, 6 Jahre)	6,96	3,16	2,50	2,04	1,99
Adipositas ($p=3\%$, 6 Jahre)	2,82	1,73	1,52	1,36	1,32
Übergewicht ($p=9\%$, 6 Jahre)	1,97	1,40	1,29	1,20	1,18
Erkrankungen der Schilddrüse ($p=0.3\%$, 6 Jahre)	9,75	4,05	3,10	2,47	2,46
Herzkrankheiten ($p=3\%$, 6 Jahre)	2,82	1,73	1,52	1,36	1,32

Tab. 2.2-4: Kleinste noch detektierbare Odds Ratios für eine Auswahl von Outcome-Prävalenzen zu einem bestimmten Lebensalter abzüglich dem bis zu diesem Zeitpunkt zu erwartenden loss to follow-up (unter der Annahme von 2% Verlust der Teilnehmenden pro Jahr), geordnet nach Themenbereichen, für eine Teilstichprobe von 10% der Gesamtkohortengrößen von 100.000 Eltern-Kind-Paaren bei gegebenem Anteil der Exponierten in der Gesamtkohorte (kleinste noch detektierbare Odds Ratios > 2 sind farbig markiert).

Teilstichprobe: 10.000 Outcome (Prävalenz, Alter)	Anteil der Exponierten				
	1%	5%	10%	25%	50%
Autismusspektrumstörungen ($p=0.4\%$, 4 Jahre)	13,10	5,05	3,78	2,97	3,06
IQ-Score geringer als 75 ($p=5\%$, 18 Jahre)	3,46	1,94	1,66	1,45	1,41
ADHS ($p=5.5\%$, 10 Jahre)	3,08	1,81	1,57	1,39	1,35
Psychische und Verhaltensauffälligkeiten ($p=7.5\%$, 18 Jahre)	2,93	1,75	1,53	1,36	1,32
Neuronale Entwicklungsstörungen ($p=10\%$, 18 Jahre)	2,63	1,64	1,45	1,31	1,27
IQ-Score geringer als 100 ($p=50\%$, 18 Jahre)	1,70	1,28	1,20	1,14	1,12
Pubertas praecox ($p=0.1\%$, 10 Jahre)	53,9	17,18	12,37	11,02	41,29
Hypospadie (nur männlich) ($p=0.5\%$, 0 Jahre)	18,00	6,42	4,70	3,66	4,00
Polyzystisches Ovarialsyndrom (nur weiblich) ($p=6\%$, 18 Jahre)	4,62	2,29	1,90	1,61	1,56
Geburtsdefekte ($p=5\%$, 0 Jahre)	2,93	1,76	1,54	1,37	1,33
Niedriges Geburtsgewicht (<2500g) ($p=7\%$, 0 Jahre)	2,58	1,63	1,45	1,31	1,27
Frühgeburtlichkeit ($p=8\%$, 0 Jahre)	2,47	1,59	1,42	1,29	1,25
Nahrungsmittelallergie ($p=0.5\%$, 3 Jahre)	10,8	4,33	3,29	2,61	2,62
Asthma ($p=5\%$, 10 Jahre)	3,21	1,86	1,60	1,41	1,37
Heuschnupfen ($p=8\%$, 7 Jahre)	2,60	1,64	1,45	1,31	1,27
Neurodermitis ($p=11.5\%$, 6 Jahre)	2,29	1,52	1,37	1,25	1,22
Allergische Rhinokonjunktivitis ($p=30\%$, 13 Jahre)	1,85	1,34	1,24	1,17	1,14
Diabetes ($p=0.2\%$, 18 Jahre)	32,2	10,64	7,63	6,11	8,88
Inselautoantikörper (multiple persistierende) ($p=0.5\%$, 6 Jahre)	11,3	4,50	3,41	2,69	2,71
Adipositas ($p=3\%$, 6 Jahre)	3,87	2,09	1,77	1,53	1,48
Übergewicht ($p=9\%$, 6 Jahre)	2,48	1,59	1,42	1,29	1,25
Erkrankungen der Schilddrüse ($p=0.3\%$, 6 Jahre)	17,10	6,23	4,58	3,57	3,88
Herzkrankheiten ($p=3\%$, 6 Jahre)	3,87	2,09	1,77	1,53	1,48

2.2.3 Eingebettete Fall-Kontroll-Studien

Viele der Studienthemen können am effizientesten durch eingebettete Fall-Kontroll-Studien bearbeitet werden. Die prospektive Datenerfassung, vor allem aber die Speicherung der biologischen Proben und Umweltproben ermöglicht eine fokussierte Anwendung teurer Analysen, die dann nur bei im Laufe der Studie identifizierten Fällen und dazu passend ausgewählten Kontrollen erforderlich sind. So wird die Möglichkeit geboten, derzeit nicht identifizierte Themen, durch die Asservierung von Probenmaterial zukünftig bearbeiten zu können.

Neben der Durchführung von eingebetteten Fall-Kontroll-Studien (s. Abb. 2.2-3 Szenario A), bei denen Fälle und Kontrollen aus der Geburtskohorte stammen, gibt es auch weitere Möglichkeiten der Initiierung von Fall-Kontroll-Studien. So können z.B. für sehr seltene Erkrankungen die in der Geburtskohorte auftretenden Fälle durch eine Hinzunahme externer Fälle aufgestockt werden, um durch eine größere Fallzahl die Power zur Ermittlung von Effekten zu erhöhen (s. Abb. 2.2-3 Szenario B). Auch für externe Fallkollektive, wie sie z.B. durch Krankheitsregister wie dem Deutschen Kinderkrebsregister u.a. zur Verfügung stehen, können ausgewählte Kontrollen aus der Geburtskohorte des Bundes gezogen werden (s. Abb. 2.2-3 Szenario C). Hierbei ist generell zu prüfen, inwiefern sich die Expositionserfassung zwischen den unterschiedlichen Gruppen solcher Fall-Kontroll-Studien vergleichen lassen.

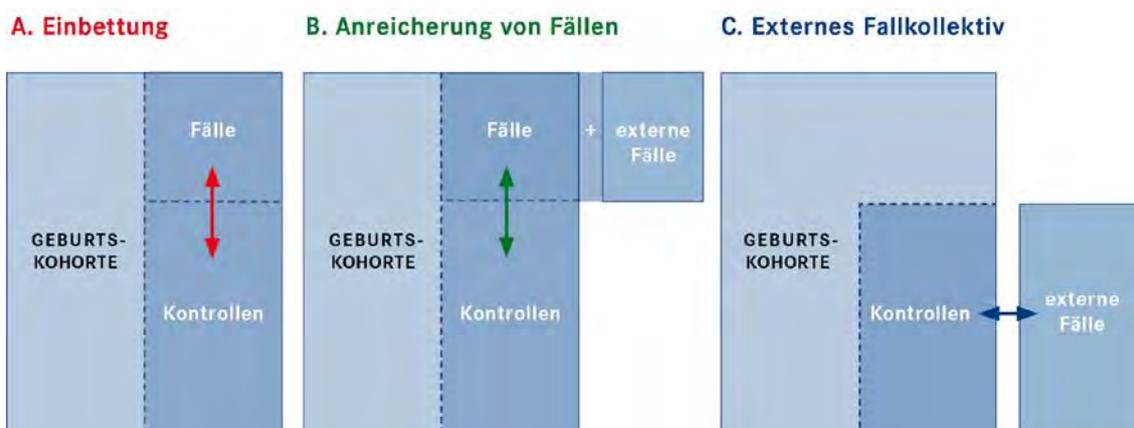


Abb. 2.2-3: Mögliche Szenarien für die Durchführung von Fall-Kontroll-Studien im Rahmen der Geburtskohorte des Bundes.

2.3 Rekrutierung

2.3.1 Vorgehen bei der Ansprache

Bei der Auswahl eines geeigneten Rekrutierungsansatzes ist neben Überlegungen zum Zeitpunkt des Einschlusses der Probanden auch die Intensität der Bemühungen um eine möglichst unverzerrte Stichprobe maßgeblich. Im Sinne einer Beachtung sozialer Strukturen und den Folgen von Migration bei der Studiendurchführung ist dies in jedem Falle anzustreben, auch wenn hierzu wahrscheinlich ein aufwändigeres Vorgehen nötig sein wird.

Da der Anteil der Hausgeburten in Deutschland derzeit bei nur ca. 1% aller Geburten liegt (Mändle 2007), wäre eine Rekrutierung zum Zeitpunkt der Entbindung über ortsansässige Geburtskliniken zwar der einfachste Weg, um die meisten der gebärenden Frauen einer Region zu erreichen. Doch auch wenn dies die kostengünstigste und am wenigsten aufwändige Rekrutierungsvariante darstellt, würde hierbei die Expositionserfassung während der pränatalen Phase entfallen. Dies wäre nicht nur aus wissenschaftlicher Sicht, sondern auch im Hinblick auf eine internationale Vergleichbarkeit der Studienergebnisse wenig wünschenswert, da in vielen Geburtskohorten wie DNBC, JECS, MoBa und NCS ebenfalls ab dem 1. Trimester rekrutiert und beprobt wird bzw. werden soll.

Um auch die Schwangerschaft als wichtige Lebensphase erhöhter Suszeptibilität bei der Expositionserfassung berücksichtigen zu können, ist insgesamt eine frühe Rekrutierung im 1. Trimester unumgänglich (Golding 2009d). Für dieses Ziel müssen die Studienteilnehmerinnen hauptsächlich über die Gynäkologen einer Region zum Zeitpunkt der ersten Schwangerschaftsuntersuchung einbezogen werden. Hierbei ergibt sich allerdings das Problem, dass aufgrund fehlender Strukturen in Deutschland nur mit einem bedingten Erfolg bei einer systematischen Einbeziehung eines großen Anteils aller Schwangeren zu einem solchen frühen Zeitpunkt in der Schwangerschaft zu rechnen ist (s. auch Protokoll vom 1. Fachgespräch – Anhang B). Für die erfolgreiche Durchführung eines derartigen Rekrutierungsansatzes liegen in Deutschland also kaum Erfahrungen vor. Daten des Geburtenregisters „Mainzer Modell“, nach denen ca. 55% von den im 2. Trimester angesprochenen Schwangeren bereit waren, an einer

fragebogengestützten Studie teilzunehmen, und ca. 75% bereit waren, Speichel- sowie Urinproben abzugeben, suggerieren allerdings, dass mit entsprechender Anstrengung positive Resultate erzielt werden können (Münster et al. 2011).

Bei einer geringen Rekrutierungsrate muss die Rekrutierungsphase über einen längeren Zeitraum erfolgen, um die gewünschte Größe der Stichprobe zu erhalten. So würden die Gesamtkosten steigen und es wäre zusätzlich mit einer starken Verzerrung der Stichprobe zu rechnen, wenn über Gynäkologen bei einer ausschließlichen Rekrutierung im 1. Trimester Schwangere ohne frühzeitige Vorsorgeuntersuchungen nicht erreicht werden würden. Aus diesem Grund scheint ein multimodaler Ansatz zur Rekrutierung möglichst aller werdenden Mütter geboten, also das Anstreben einer Vollerhebung aller Schwangeren bzw. Neugeborenen in der jeweiligen Region. Dabei ist eine Ansprache über eine Vielzahl von Wegen und Personengruppen erforderlich, so dass neben der Rekrutierung über die niedergelassenen Gynäkologen während der ersten pränatalen Untersuchungen alternativ auch z.B. über Apotheken, Schwangerschaftsberatungsstellen, öffentliche Einrichtungen, in denen der regelmäßige Aufenthalt schwangerer Frauen zu vermuten ist, und allgemeinärztliche Praxen die Möglichkeit zur Studienteilnahme angeboten werden sollte. Welche Wege hierbei im Detail beschritten werden sollten, muss für jede der beteiligten Region festgelegt werden sowie durch Machbarkeitsstudien ermittelt werden. In Deutschland liegen bisher kaum Erfahrungen mit einem breiten Rekrutierungsansatz dieser Art bei Schwangeren vor, doch es scheint klar, dass hier besonders die Anbindung der rekrutierenden Institutionen an lokale Partner in den Studienregionen (z.B. niedergelassene Ärzte, Geburtskliniken, Vereine, Netzwerke, lokale Presse, usw.), welche letztlich die ersten Informationen über die Studie verbreiten und zur Teilnahme motivieren sollen, von immenser Wichtigkeit für das Gelingen des Vorhabens ist (Golding 2009c). Hierbei nimmt die örtliche Ärzteschaft eine besondere Stellung ein, da über sie letztlich ein Großteil der Probandenansprache und -motivation laufen soll. Insgesamt wird es das Ziel sein, die Schwangeren einer Region über eine Vielzahl von Wegen zur Kontaktaufnahme mit dem jeweiligen Studienzentrum zu bewegen oder die Weitergabe der eigenen Kontaktdaten zwecks Ansprache zu erlauben, um einen ersten Termin zur

Untersuchung, Befragung, biologischen Probennahme und ggf. Sammlung von Umweltproben auszumachen.

Darüber hinaus sollte ein verpasster Einschluss während des 1. Trimesters der Schwangerschaft nicht als Ausschlusskriterium gelten. So ist es sinnvoll, die Möglichkeit der Teilnahme auch zu späteren Zeitpunkten während der Schwangerschaft bis hin zur Geburt des Kindes anzubieten (Golding 2009d), auch wenn für bestimmte Teile der Studienpopulation dann Informationen zur frühen Einwirkung mancher Expositionen fehlen werden. Durch diesen Ansatz kann zusätzlich der Verzerrung der Gesamtstichprobe entgegengewirkt werden, auch wenn dann zu erwarten ist, dass sich die in unterschiedlichen Schwangerschaftsstadien rekrutierten Personengruppen in bestimmten Merkmalen voneinander unterscheiden können.

Es könnte auch als wünschenswert angesehen werden, bereits über Frauen bzw. Paare mit Kinderwunsch in der präkonzeptionellen Phase zu rekrutieren. Ein solcher Ansatz wird aber als zu aufwändig und kostenintensiv bewertet, wie erste Berichte über ein entsprechendes Vorhaben in der NCS zeigen (Savitz & Ness 2010). Bei einer Kooperation mit der *German National Cohort* wäre allerdings eine Befragung der dort Teilnehmenden nach Kinderwunsch denkbar, über die ein präkonzeptioneller Einschluss für eine Teilstichprobe der Geburtskohorte mit geringem Aufwand bewerkstelligt werden könnte.

Insgesamt sollte aber wie folgt vorgegangen werden:

- Die Rekrutierung über die in der jeweiligen Region niedergelassenen Gynäkologen und Geburtskliniken möglichst früh in der Schwangerschaft (also bei der 1. Vorsorgeuntersuchung) sollte das primäre Ziel der Rekrutierungsbemühungen sein.
- Zusätzlich soll über alternative Wege (Apotheken, Schwangerschaftsberatungsstellen, allgemeinärztliche Praxen, öffentliche Einrichtungen, in denen der regelmäßige Aufenthalt schwangerer Frauen zu vermuten ist, etc.) ebenfalls die Möglichkeit zur Teilnahme möglichst früh, aber auch über den weiteren Verlauf der Schwangerschaft gegeben werden.

- Zuletzt sollte die Rekrutierung über alle in der Region ansässigen Geburtskliniken sowie privaten Hebammen zum Zeitpunkt der Geburt bzw. bei möglichen Voruntersuchungen, Vorbereitungskursen oder Besichtigungen erfolgen. Bei erfolgreichem Einschluss bzw. bei bereits in die Geburtskohorte eingeschlossenen Schwangeren muss hier auch die biologische Probennahme während der Geburt erfolgen. Hierzu wird eine gute Zusammenarbeit mit den regionalen Geburtskliniken erforderlich sein.

Um Rückschlüsse von bevölkerungsbezogenen Studienergebnissen auf die Gesamtpopulation ziehen zu können, ist es von Interesse zu wissen, ob sich die Gruppe der Nichtteilnehmenden in relevanten Merkmalen von der Gruppe der Teilnehmenden unterscheidet (Schnell 1997). So wird es bei einer ausbleibenden Motivation zur Studienteilnahme wichtig sein, Informationen zum Grund der Nichtteilnahme zu erhalten. Durch diese Maßnahme können möglicherweise auch noch während des Studienverlaufes geeignete Maßnahmen zur Erhöhung der Teilnahmebereitschaft identifiziert werden.

Für eine Beurteilung des Bevölkerungsbezuges der Studienpopulation ist es zudem erforderlich, eine Kurzbefragung der Nichtteilnehmerinnen vorzunehmen, die soziodemographische und gesundheitsbezogene Merkmale erfasst. Um Informationen von möglichst vielen Nichtteilnehmern zu erhalten, sollten auch hier verschiedene Möglichkeiten zur Beantwortung dieser Fragen angeboten werden, wie z.B. die direkte Aushändigung eines Fragebogens oder die Bitte um telefonische Rücksprache.

2.3.2 Einschlusskriterien

Um die genauen Einschlusskriterien für eine Teilnahme in der Geburtskohorte des Bundes zu definieren, kann sich zunächst an vergleichbaren Studien orientiert werden. So können z.B. starke Sprach- bzw. Verständigungsprobleme ein Ausschlusskriterium darstellen. Da Personen mit Migrationshintergrund einen wichtigen Bestandteil der Geburtskohorte ausmachen sollen sind Sprachprobleme, die eine Studienteilnahme unmöglich erscheinen lassen, nach Möglichkeit zu verhindern. Es wird daher

unumgänglich sein, die Informationsmaterialien, Fragebögen, Einverständniserklärungen und sonstigen Studienunterlagen auch in Übersetzungen anzubieten, wie es z.B. im KiGGS erfolgte (Schenk et al. 2007). So kann bei auftretenden Verständigungsschwierigkeiten auf die Verfügbarkeit übersetzter Dokumente hingewiesen werden, aber auch Studienpersonal mit entsprechenden Sprachkenntnissen kann hier hilfreich sein.

Als weitere Ausschlusskriterien sind kognitive Beeinträchtigungen oder psychische Erkrankungen der Schwangeren zu bedenken, die das volle Verständnis des Studienvorhabens erschweren und damit eine Aufklärung und die Einwilligung zur Teilnahme unmöglich machen. Auch muss im Vorfeld der Studiendurchführung über den Umgang mit minderjährigen Schwangeren bzw. Müttern beraten werden.

Bei einer deutlich mehr als 9 Monate umfassenden Rekrutierungsphase innerhalb einer Region ist damit zu rechnen, dass manche Frauen mit mehr als einer Schwangerschaft an der Studie teilnehmen können. Der Nachteil der Erfassung von Frauen mit einer zweiten Schwangerschaft ist, dass die Frau in Bezug auf die doppelte Datenerhebungen möglicherweise zu stark belastet sein könnte. Im Allgemeinen wird jedoch empfohlen, Frauen auch mit mehreren Schwangerschaften in die Studie mit einzubeziehen, wenn diese dazu bereit sind. Obwohl dies die statistischen Analysen komplizieren, kann ein Vergleich der Geburten gleicher Mütter durchaus von wissenschaftlichem Interesse sein (Golding 2009d).

Desweiteren sollte bei einem regionalen Ansatz darüber entschieden werden, ob der Wohnsitz der Schwangeren als Ausschlusskriterium gelten soll, wenn dieser nicht in der vorab definierten Studienregion liegt, sondern hier nur der Kontakt zur Studie hergestellt wurde. Auch muss sich ein genaues Procedere bei Wegzug teilnehmender Personen aus der Region überlegt werden. Zu empfehlen ist hierbei, bei einem Wegzug nach erfolgtem Einschluss in die Kohorte eine weitere Teilnahme anzubieten, da bereits Anstrengungen in die Datenerhebung investiert wurden, die durch eine mögliche Nichtteilnahme der verzogenen Personen umsonst gewesen wären.

2.3.3 Vorgehen bei der Ansprache spezieller Gruppen

Die Ansprache von Personengruppen mit Migrationshintergrund für eine Teilnahme an wissenschaftlichen Studien birgt oftmals besondere Probleme, so dass hier eine besondere Vorgehensweise bei der Rekrutierung notwendig sein wird. Auch wenn jede zusätzliche Maßnahme zur speziellen Ansprache schwangerer Migrantinnen einen Kostenfaktor darstellt, so ist diese Gruppe angemessen in der Geburtskohorte abzubilden, da sie gerade im Bezug auf schwangerschaftsbezogenen Merkmale und Outcomes Besonderheiten aufweist (Razum et al. 1999; Terzioglu 2009).

Eine vielversprechende Maßnahme zur Erhöhung der Response von Schwangeren mit Migrationshintergrund könnte der Einsatz sozialer Netzwerkarbeit sein. Nach einer Studie von Yilmaz et al. (2009) zur geeigneten Vorgehensweise bei der Rekrutierung türkischer Migranten erwies sich ein solcher Ansatz als erfolgreich. Hierbei wurden zunächst Schlüsselpersonen, die in einer engen und vertraulichen Beziehung zur lokalen türkischen Gemeinschaft standen (z.B. Leiter von türkischen Selbsthilfegruppen, türkische Mitarbeiter sozialer Einrichtungen), kontaktiert und über die Studie informiert. Diese Schlüsselpersonen nahmen anschließend Kontakt zu möglichen Studienteilnehmern auf und vereinbarten mit ihnen Termine, bei denen Information zur Studie geliefert und zur Teilnahme motiviert wurde. Zusätzlich wurden weitere Personen der türkischen Gemeinschaft angesprochen, um die Studie einer breiteren Öffentlichkeit bekanntzumachen.

Des Weiteren ist zu bedenken, dass ein unterstützendes Oversampling, wie es zum Beispiel im Rahmen der KiGGS Studie angewandt wurde (Schenk et al. 2007), bei einem regionalen Rekrutierungsansatz mit dem Ziel der Vollerhebung für ein bestimmtes Gebiet nur bedingt zum Einsatz kommen kann. So sollte das Hauptziel sein, vorhandene Strukturen zu nutzen, um die Response von schwangeren Frauen mit Migrationshintergrund der von schwangeren Nicht-Migrantinnen anzupassen. Darüber hinaus sind weitere geeignete Maßnahmen, wie sie z.B. in der KiGGS Studie angewandt wurden (z.B. der Einsatz von *Incentives*), auf ihre Übertragbarkeit hin zu überprüfen und zu testen. Da es für Deutschland bisher keine Erfahrungen für die Modalitäten einer Ansprache speziell von Schwangeren mit Migrationshintergrund gibt, sollte das Szenario der sozialen Netzwerkarbeit und ggf. weitere in Betracht gezogene

Maßnahmen vorab durch eine Machbarkeitsstudie auf ihre Effektivität hin überprüft werden. Da sich die möglicherweise auftretenden Probleme in Deutschland von denen vergleichbarer internationaler Geburtskohorten unterscheiden werden, liegen auch hier kaum übertragbare Vorgehensweisen anderer großer Geburtskohorten vor. Es könnte überlegt werden, unter welchen Umständen eine Anreicherung von Personen mit Migrationshintergrund über die Hinzunahme weiterer Studienregionen, in denen ausschließlich schwangere Migrantinnen rekrutiert werden, sinnvoll erscheint. So könnte versucht werden, über zusätzliche Rekrutierungsgebiete eine angemessene Teilnahmequote von Migrantinnen zu gewährleisten. Dieser Ansatz wäre allerdings durch die Einrichtung zusätzlicher logistischer Strukturen in den hinzukommenden Regionen kostenintensiver.

Da auch bei Schwangeren mit niedrigem sozioökonomischen Status eine geringere Teilnahme an z.B. Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen vermutet werden kann (Koller et al. 2009), zusätzlich Personen mit niedrigem sozioökonomischen Status generell eine geringere Teilnahmebereitschaft für wissenschaftliche Studien aufweisen (Kamtsiuris et al. 2007; Koch 1997, 1997; Neller 2005; Schärpler 2000), sollte auch hier ein geeignetes Vorgehen zur Motivation dieser Personengruppen überlegt werden. Die Erfahrungen aus dem KiGGS scheinen auf den Erfolg beim Einsatz monetärer *Incentives* hinzuweisen, Netzwerkarbeit über regionale soziale Projekte für Schwangere sollte allerdings auch angedacht werden (s. Protokoll 1. Fachgespräch – Anhang B). Letztlich sind aber bei der Frage nach einer geeigneten Vorgehensweise zum Einbezug sozial schwacher Schwangerer in die Geburtskohorte kaum Erfahrungen aus anderen Studien zu übernehmen. So ist auch hier dringend angeraten, dieses Problem in einer Machbarkeitsstudie bzw. einer Fokusgruppenbefragung im Vorfeld der Studiendurchführung zu bearbeiten.

2.3.4 Einsatz von Incentives und Öffentlichkeitsarbeit

Im Idealfall sollten die beteiligten Studienzentren auf bestehende örtliche Netzwerke und Beziehungen zur Vertrauensbildung und Öffentlichkeitsarbeit aus früheren gesundheitsbezogenen Bevölkerungsstudien zurückgreifen können. Bei der Neubildung

oder Erweiterung geeigneter Strukturen zur Rekrutierung Schwangerer müssen frühzeitig regionenspezifische Ansätze ermittelt werden, so wie sie bei vergleichbaren Vorhaben realisiert wurden – z.B. *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* (ALSPAC). Um Vertrauen aufzubauen und die Glaubwürdigkeit der Studie sicherzustellen ist ein Engagement auf lokaler Ebene erforderlich, wie es z.B. durch Fokusgruppenbefragungen, Informationsveranstaltungen oder die Ansprache der ansässigen Ärzteschaft erzielt werden kann. Die hierbei anzusprechenden Schlüsselpersonen und -institutionen (z.B. Bürgermeisterin/Bürgermeister, Gesundheitsämter etc.) müssen für jede der beteiligten Regionen frühzeitig identifiziert und rechtzeitig in die konkrete Planung vor Ort einbezogen werden.

Es wird zudem wichtig sein, die Öffentlichkeit vor Ort, besonders die teilnehmenden Familien, kontinuierlich über den Studienverlauf und die erzielten Ergebnisse zu unterrichten. Da es sich bei der Geburtskohorte des Bundes um eine langfristige Forschungsanstrengung handeln wird, ist auch eine ebenso langfristige gute Beziehung zwischen der die Studie durchführenden Institution und der Gemeinde bzw. den teilnehmenden Familien wichtig, damit ein positives Image der Studie und ein stetiges Interesse an ihr aufrechterhalten werden kann. Als Teil dieser Strategie wird daher die Einrichtung einer professionell gestalteten und auf die Bedürfnisse der Studienteilnehmer abgestimmten Website empfohlen. Im Verlauf der Studie kann diese dann ggf. auch für ein Angebot webbasierter Erhebungen genutzt werden, wie es derzeit für das 11-Jahres *follow-up* der DNBC praktiziert wird.

Auch im KiGGS wurde auf unterschiedlichen Wegen Öffentlichkeitsarbeit in die Studiendurchführung eingebunden (Hölling et al. 2007). So wurden professionell gestaltete Informations- und Werbematerialien erstellt, wie z.B. Flyer, Postkarten und Poster, sowie ein Service-Telefon für die Studienteilnehmer eingerichtet. Zudem wurden zu verschiedenen Zeiten des Studienverlaufes sowohl lokale, als auch überregionale Medien informiert, um über wiederholte Berichterstattung einen Wiedererkennungseffekt zu erzielen und das Interesse an einer Teilnahme sowie die Akzeptanz der Studie insgesamt zu erhöhen. Für die Beantwortung von Presseanfragen stand ein Ansprechpartner telefonisch oder per E-Mail zur Verfügung. Ausgewählten Lokalreportern wurde die Gelegenheit gegeben Interviews zu führen, Fotoaufnahmen zu

machen und Filmbeiträge zu produzieren, zusätzlich wurde auch eigenes Filmmaterial angefertigt, um dieses Fernsehsendern zur Verfügung zu stellen. Außerdem wurde auch hier eine Website mit zielgruppenspezifischer Bereitstellung der Inhalte erstellt. Insgesamt haben sich diese Maßnahmen als hilfreich erwiesen und wären auch für die Geburtskohorte des Bundes zu empfehlen. Nur so kann die Akzeptanz eines derartigen Projektes erhöht werden. Mit der Öffentlichkeitsarbeit sollte dabei so früh wie möglich begonnen werden und möglicherweise eine professionelle PR-Agentur zu Rate gezogen werden. Dabei sind sowohl regionale Besonderheiten, als auch die gezielte Ansprache geeigneter Multiplikatoren zu berücksichtigen.

In einer Zeit, in der eine Teilnahme an einem Unternehmen wie der geplanten Geburtskohortenstudie, sei es auf Seiten der Eltern oder der übrigen Akteure, wie Ärzte, Hebammen, etc., nicht mehr aus rein altruistischen Gründen erfolgt, muss für die Vermeidung selektiver Effekte die Ansprache so erfolgen, dass sie auch die jeweilige Motivationslage angemessen berücksichtigt. Für die Eltern bedeutet dies, dass sie teilnehmen können, weil sie etwas für die Allgemeinheit oder die Wissenschaft tun wollen oder aber sie unterschiedliche Eigeninteressen befriedigen wollen, die als legitim anerkannt werden müssen. Hierzu gehört beispielsweise das Angebot einer Hilfestellung, wenn es um medizinische Fragen geht, aber auch *Incentives*, wie z.B. monetäre Aufwandsentschädigungen. Entscheidend für den Erfolg der Kohorte ist, dass am Ende ein Gefühl der "Dazugehörigkeit" entwickelt werden kann, unabhängig von der ursprünglichen Motivationslage. Technisch gesprochen bedeutet dies die Erreichung einer hohen *follow-up* Rate. Diese wird davon abhängen, ob die Beteiligten das Gefühl haben, dass ihnen etwas zurückgegeben wird. Eigennützigkeit und Fremdnützigkeit der Forschung müssen somit in ein individuell ausgewogenes Gleichgewicht gebracht werden.

So sollte darüber hinaus angedacht werden, ein Service-Telefon nicht nur lokal für die Terminierung der Untersuchungen oder für Fragen bezüglich der Studienteilnahme einzurichten, sondern diese Idee um ein bundesweites Angebot einer umfassenderen Betreuung der Studienteilnehmenden zu erweitern. Ein solches Service-Telefon könnte Anlaufstelle für die Mütter gerade in der Zeit unmittelbar nach der Geburt werden, da hier mit besonderen Fragen z.B. bezüglich des Stillens, der anfallenden Behördengänge

oder der U1 bis U9 Untersuchungen zu rechnen ist. Durch den Einsatz eines entsprechend qualifizierten Personals könnten Hilfestellungen auch bei allgemeinen die Kindergesundheit betreffenden Fragen angeboten werden und bei konkreten gesundheitlichen Problemen des Kindes die Weiterleitung an Gesundheitsorganisationen, -angebote oder -versorger in der jeweiligen Region erfolgen. Damit würde nicht nur ein Mehrwert für die Studienteilnehmenden geschaffen, sondern auch die Integration der Studie in die Gesundheitsversorgung vor Ort gelingen können, da diese von den Empfehlungen eines Arztbesuches profitieren könnten. Es wird nämlich wichtig sein, auch für die niedergelassenen Ärzte einen Mehrwert zu schaffen sowie den Befürchtungen um eine mögliche Konkurrenz durch die Studienuntersuchungen zu begegnen. Verschiedene Studien suggerieren, dass hierzu auch monetäre *Incentives* für kooperierende Ärzte geeignet sind (Delnevo et al. 2004; Kellerman & Herold 2001).

Förderlich für die Teilnahmebereitschaft ist auch der Einsatz von *Incentives* als Aufwandsentschädigung für die beanspruchte Zeit durch die Teilnahme an den Untersuchungen bzw. der Probennahme im Studienzentrum. Wichtig ist hierbei die explizite Ausweisung als Aufwandsentschädigung, so dass diese nicht als Bezahlung für die Teilnahme missdeutet wird (Hippler 1988). Durch eine angemessene Höhe des Betrages sollte dieser also als eher symbolischer Wert verstanden werden können. Bei einem zu geringen Betrag ist jedoch eine Reduzierung der Teilnahmebereitschaft zu befürchten. Im KiGGS erhielten die angeschriebenen Personen je nach Altersgruppe die Ankündigung von Sach- oder Geldgeschenken bzw. Kindern unter 6 Jahren zusätzlich einen Einkaufsgutschein im Wert von 5 €, der unabhängig von einer möglichen Teilnahme eingelöst werden konnte (Hölling et al. 2007). Finanzielle Anreize haben sich als erfolgreich herausgestellt und eine Aufwandsentschädigung von 30 € wurde als angemessen empfunden (s. Protokoll 1. Fachgespräch – Anhang B). Im Voraus geleistete *Incentives* erscheinen dabei als wirksamer als versprochene *Incentives*. Zudem scheinen monetäre *Incentives* wirkungsvoller als nicht-monetäre Sachleistungen bzw. Gewinnspiele oder Spenden an Dritte zu sein (Gajraj et al. 1990).

Nicht zuletzt sei angeraten, auch die Untersuchungen und deren Ergebnisse selbst als Anreiz zur Teilnahme zu operationalisieren. Hier sollte vorab durch z.B.

Fokusgruppenbefragungen ermittelt werden, welche spezifischen Aspekte der Kindesgesundheit bzw. -entwicklung von besonderem Interesse für die Eltern sind. Möglicherweise können hier auch kostenpflichtige Vorsorgeuntersuchungen, wie z.B. zusätzliche Ultraschalluntersuchungen bei der Schwangerschaftsvorsorge, als Teilnahmeanreiz angeboten werden, sofern dies nicht die Akzeptanz der Studie in der ortsansässigen Ärzteschaft mindert. Dies sollte in entsprechenden Machbarkeitsstudien vorab getestet werden.

Auch für die Kinder sollten die Untersuchungen im späteren Kindesalter nach Möglichkeit mit motivierenden Elementen versehen werden. So wurde z.B. aus ALSPAC berichtet, dass die dort während der Untersuchung anfallenden Röntgenaufnahmen auf reges Interesse bei den Kindern stießen (s. Protokoll 2. Fachgespräch – Anhang C). Die Aufnahmen durften nach den Untersuchungen mit nach Hause genommen werden. Durch eine ansprechende Gestaltung der einzusetzenden Fragebögen, die Versendung von Geburtstagskarten und ähnliche Maßnahmen zur Stärkung der Anbindung an die Studie kann dann zusätzlich die Motivation zur Beteiligung erhöht werden.

2.4 Frequenz und Zeitpunkte der Erhebungen

Für eine detaillierte Erfassung von Expositionen und Outcomes ist die Orientierung an den Entwicklungsphasen des Kindes, insbesondere während der Schwangerschaft, zu berücksichtigen. Da die Suszeptibilität gegenüber diversen Umweltexpositionen besonders in den frühen Entwicklungsphasen des Kindes erhöht ist und zugleich ständigen Änderungen unterliegt (Adams et al. 2000), ist hier aus wissenschaftlicher Sicht eine möglichst detaillierte Datenerfassung erstrebenswert. Aus diesem Grunde wurde sich bei der Wahl der Erhebungszeitpunkte zum einen an der Abfolge der Kindervorsorgeuntersuchungen (U1-U9) orientiert, denen ebenfalls wichtige Stationen der Kindesentwicklung zugrunde liegen, zum anderen an vergleichbaren Geburtskohortenprojekten mit einer Rekrutierung zu Beginn der Schwangerschaft. Auch wenn ein *follow-up* der Geburtskohorte bis hin zum 18. Lebensjahr und darüber hinaus angestrebt wird, bezieht sich das vorliegende Konzept zunächst auf die pränatale

Phase und die ersten sechs Lebensjahre des Kindes. Die für diesen Zeitraum vorgesehenen Erhebungszeitpunkte zeigt Abb. 2.4-1.

Der Zeitplan für die Erhebung in der Geburtskohorte des Bundes umfasst verschiedene Typen des Probandenkontaktes, wie postalische Befragungen (d.h., dem Versand von Selbstausfüllfragebögen), telefonische Befragungen, direkte Kontakte im Untersuchungszentrum und die Anforderung von bei Arztbesuchen erhobenen Daten. Zusätzlich sind Hausbesuche zur Sammlung von Umweltproben in einer Teilstichprobe vorgesehen. Die unterschiedlichen Arten der Kontakte orientieren sich dabei an den für die adäquate Bearbeitung der Themenebereiche notwendigen Expositions- und Outcome-Erfassungen (s. Kap. 4 und 5). Es wurde allerdings auch auf Machbarkeit, Kostenintensität und die möglichen Belastungen der Teilnehmenden geachtet. Für die biologische Probennahme sowie standardisiert durchzuführende Untersuchungen sind Einladungen in das Erhebungszentrum der jeweiligen Region vorgesehen. Für die individuelle Datenerfassung bei nicht-persönlichen Kontakten sollen vor allem Selbstausfüllfragebögen inkl. der Abfrage relevanter ärztlicher Befunde, die per Post versandt werden, eingesetzt werden. Mit dieser Art der Datenerhebung lassen sich Angaben oft akkurater erfassen, als es bei telefonischen Interviews der Fall ist (Golding & Jones 2009). Zusätzlich dürfte mit geringeren Kosten als bei telefonischen Interviews zu rechnen sein. Allerdings wird dennoch eine telefonische Befragung zum 2. Trimester empfohlen, um in der Anfangsphase einen persönlichen Kontakt herzustellen und um an die vorgesehene Einreichung biologischer Proben und die Abgabe der Fragebögen erinnern zu können. Je nach Modalität der Erfassung der Schwangeren kann dieser Anruf zu einem früheren oder auch späteren Zeitpunkt erfolgen, um unentschlossene Studienteilnehmerinnen zur Teilnahme zu motivieren oder bei Nichtteilnehmerinnen Kurzbefragungen vorzunehmen. Telefonische Kontakte sollten auch zu Zwecken der Überzeugung zur weiteren Teilnahme bei potentiellen Nichtteilnehmenden eingesetzt werden.

Wie in Abb. 2.4-1 zusammenfassend dargestellt, soll die Teilnahme in der Geburtskohorte des Bundes im Idealfall zum Ende des **1. Trimesters** der Schwangerschaft mit einem Besuch der Eltern im Untersuchungszentrum beginnen, bei dem die Einverständniserklärung ausgehändigt wird sowie Befragungen, Aushändigung

der Tagebücher, kurze Untersuchungen und eine biologische Probennahme bei der Schwangeren durchgeführt werden. Falls der biologische Vater nicht selbst erscheint und nach seinem Einverständnis zur Teilnahme gefragt werden kann, ist die Schwangere nach ihrem Einverständnis zur Kontaktaufnahme des biologischen Vaters zu fragen. Diesem sollen dann Informationsmaterial und Fragebögen per Post zugeschickt werden. Zu diesem Zeitpunkt soll es auch zu einer Sammlung von Umweltproben bei einer Teilstichprobe der Gesamtkohorte kommen.

Alle Schwangeren, die zwischen dem Ende des 1. und bis zum Ende des **2. Trimesters** in die Kohorte eingeschlossen werden können, sollen dann per Post Informationsmaterial, Einverständniserklärungen und Fragebögen zur Erfassung der Basisdaten zugeschickt werden und dann in die telefonische Befragung zum Ende des 2. Trimesters einbezogen werden. Auch eine Einreichung biologischer Proben (Urin, ggf. Fingernägel u.a.) im Erhebungszentrum wird empfohlen. Ähnlich soll verfahren werden, wenn Schwangere nach dem Ende des 2. Trimesters, aber vor Ende des 3. Trimesters eingeschlossen werden. Zum Termin im Untersuchungszentrum am Ende des **3. Trimesters** soll dann nach Möglichkeit auch der biologische Vater zur Probennahme eingeladen werden. Dies wird erst zu diesem Zeitpunkt empfohlen, um möglichst für alle teilnehmenden Väter vergleichbare Daten zu erhalten, auch wenn der Einschluss in die Studie nicht früh in der Schwangerschaft erfolgte. Falls der biologische Vater nicht auch der aktuelle Lebenspartner der Schwangeren ist, soll letzterem die Fragebögen zur Erfassung psychosozialer Faktoren per Post zugesandt werden.

Schwangerschaft

1. Erstes Trimester (10-12 Schwangerschaftswoche)	Besuch im Studienzentrum
<ul style="list-style-type: none"> - medizinische Untersuchungen - Befragungen - biologische Probenahme - Sammlung von Umweltproben (Teilstichprobe) 	<i>Hausbesuch</i>
2. Zweites Trimester (22-24 Schwangerschaftswoche)	Telefonkontakt
<ul style="list-style-type: none"> - Befragungen - Einreichung biologischer Proben ins Studienzentrum 	
3. Drittes Trimester (34-36 Schwangerschaftswoche)	Besuch im Studienzentrum
<ul style="list-style-type: none"> - medizinische Untersuchungen - Befragung - biologische Probenahme 	

Geburt

4. Geburt	Geburtsklinik
<ul style="list-style-type: none"> - medizinische Untersuchungen - biologische Probenahme 	
5. Erste Lebenswoche	postalischer Kontakt
<ul style="list-style-type: none"> - Befragung 	

Kindesentwicklung

6. Alter 1 Monat	postalischer Kontakt
<ul style="list-style-type: none"> - Befragung - Einreichung biologischer Proben ins Studienzentrum 	
7. Alter 3 Monate	postalischer Kontakt
<ul style="list-style-type: none"> - Befragung 	
8. Alter 6 Monate	postalischer Kontakt
<ul style="list-style-type: none"> - Befragung - Einreichung biologischer Proben ins Studienzentrum 	
9. Alter 12 Monate	Besuch im Studienzentrum
<ul style="list-style-type: none"> - medizinische Untersuchungen - Befragung - biologische Probenahme - Sammlung von Umweltproben (Teilstichprobe) 	<i>Hausbesuch</i>
10. Alter 24 Monate	postalischer Kontakt
<ul style="list-style-type: none"> - Befragung 	
11. Alter 36 Monate	Besuch im Studienzentrum
<ul style="list-style-type: none"> - medizinische Untersuchungen - Befragung - biologische Probenahme 	
12. Alter 48 Monate	postalischer Kontakt
<ul style="list-style-type: none"> - Befragung 	
13. Alter 60 Monate	postalischer Kontakt
<ul style="list-style-type: none"> - Befragung 	
14. Alter 72 Monate	Besuch im Studienzentrum
<ul style="list-style-type: none"> - medizinische Untersuchungen - Befragung - biologische Probenahme 	

Abb. 2.4-1: Übersicht der geplanten Erhebungszeitpunkte in der Geburtskohorte des Bundes bis zum 6. Lebensjahr des Kindes.

Bei der **Geburt** sind durch die Geburtskliniken der Studienregionen Perinatalmedien zu sammeln. In den Tagen **unmittelbar nach der Geburt** sind dann nicht nur die bei der Geburt erfassten Daten der Studienteilnehmerinnen bzw. der Neugeborenen zu übernehmen und weitere Befragungen durchzuführen, sondern auch diejenigen Mütter zur Teilnahme zu bewegen, die bisher noch nicht in die Kohorte eingeschlossen werden konnten. Hierbei sind Teile der versäumten Befragungen nachzuholen, ggf. auch retrospektiv für den Zeitraum der Schwangerschaft. Es sollte geprüft werden, ob diese Aufgaben bei entsprechender Vergütung durch Personal der Kliniken zu bewerkstelligen sind oder ob geschultes Studienpersonal einzusetzen ist.

Für die Untersuchungszeitpunkte zum **1., 3. und 6. Lebensmonat** des Kindes sind postalische Befragungen vorgesehen, teilweise sollen auch biologische Proben (z.B. Frauenmilch, Urin u.a.) im Untersuchungszentrum eingereicht werden. Ein weiterer Termin zur Untersuchung und Probennahme ist dann zum **12. Lebensmonat** des Kindes vorgesehen. Zu diesem Zeitpunkt soll es auch zu einer wiederholten Sammlung von Umweltproben in der Teilstichprobe kommen. Fragebögen für den Lebenspartner der Mutter können auch mitgegeben oder verschickt werden. Weitere postalische Befragungen sind zum **2., 4. und 5. Lebensjahr** des Kindes vorgesehen, Termine im Untersuchungszentrum zum **3. und 6. Lebensjahr**.

Eine detaillierte Zusammenfassung der bei den jeweiligen Kontakten geplanten Datenerhebungen findet sich in Anhang E.

2.5 Zeitverläufe der Studie

Bei der Erstellung eines Zeitverlaufsplanes für die Geburtskohorte des Bundes wurde der Fokus auch auf die noch nötigen Arbeitsschritte zur erfolgreichen Implementierung der Studie gelegt. Da zu einer Vielzahl elementarer Aspekte der Studiendurchführung keine übertragbaren Erfahrungen vorliegen, ist die Durchführung von Machbarkeitsstudien und Studien zur Ermittlung geeigneter Vorgehensweisen erforderlich (s. Kap. 2.6). Besonders für diejenigen Aspekte des Studiendesigns, die über Akzeptanz und Teilnahmebereitschaft entscheiden und für die es noch keine nationalen Vergleichsdaten gibt, kann die Durchführung von Machbarkeitsstudien

maßgeblich für den Erfolg des Vorhabens sein (Golding 2009b). Nach deren Auswertung sind die Erkenntnisse in den Studienplan zu integrieren, zu diesem Zeitpunkt sollten auch die genauen Studienprotokolle bzw. die *standard operating procedures* (SOPs) erstellt sowie die Erhebungsinstrumente zusammengestellt oder entwickelt werden.

Eine weitere Notwendigkeit zur Überprüfung der Durchführbarkeit des Konzeptes ist die Einrichtung einer Implementierungsphase zu Beginn der Studie. Hierdurch sollte die Möglichkeit geschaffen werden, während eines sukzessiven Herauffahrens der Rekrutierungsintensivität bis zur Hauptphase der Studie eine Anpassung des Studienprotokolls vornehmen zu können, wenn die bis dahin gemachten Erfahrungen einen Optimierungsbedarf des Konzeptes nahelegen. Eine ständige Evaluation aller Studienphasen ist notwendig, um auch im weiteren Verlauf der Studie mögliche Fehlentwicklungen frühzeitig identifizieren und diesen mit geeigneten Maßnahmen entgegenzusteuern zu können. Zusätzlich sollen in der Implementierungsphase Validierungsstudien durchgeführt werden. Die daraus abzuleitenden Zeitverläufe der Geburtskohorte des Bundes sind in Abb. 2.5-1 skizziert.

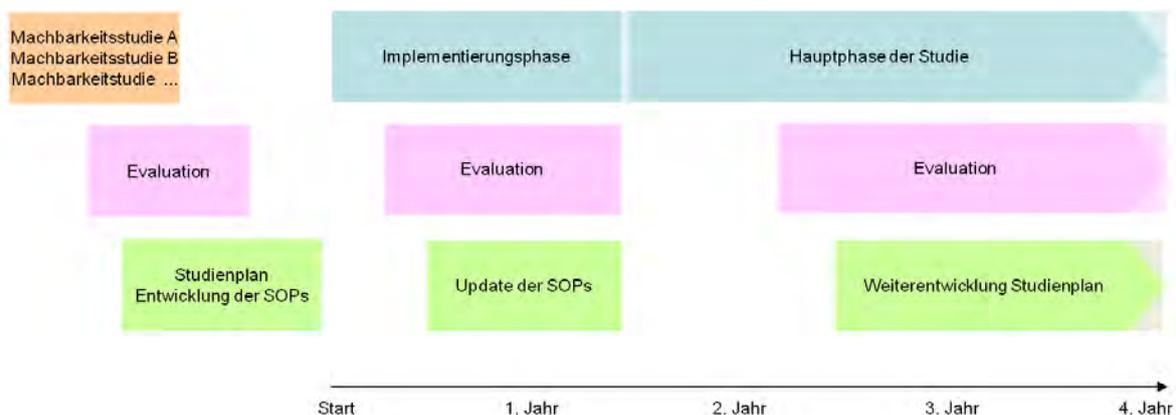


Abb. 2.5-1: Übersicht zu Zeitverläufen der weiteren Planung und Startphase der Geburtskohorte des Bundes.

Bei der Implementierungsphase der Geburtskohorte des Bundes soll es sich ausdrücklich nicht um eine von der eigentlichen Studie abgekoppelte Pilotierung handeln, sondern um eine Erprobung des Konzeptes unter tatsächlichen Studienbedingungen. Daher müssen direkt zu Beginn der Studie jene Maßnahmen in

vollem Umfang gestartet werden, die z.B. für Responsesteigerung, Öffentlichkeitsarbeit, erfolgreiche lokale Kooperationen usw. vorgesehen sind. Dies ist wichtig, um bereits zur Implementierungsphase Gewissheit über rekrutierungsbezogene Studienbedingungen in den jeweiligen Regionen zu erhalten, wie sie in der Hauptphase der Studie zu erwarten sein werden. Ein solcher Ansatz mag ggf. zur Folge haben, dass nicht alle Daten der zu Beginn rekrutierten Studienteilnehmer den Qualitätsanforderungen entsprechen und daher nicht verwertet werden können.

Für die Implementierungsphase ist ein Zeitraum von ca. 1,5 Jahren vorgesehen. Nach einer dann folgenden Anpassung des Studienprotokolls sollen innerhalb einer kurzen Übergangsphase die Rekrutierungsbemühungen auf ihre volle Leistung hochgefahren werden. Die Fortschreibung des Studienprotokolls für spätere Untersuchungsphasen muss im weiteren Verlauf der Studie parallel zu den Feldarbeiten verlaufen. Da neue wissenschaftliche Erkenntnisse mit Fortschreiten der Studie möglicherweise Anpassungen in der Ausrichtung des Studienplanes oder den Einsatz derzeit unbekannter Erhebungsinstrumente notwendig erscheinen lassen, ist eine flexible Planung für spätere Erhebungszeitpunkte erforderlich. Dabei sollte allerdings auch bedacht werden, dass hierzu zusätzliche personelle Kapazitäten benötigt werden, da die zeitgleich laufende Feldarbeit ebenfalls sehr personalintensiv sein kann (Golding 2009b).

Eine zusätzliche Variable im zeitlichen Ablauf der Studie ist die Länge und Intensität der Rekrutierungsphase. Bei einem Einschluss von insgesamt 200.000 Teilnehmenden wäre hierbei ein Szenario über einen Rekrutierungszeitraum von 10 Jahren denkbar. Dies hätte den Vorteil, dass neben longitudinaler Datenerfassung auch immer wieder Querschnittsdaten über 10 Jahre Auskunft zu zeitlichen Änderungen der Expositionslasten und zu Aspekten der Kindergesundheit geben können (s. auch Kap. 2.7). Hierbei ist allerdings zu bedenken, dass eine längere Rekrutierungsphase mit erhöhten Kosten einhergeht (Golding & Birmingham 2009). Bei einer Rekrutierung über 10 Jahre müssen pro Jahr 20.000 Rekrutierungen erfolgen, was bei 10 Studienregionen einen Rekrutierungssoll von jeweils 2.000 Einschlüssen pro Jahr bedeutet. Dementsprechend wären die Regionengrößen über die zur Erreichung des Solls benötigte Einwohnerzahl bzw. der Zahl der gebärfähigen Frauen sowie der

spezifischen Geburtenrate der Region mit Bezug auf die zu erwartende Teilnahmequote zu definieren (s. Kap. 2.1).

2.6 Fokusgruppenbefragungen, Machbarkeits- und Validierungsstudien

„It cannot be overemphasised how much preparation is needed – and hence how much time should be set aside for it.“ (Golding 2009b)

Die Wichtigkeit von Machbarkeitsstudien und einer Implementierungsphase der Geburtskohorte des Bundes soll an dieser Stelle nochmals unterstrichen werden. Es sei ausdrücklich darauf verwiesen, dass eine intensive Vorprüfung der Vorschläge auf ihre Machbarkeit in entsprechenden Studien und eine Erprobung die unabdingbare Voraussetzung für eine erfolgreiche Weiterfassung und Umsetzung des Konzeptes ist. So war unter anderem eine unzureichende Durchführung von Machbarkeitsstudien der Grund für den Abbruch der *Swiss Etiological Study of Adjustment and Mental Health* (SESAM-) Studie, in der mangels Akzeptanz nicht genügend schwangere Frauen zur Teilnahme bewegt werden konnten (Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung 2009). Auch die NCS gerät derzeit in die Kritik, da postuliert wird, dass durch unzureichende Erprobung und Modifizierung des Studienprotokolls besonders im Hinblick auf das ambitionierte Vorgehen bei der Rekrutierung vermeidbare Kosten entstanden sind (Savitz & Ness 2010). Deshalb sind Machbarkeitsstudien insbesondere zum Vorgehen bei der Ansprache von Migrantinnen und sozial benachteiligten Schwangeren, aber auch zur Erarbeitung der Einverständniserklärungen, des dazugehörigen Aufklärungsmaterials sowie weitere ethischer Aspekte zu empfehlen, um eine möglichst hohe Responserate zu erreichen. Zu diesem Zweck scheint es sinnvoll, eine systematische Befragung von zuvor definierten Fokusgruppen aus der Zielpopulation, wie sie auch im Rahmen der Methodenentwicklung NCS zum Einsatz kam (Dimitropoulos L 2003; Dimitropoulos et al. 2004), als ein Instrument zur Ermittlung akzeptanzsteigernder Maßnahmen durchzuführen. Für die Identifizierung möglicher ethischer Probleme und deren Bewältigung wird empfohlen, möglichst frühzeitig eine entsprechende

Expertenkommission einzurichten, die sich ausschließlich diesen Fragen widmen kann (s. Protokoll 2. Fachgespräch – Anhang C).

In Absprache mit dem UBA wurde die Durchführung von Machbarkeitsstudien zu folgenden Themen als notwendig erachtet:

Fokusgruppenbefragungen:

- Erfassung der Teilnahme-/Rückmeldebereitschaft von Schwangeren (ggf. Lebenspartnern bzw. biologischen Erzeugern) mit Migrationshintergrund zur Erhöhung der Response,
- Erfassung der Teilnahme-/Rückmeldebereitschaft von Schwangeren (ggf. Lebenspartnern bzw. biologischen Erzeugern) aus verschiedenen sozialen Schichten zur Erhöhung der Response,
- Erfassung der Kooperationsbereitschaft von Anbietern aus dem Gesundheitswesen (vornehmlich Gynäkologen, Geburtshelferinnen und Pädiater, aber auch Apotheken, Hebammen, Krankenkassen u.a.).

Machbarkeitsstudien:

- Erprobung des Rekrutierungsansatzes,
- Optimierung des Einsatzes von *Incentives*,
- Optimierung des Einsatzes von alternativen Erhebungsmethoden (hier insbesondere webbasierte Befragungen),
- Probennahme, Transport und Logistik (hier nicht nur im Rahmen eines Pilotprojektes zur Etablierung eines Perinatalarchivs für die Umweltprobenbank des Bundes, sondern zusätzlich für biologische Probennahmen der Eltern und des Kindes im weiteren Studienverlauf sowie der Sammlung von Umweltproben),
- Erprobung der über den Verband der Chemischen Industrie (VCI) entwickelten Analyseverfahren für den Einsatz in der Geburtskohorte des Bundes.

Expertenkommission:

- Datenschutz und Ethik (hier insbesondere bei der Erfassung genetischer Daten).

Einen weiteren nicht zu vernachlässigender Aspekt der Studienvorbereitung stellt die Durchführung von Validierungsstudien dar. Diese werden besonders dann notwendig, wenn Erhebungsinstrumente eingesetzt werden sollen, die neu für die Geburtskohorte zu entwickeln sind, wie z.B. Fragebögen zur Erfassung der Exposition gegenüber endokrinen Disruptoren (s. Kap. 3.2.2). Bei einer Validierung handelt es sich dann um den Vergleich zweier Erhebungsmethoden, bei der eine der beiden Methoden als eine Art Goldstandard festgelegt wird. So können zum Beispiel auch die detaillierteren Expositionserfassungen im Rahmen der Umweltprobennahmen in Teilstichproben mit einer fragebogengestützten Expositionserfassung verglichen werden, um deren Aussagekraft einschätzen zu können. In der Implementierungsphase, aber auch im weiteren Studienverlauf, wird die Validierung neuer einzusetzender Erhebungsinstrumente immer wieder nötig sein.

An dieser Stelle sei auch auf Möglichkeit verwiesen, dass neben der für die Durchführung notwendigen Validierung und Erprobung vorgesehener Erhebungsmethoden und Studienabläufe auch neue bzw. innovative Verfahren in der Geburtskohorte getestet werden können, wie z.B. einen Scanner-Einsatz für die Erfassung verzehrter Nahrungsmittel oder den Einsatz mobiler Telekommunikationsgeräte (*smart phone, tablet pc, etc.*) zur Datenerfassung (s. auch Protokoll des 1. Fachgespräches – Anhang B). Hierzu zählt auch die Möglichkeit der Expositionsmodellierung mit gewonnen Messdaten und die Bereitstellung von Standards für Expositionsanalysen, z.B. durch die Erprobung der durch den Verband der Chemischen Industrie (VCI) zu entwickelnden Analyseverfahren.

Des Weiteren sollte letztlich jede Verfahrensweise, jedes Erhebungsinstrument und jedes Studienprotokoll erprobt werden, bevor es als ein festes Element in den endgültigen Studienplan übernommen wird. Auch wenn bestimmte Instrumente in vergleichbaren Studien erfolgreich eingesetzt wurden, ist eine Erprobung unter den spezifischen Umständen der eigenen Studie ratsam. Nur so kann frühzeitig identifiziert werden, ob z.B. manche Untersuchungsteile länger dauern als ursprünglich gedacht, oder ob die nach Studienprotokoll vorgesehen Abläufe und Verfahren in eine sinnvolle Abfolge gebracht wurden. Die Erfahrungen aus vergleichbaren Studien zeigen, dass die

ausführliche und gründliche Vorbereitung einer Geburtskohorte viele Jahre dauern kann und kostenintensiv ist (Golding 2009b). Die vorgesehene Erprobung und Optimierung des Konzeptes vor der Hauptphase der Studiendurchführung ist dabei aber von entscheidender Bedeutung, da die hohen Anforderungen an das Studienpersonal während der Rekrutierung und Datenerhebung während der frühen Kindesentwicklung kaum Zeit für weitere Anpassungen des Konzeptes erwarten lassen. Daher ist geraten mindestens die für die Schwangerschaft und die ersten 12 Lebensmonate des Kindes angedachten Erhebungen in der ca. 1,5 Jahre langen Implementierungsphase zu erproben und Instrumente für die entsprechenden Altersgruppen zu validieren. Dies sollte zeitlich möglich sein, da ja von Rekrutierungen sowohl früh in der Schwangerschaft, als auch zum Zeitpunkt der Geburt ausgegangen wird.

Auf lange Sicht gesehen rentieren sich ausführliche Erprobungs-, Machbarkeits- und Validierungsmaßnahmen, da durch sie frühzeitig Probleme in der Studiendurchführung erkannt und behoben werden sollen, deren Korrekturen zu späteren Zeitpunkten bedeutend kostenintensiver ausfallen können. Auch im Hinblick auf Maßnahmen zur Erhöhung der Akzeptanz bzw. Teilnahmequote ist der Kostenaspekt hervorzuheben, da eine hohe Response wichtig für zügige Durchführung der Rekrutierung ist, deren ungewollte Verlängerung zur Erreichung einer bestimmten Kohortengröße ebenfalls zu gesteigerten Kosten führen kann.

2.7 Integratives Konzept

Der im Folgenden vorgestellte Ansatz ist nicht als Alternative, sondern als möglicher Zusatz zu verstehen, um für die Geburtskohorte des Bundes eine Möglichkeit zur Einbeziehung von Umweltsurveys zu skizzieren. In diesem integrativen Konzept wäre vorgesehen, neben der eigentlichen Geburtskohorte inklusive Eltern auch die älteren Geschwister, des in die Studie eingeschlossenen Kindes, mitzuverfolgen. Wenn zusätzlich die noch fehlenden Bevölkerungsgruppen der kinderlosen Paare und Singles in den jeweiligen Studienregionen berücksichtigt werden, lässt sich so ein kombinierter bevölkerungsbezogener Querschnitt in die Geburtskohorte integrieren. Mit dessen Hilfe

können dann zu den geplanten Erhebungszeitpunkten bevölkerungsbezogene Querschnittsdaten erfasst werden (s. Abb. 2.7-1).

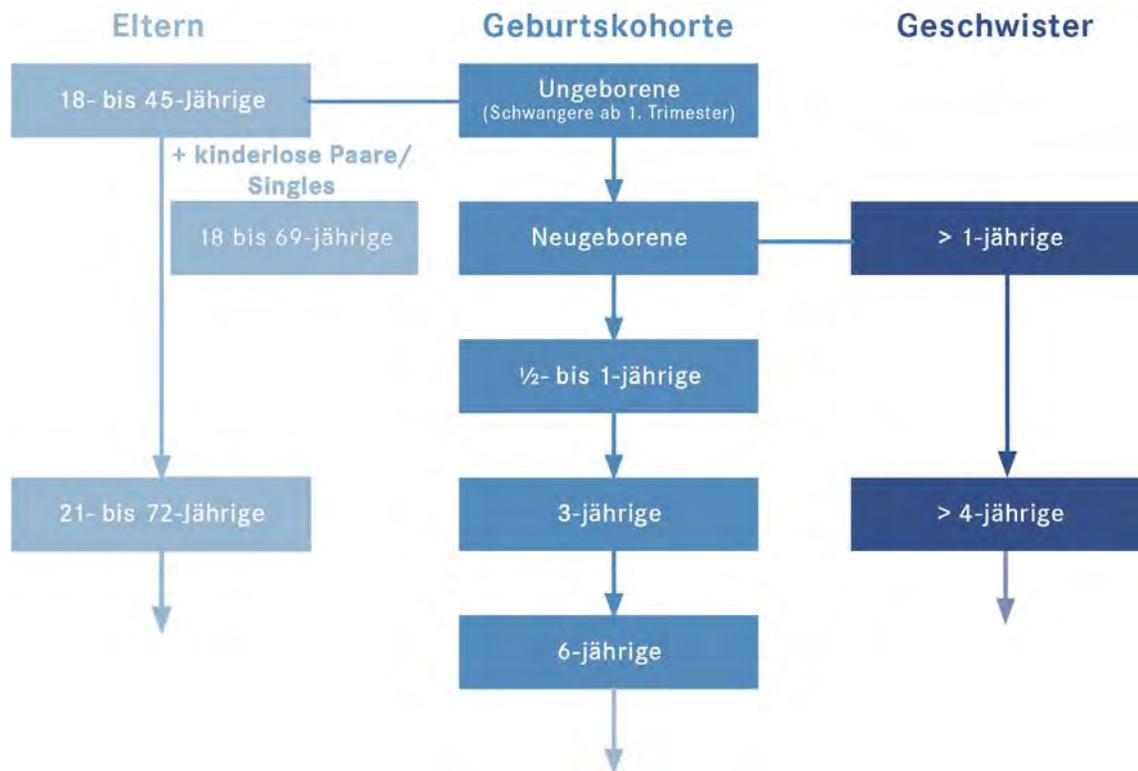


Abb. 2.7-1: Integratives Konzept für den Einbezug von Querschnitterhebungen im Rahmen der Geburtskohorte des Bundes.

Neben dem Vorteil, dass durch einen solchen Ansatz auch die Nachfrage nach bevölkerungsbezogenen Querschnittsdaten bezüglich der Umweltbelastungen im Bundesgebiet generiert werden können, sind bedingt durch Überschneidungen der beiden Vorhaben auch alternative Finanzierungsmodelle denkbar. So lässt die gemeinsame Nutzung logistischer Strukturen eine Reduzierung der Gesamtkosten erwarten. Auch über die Kooperationen mit anderen Studien (z.B. mit der *German National Cohort*) würden so Kosteneinsparungen möglich sein.

3 Themenbereiche

In Kapitel 3 werden die Themenbereiche hinsichtlich der Public-Health-Relevanz und des Forschungsbedarfs vorgestellt, außerdem auch die für die jeweiligen Themenbereiche ins Auge gefassten Expositionen sowie wichtiger Confounder, Mediatoren und Effektmodifikatoren benannt.

3.1 Umweltschadstoffe/-faktoren und ihr Einfluss auf neurologische Entwicklungsstörungen und kognitive Fähigkeiten

3.1.1 Public-Health-Relevanz und Forschungsbedarf

Das Gehirn des Fetus, Säuglings und Kleinkindes ist eines der verwundbarsten Organe des sich entwickelnden Körpers und die funktionale Manifestation von schweren mentalen Beeinträchtigungen bis hin zu leichteren Lernstörungen ist die häufigste Form von Geburtsstörungen (Capute & Accardo 2007). Auch wenn die genaue Ätiologie der meisten Fälle solcher Beeinträchtigungen unbekannt ist, wird seit längerem ein Einfluss von Umweltschadstoffen auf neurologische Entwicklungsstörungen im Allgemeinen und auf kognitive Fähigkeiten im Speziellen angenommen (Rees et al. 1990). Da die Reifung des zentralen Nervensystems ungleich komplexere Entwicklungsvorgänge in sich birgt als jede andere physiologische Struktur, ist eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber ungünstigen Umwelteinflüssen gegeben (Rodier 2004). Die möglichst frühe Erfassung von potentiell schädlichen Expositionen in der pränatalen Phase und die Nachverfolgung in einer longitudinalen Geburtskohorte stellt das optimale Design für eine Erforschung des Einflusses von Umweltfaktoren auf neurologische Outcomes dar (Krasnegor et al. 1994).

Unter Störungen der neurologischen Entwicklung werden eine ganze Reihe verschiedener Beeinträchtigungen verstanden, deren Entstehung während Phasen bestimmter Entwicklungs- und Reifungsprozesse des Nervensystems vermutet werden (Ehninger et al. 2008). Anders als zum Beispiel bei klassischen Geburtsdefekten, handelt es sich bei Entwicklungsstörungen nicht um körperlich-strukturelle sondern verhaltenbedingte Schädigungen. Die Quantifizierung neurologischer

Beeinträchtigungen ist schwierig und kann in ihrer Gesamtheit kaum durch gesundheitliche Statistiken erfasst werden. Dennoch scheinen die negativen Effekte neurotoxischer Umweltschadstoffe zuzunehmen und so ein immer stärker werdendes Public-Health-Problem darzustellen (European Environment Agency & World Health Organisation 2002). Zur Abschätzung der Prävalenz von Beeinträchtigungen aller in Frage kommender neurologischer Merkmale, wie z.B. Konzentrationsfähigkeit, Gedächtnisleistungen, Motorik, Sprachvermögen, Aufmerksamkeitsspanne und kognitive Fähigkeiten im Allgemeinen und Speziellen, scheint eine Beschränkung auf einzelne Diagnosen nicht sinnvoll. Zwar sind Krankheiten wie Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und psychische sowie Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen durch den KiGGS erfasst worden, für subtilere Beeinträchtigungen liegen allerdings keine bevölkerungsbezogene Daten vor. Gerade die Erfassung dieser leichteren Formen neurologischer Beeinträchtigungen wird aber für die Ermittlung der Effekte mäßiger bis moderater Expositionseinwirkung von Interesse sein. Die World Health Organization (WHO) schätzt die Prävalenz neurologischer Entwicklungsstörungen in den europäischen Ländern auf bis zu 10% für die Gesamtbevölkerung (European Environment Agency & World Health Organisation 2002). Die im KiGGS ermittelten Prävalenzen für ADHS betragen 1,5 % für 3 bis 6-Jährige, 5,3 % für 7 bis 10-Jährige und 6,2 % für 11 bis 17-Jährige, die für psychische und Verhaltensauffälligkeiten 7,2% für 11 bis 17-Jährige (Robert Koch-Institut 2008). Da Kinder gegenüber Erwachsenen sehr viel sensibler auch auf neurotoxische Schadstoffe reagieren, ist die Erforschung möglicher Beeinträchtigungen dringend erforderlich. So gibt es bereits Hinweise auf die neurotoxische Wirkung diverser Pestizide auf das sich entwickelnde Nervensystem (Olson et al. 1998; Roy et al. 1998; Weiss 2000; Grandjean & Landrigan 2006; Wolff et al. 2007; Rosas & Eskenazi 2008; Froehlich et al. 2009; Nigg et al. 2010), darunter Veröffentlichungen, die auch Effekte von geringen Konzentrationen auf die Kindesentwicklung während kritischer Perioden erhöhter Suszeptibilität nahelegen (Dam et al. 1999; Dam et al. 2000; Auman et al. 2000){Rice 2000 #189(Shafer et al. 2005; Kofman et al. 2006; Korrick & Sagiv 2008). Ebenso gibt es Hinweise auf Entwicklungsbeeinträchtigungen von Kindern durch geringe Konzentrationen anorganischer Stoffe, wie z.B. Blei, Methylquecksilber,

Cadmium, Arsen und Mangan (Korrick & Sagiv 2008; Lanphear et al. 2005; Grandjean & Landrigan 2006; Wigle et al. 2008).

Auch die Einwirkungen von Lärm auf kognitive Fähigkeiten wurden bereits beschrieben (Morrell et al. 1997; Matheson et al. 2003; Kawada 2004; Clark et al. 2006; Kujala & Brattico 2009; Zaharna & Guilleminault 2010). Allerdings liegen hier kaum Untersuchungen vor, die eine Lärmbelastung während der perinatalen Phase mit einbeziehen. Da Lärm bei Kindern besonders im Freizeitbereich eine hochfrequente Exposition darstellt (Umweltbundesamt 2009b), ist ihr Einfluss auf kognitive Fähigkeiten auch im Zusammenspiel mit neurotoxischen Schadstoffen von Interesse.

Zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen durch Feinstaubbelastung liegt bereits eine Vielzahl von Publikationen vor. In der jüngsten Vergangenheit wurde erstmals auch der Zusammenhang zwischen Feinstaubbelastung und eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten untersucht (Calderón-Garcidueñas et al. 2008, 2008; Suglia et al. 2008, 2008; Freire et al. 2009). Da hier ein negativer Effekt auf die Entwicklung von Kindern vermutet wird, erscheint die Erfassung der Feinstaubbelastung als Marker für die potentielle Aufnahme von Luftschadstoffen insgesamt notwendig.

Auch wenn der Einfluss diverser Pestizide, organischer und anorganischer Schadstoffen sowie physikalischer Umwelttoxene auf kognitive Fähigkeiten und die neurologische Entwicklung im weitesten Sinne bereits in epidemiologischen Studien beschrieben wurde, fehlt es bisher an populationsbasierten Langzeitbeobachtungen von der pränatalen Exposition bis hin zu Auswirkungen auf kognitive Fähigkeiten und neurologische Beeinträchtigungen im frühen Erwachsenenalter. Durch eine solche Langzeitstudie können möglicherweise kritischen Phasen erhöhter Suszeptibilität, Gen-Gen- bzw. Gen-Umwelt-Interaktionen und Wirkungsbeziehungen von Umweltschadstoffen untereinander untersucht werden. Eine entsprechend große Studienpopulation wird außerdem dazu beitragen, Effekte auch von geringen Schadstoffkonzentrationen zu ermitteln, seltene Outcomes wie Autismusspektrumsstörungen mit einzubeziehen sowie die Expositionslast in Schwangeren und Kindern in verschiedenen Regionen Deutschlands zu beschreiben.

3.1.2 Zu berücksichtigende Expositionen

Für die Erfassung **chemischer Expositionen** kommen sowohl bekannte neurotoxisch wirkende Umweltschadstoffe in Frage, die in detektierbaren Konzentrationen in der Studienpopulation zu vermuten sind, als auch neuere Chemikalien, über deren mögliche Einflüsse auf neurologische Outcomes bisher noch wenig bekannt ist. Die Auswahl der Stoffe und der daraufhin zu untersuchenden Medien erfolgte durch eine Recherche aktueller Literatur zum Thema (z.B. (Engel et al. 2007; Eskenazi et al. 2008; Wolff et al. 2007; Bjørling-Poulsen et al. 2008; Korrick & Sagiv 2008; Okena & Bellinger 2008; Rosas & Eskenazi 2008; Slotkin et al. 2008; Stewart et al. 2008; Boucher et al. 2009; Dufault et al. 2009; Freire et al. 2009; Froehlich et al. 2009; Ha et al. 2009; Michalke et al. 2009; Morales & Torrent 2009), dem Vergleich mit anderen HBM betreibenden Geburtskohorten (z.B. Dietrich et al. 2005) und in Absprache mit dem Umweltbundesamt. Es ist zu beachten, dass die geplante Asservierung aller in der Geburtskohorte gesammelten Biomaterialien auch eine retrospektive Analyse ermöglicht. Die folgende Liste der für diese Fragestellung zur Untersuchung vorgeschlagenen Substanzen ist daher beispielhaft und nicht als Ausschluss zu verstehen. Sie muss zu späteren Zeitpunkten modifiziert werden, um neue wissenschaftliche Erkenntnisse mit einzubeziehen. Dies ist auch im Hinblick auf sich ständig weiterentwickelnde Analyseverfahren sinnvoll.

Persistente organische Verbindungen

- Polychlorierte Biphenyle (PCB bzw. ihre Kongenere)
- Flammschutzmittel (polybromierte Diphenylether (PBDE) bzw. ihre Kongenere)
- Polychlorierte Dibenzo-p-dioxine und Dibenzofurane (PCDD/PCDF bzw. ihre Kongenere)
- Sonst. Organochloride Pestizide (DDT, HCB, HCH, HC, Methoxychlor, Chlorpyrifos, PCSD/PCAD) bzw. deren Metabolite
- Perfluorierte Tenside (Perfluorooctansulfonsäure (PFOS), Perfluorooctansäure (PFOA))

Nicht-persistente organische Verbindungen

- Pyrethroide bzw. deren Metabolite und Synergisten
- Organophosphat-Pestizide bzw. deren Metabolite
- Chlorphenole
- Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bzw. deren Metabolite
- Phthalate und -ersatzstoffe bzw. deren Metabolite
- Nikotin, Cotinin (als Marker für aktives bzw. passives Rauchen)
- Volatile organic Compounds (inklusive neuerer Stoffe wie z.B. Dicarbonsäure)

Anorganische Chemikalien

- Blei
- Quecksilber
- Arsen
- Cadmium
- Mangan

Luftschadstoffe

- Ozone (O₃)
- Feinstaub, Ultrafeinstaub (PM₁₀; PM_{2,5}; PN; UfP)
- CO, NO, NO₂, SO₂

Marker für chemische Belastungen

- Ernährungsgewohnheiten der Mutter während der Schwangerschaft, später des Kindes
- Stillverhalten
- Rauchverhalten bzw. Aufenthalt in Räumen mit Tabakrauchbelastung der Mutter während der Schwangerschaft, Personen im Haushalt, später des Kindes
- Drogenkonsum der Mutter während der Schwangerschaft
- Medikamenteneinnahme der Mutter während der Schwangerschaft
- Lüftungsverhalten in der Wohnung

- Benutzung von Bioziden bzw. sonstigen Chemikalien im Haushalt
- Material von Bekleidung, Spielzeug, Schnuller, Babyflaschen und sonstigen Gebrauchsgegenständen im Umgang mit Säuglingen bzw. Kleinkindern
- Material von Einrichtungsgegenständen in der Wohnung bzw. im Kinderzimmer
- Wohnverhältnisse (Gebäudealter, Bebauungsart, Wohndauer, Heizungsart bzw. Brennstoff, Wand-, Decken-, Fußbodenbeläge, Trinkwasserversorgung und Installationsmaterialien) der Mutter während der Schwangerschaft, später des Kindes
- Nachbarschaft (Wohndichte, Nähe zur Straße, Verkehrsaufkommen, Parks und freie Flächen, Gewerbe/Betriebe im nahen Umfeld) der Mutter während der Schwangerschaft, später des Kindes

Als Marker für **genetische Faktoren**, die bei der Metabolisierung von Umweltchemikalien eine Rolle spielen, kommen zunächst bereits bekannte Kandidatengene in Frage. Mit ersten Hinweisen aus anderen epidemiologischen Studien sollten die Polymorphismen folgender Gene in der Studienpopulation genotypisiert werden, die auch für andere Fragestellungen von Interesse sind (Kishi et al. 2008; Ginsberg et al. 2009a):

- Paraoxonase 1 (PON 1)
- Cytochrom P450 (CYP1A1, CYP2D6 und CYP2E1)
- Aldehyde Dehydrogenase-2 (ALDH2)
- Glutathione Transferasen (GSTM1, GSTT1 und GSTP1)
- N-Acetyltransferasen (NAT1 und NAT2)
- Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR)
- NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1 (NQO1)

Darüber hinaus wird die Geburtskohorte auch die Möglichkeit bieten, weitere bisher noch unbekannte Gene zu späteren Zeitpunkten in die Auswertungen zu integrieren. Durch die Erhebung genomweiter Datensätze kann möglicherweise auch zur Detektierung neuer Kandidatengene beigetragen werden. Es sollten zudem auch Gene in Betracht gezogen werden, die als prädisponierend für studienrelevante

Verhaltensmerkmale diskutiert werden, wie z.B. das Serotonin-Transporter-Gen (Glenn 2010).

Die Erfassung der **Lärmexposition** soll vor allem den Bereich des Umweltlärms abdecken, der auf die schwangeren Frauen bzw. die Neugeborenen einwirkt. Im späteren Studienverlauf soll das Freizeitlärmverhalten der Kinder stärker mit einbezogen werden.

3.1.3 Confounder, Mediatoren und Effektmodifikatoren

Als potentielle Confounder sollen einerseits Marker für die Exposition gegenüber Infektionen, andererseits weitere, möglicherweise mit den Outcomes assoziierte Verhaltensweisen und Umweltfaktoren erfasst werden. Folgende Merkmale sollen berücksichtigt werden:

In der Literatur finden sich Hinweise für ein erhöhtes Risiko neurologisch bedingter Beeinträchtigungen durch die Exposition gegenüber **Infektionen** (Nelson & Willoughby 2002; Meyer et al. 2006; Atladóttir et al. 2010). Bei den pränatalen Infektionen ist zu differenzieren zwischen den Effekten definierter Erreger und den möglichen Effekten unspezifischer Infektionen. Das Spektrum der definierten pränatalen Infektionen beinhaltet: Toxoplasmose, Cytomegalie, Lues, Röteln, Ringelröteln, Herpes. Die Diagnose dieser Störungen sollte in der klinischen Routine erfolgen. Die Diagnose ist so selten und relevant, dass diese von den Eltern abgefragt werden kann.

Unspezifische Infektionen sind mit neurologischen Schäden bei kleinen Frühgeborenen assoziiert (Laughon et al. 2009). Als Marker einer Infektion können der Erregernachweis in der Plazenta, inflammatorische Veränderungen in der Plazentahistologie und Veränderungen im Cytokin-Muster im Nabelarterienblut bzw. beim Neugeborenen Anhalt geben (Dammann & Leviton 2004; Dammann & O'Shea 2008). So beinhaltet die fetale Entzündungsantwort bei einer Infektion während der Schwangerschaft unter anderem eine erhöhte Konzentration an Cytokinen, die

neurotoxisch wirken können (Yoon et al. 1998; Deverman & Patterson 2010). Neben der Konzentration von Entzündungsmarkern scheinen aber auch die Infektionstypen, also z.B. welche Art viraler oder bakterieller Entzündung, und der Zeitpunkt (Gestationsalter) sowie die Dauer der Infektion den Einfluss auf Erkrankungen wie Cerebalparese, Schizophrenie und Autismusspektrums-Störungen zu modifizieren (Larsson et al. 2005). Ob die Infektion während der Schwangerschaft zum ersten oder zum wiederholten Mal auftritt, wird ebenfalls als möglicher Einflussfaktor diskutiert, genauso wie sonstige Erkrankungen der Mutter bzw. ungünstige Ereignisse vor oder während der Schwangerschaft (Nelson & Willoughby 2002). In Bezug auf unterschiedlich hohe Cytokin-Konzentrationen bei viralen Infektionen wird eine genetische Komponente diskutiert (Gibson et al. 2006).

Infektionen des Kindes im weiteren Verlauf der Kindesentwicklung scheinen ebenfalls mit einem erhöhten Risiko neurologischer Störungen assoziiert zu sein. So wurden bereits frühkindliche Expositionen gegenüber bestimmten Bakterien und Viren mit Beeinträchtigungen des Nervensystems und psychiatrischen Erkrankungen in Verbindung gebracht (Rasmussen et al. 2009).

Der **Impfstatus** der Mutter kann als ein Indiz für den Schutz gegen Infektionen angesehen werden und ist daher mit neurologischen Outcomes assoziiert (McGrath 2000).

Diverse Aspekte der **Ernährungsgewohnheiten** während der Schwangerschaft wurden im Zusammenhang der Entwicklung neurologischer Beeinträchtigungen untersucht. Sowohl eine ungesunde bzw. ungenügende Ernährung insgesamt, als auch eine unzureichende Versorgung mit Folsäure und Vitamin D scheinen hier eine Rolle zu spielen (McGrath 2001; Wahlbeck et al. 2001; Brown et al. 2007a). Von Bedeutung ist auch die Zufuhr von LCPUFA mit der Nahrung (Fisch) oder Supplemente (Decsi 2009).

Alkohol- / Kaffeekonsum, Rauchverhalten und Drogenkonsum während der Schwangerschaft haben ebenfalls einen Einfluss auf die Entwicklung kognitiver

Fähigkeiten und neurologisch bedingte Beeinträchtigungen (Rodier & Hyman 1998; Hultman et al. 2002; Henderson et al. 2007; Gray et al. 2009).

Der **sozioökonomische Status**, dargestellt durch den Bildungsgrad einer Person, ist sehr stark mit ihren kognitiven Fähigkeiten assoziiert. Dies gilt auch für den sozioökonomischen Status der Eltern in Bezug auf diverse kognitive Fähigkeiten und neurologisch bedingte Beeinträchtigungen des eigenen Nachwuchses (Bradley & Corwyn 2002; Hackman & Farah 2009).

Die **Familiengeschichte** neurologisch bedingter Beeinträchtigungen und psychiatrischer Erkrankungen wird als Risikofaktor beschrieben, da verschiedene Studien eine erbliche Komponente dieser Merkmale nahelegen (Yang & Gill 2007). Hier sind ggf. Gene mit einzubeziehen, die als prädisponierend diskutiert werden.

Das **Alter der Eltern** bei der Geburt des Kindes wird ebenfalls als Risikofaktor diskutiert. So scheint ein hohes Alter des Vaters z.B. mit einem erheblich höheren Risiko des Kindes, an Autismus zu erkranken, assoziiert zu sein (Reichenberg et al. 2006).

Stress in der Schwangerschaft und das Auftreten **postpartaler Depressionen** sollten hinsichtlich der Entwicklung der kognitiven Fähigkeiten des Kindes berücksichtigt werden (Feldman & Eidelman 2009).

Weitere Faktoren aus dem Bereich der **psychosozialen Expositionen**, die kognitive Fähigkeiten beeinflussen können sind u.a. besonders der Erziehungsstil der Eltern, die Eltern-Kind-Beziehung, Medienverhalten, psychischer Stress, soziale Unterstützung. Es wird angenommen, dass vor allem die Familie als soziales Zentrum eines Kindes maßgeblichen Einfluss auf seine kognitive Entwicklung hat (Demo & Cox 2000; McLoyd et al. 2000).

Auch die Unfall- bzw. Krankheitsgeschichte des Kindes sollte als Indiz für potentielle Confounder erhoben werden. So werden einzelne und wiederholt auftretende, **leichte Schädel-Hirn-Traumata** (sog. Gehirnerschütterungen) mit einer Beeinträchtigung der neurokognitiven Entwicklung von Kindern in Zusammenhang gebracht (Anderson et al. 2001; Belanger et al. 2005).

Auch das **fetale Wachstum** und das **Geburtsgewicht** sind mit neurologischen Auffälligkeiten im weiteren Verlauf der Kindesentwicklung assoziiert (Schlotz & Phillips 2009).

3.2 Endokrin wirksame Umweltschadstoffe und ihr Einfluss auf die reproduktive Entwicklung

3.2.1 Public-Health-Relevanz und Forschungsbedarf

Der Begriff „reproduktive Gesundheit“ bezeichnet die Gesamtheit aller reproduktiver Prozesse, Funktionen und Systeme in allen Lebensstadien. Er beinhaltet, dass Personen in der Lage sind, ein verantwortungsvolles, befriedigendes und sicheres Sexualleben zu führen und die Fähigkeit zur Fortpflanzung zu haben (World Health Organisation 2010). Reproduktive Gesundheit umfasst sowohl physische als auch psychische Aspekte. In den letzten zwei Jahrzehnten ist weltweit ein starker Anstieg von Indikatoren für Subfertilität zu verzeichnen. Es wird geschätzt, dass eines von sieben Paaren Probleme hat, Kinder zu bekommen, und die Zahl von Schwangerschaften, die durch medizinische Maßnahmen gefördert wurden, hat sich in Ländern wie Australien und Dänemark vervielfacht. Zunehmend werden für dieses Problem männliche Fertilitätsstörungen verantwortlich gemacht. So ist in vielen Ländern eine Verringerung der Spermienqualität beschrieben worden, jedoch scheint sich diese Beobachtung auf bestimmte Regionen zu beschränken (Aitken et al. 2006). Da sich auch gleichzeitig immer mehr Paare dazu entscheiden, weniger oder gar keine Kinder zu bekommen, führen diese beiden Trends zusammen genommen zu einem Absinken der Fertilitätsrate, die sich in Deutschland im Jahr 2006 bei 1,33 % befand (Statistisches Bundesamt 2010).

Die vermutete Zunahme reproduktiver Gesundheitsstörungen in den letzten Jahren macht diese Entwicklung zu einem wichtigen Public-Health-Problem. Marker der reproduktiven Gesundheit in einer Geburtskohorte zu untersuchen, bietet die Möglichkeit, sich früh manifestierende Surrogatparameter für eine eingeschränkte reproduktive Gesundheit von Kindern zu erkennen und gleichzeitig valide Informationen vor und nach der Geburt über Expositionen gegenüber potentiellen Einflussvariablen zu erfassen. Die dadurch gewonnenen Erkenntnisse können einen wertvollen Beitrag zu einer positiven Beeinflussung der reproduktiven Gesundheit liefern. Zum einen können bisher unbekannte Einflussvariablen identifiziert werden und

in einem zweiten Schritt können Präventionsmaßnahmen entwickelt werden, die zu einer guten reproduktiven Gesundheit beitragen.

Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Einschränkungen der reproduktiven Gesundheit und Einflüssen durch Umweltschadstoffe steht seit einigen Jahren im Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Insbesondere seit der Entdeckung der endokrinen Aktivität verschiedener Umweltschadstoffe wurden verschiedene Untersuchungen zu diesem Thema durchgeführt. Wildtierbeobachtungen und Studien aus Regionen, die von industriell verursachten Umweltkatastrophen betroffen waren, legen nahe, dass v. a. Umweltverschmutzungen mit endokrinen Disruptoren (EDC) die reproduktive Gesundheit negativ beeinflussen können (Main et al. 2010). EDC sind exogene Substanzen, die in Organismen oder deren Nachkommen adverse Effekte auf Hormonfunktionen ausüben können (Main et al. 2010). Sie beeinflussen häufig mehrere hormonelle Systeme gleichzeitig. Die hypothalamisch-hypophysär-gonadale, aber auch die -thyroidale und -adrenale Achse scheinen vorrangig vom Einfluss von EDC betroffen zu sein (Gore).

Die Liste der chemischen Substanzen, die als EDC eingestuft werden, ist lang und wächst ständig. Ein häufig untersuchter endokriner Disruptor ist z.B. Bisphenol A (BPA), das weltweit bei der Herstellung von Epoxidharzen und polymeren Kunststoffen eingesetzt wird und dem negative Auswirkungen auf die reproduktiven Organe zugeschrieben werden (Maffini et al. 2006; Safe 2000). Darüber hinaus stehen verschiedene Pestizide (Roeleveld & Bretveld 2008), Phthalate (Weichmacher) (Heudorf et al. 2007), polychlorierte Biphenyle (PCB) (Meeker & Hauser 2010), perfluorierte Carbonsäuren wie Perflouroktansäure (PFOA) (Joensen et al. 2009) und Cadmiumverbindungen unter Verdacht, einen negativen Einfluss auf die reproduktive Gesundheit auszuüben.

EDC sind Gegenstand vielfältiger Forschungsvorhaben. So wurden im Rahmen des Forschungsclusters *CREDO - Cluster of Research into Endocrine Disruption in Europe* (5. EU-Rahmenprogramm) Untersuchungen sowohl zur Risikobewertung und zu Wirkmechanismen, als auch zu analytischen Methoden durchgeführt. Einen Überblick über durch die EU unterstützte Forschungsprojekte zum Thema EDC gibt die

Internetseite der Europäischen Kommission (vgl. http://ec.europa.eu/research/endocrine/projects_ongoing_en.html).

EDC können auf verschiedenen Expositionspfaden auf den Menschen einwirken. Expositionen kommen sowohl am Arbeitsplatz und durch in der Umwelt persistierende Substanzen, als auch im alltäglichen Leben beim Umgang mit Gebrauchsgütern vor. Die Nahrungsaufnahme ist eine weitere wichtige Expositionsquelle. Mit Hinblick auf ein mögliches Erkrankungsrisiko erscheint der Zeitpunkt einer *in utero* Exposition von besonderer Bedeutung. Für die Entwicklung verschiedener Organsysteme eines Fetus existieren kritische Zeitfenster (van den Hazel et al. 2006). Von zentraler Bedeutung scheint hier der Zeitraum zu sein, während dem sich der Genitaltrakt zu einem männlichen Phänotyp differenziert (Aitken et al. 2006). Aber auch postnatale Expositionen können möglicherweise einen negativen Einfluss auf die Entwicklung des Neugeborenen ausüben (van den Hazel et al. 2006).

Die in der Literatur postulierten Gesundheitseffekte durch EDC beziehen sich auf Entwicklungsstörungen, die intrauterin oder während der frühen postnatalen Periode initiiert werden. Während der Organogenese im ersten Schwangerschafts-Trimester können z.B. Hypospadien oder eine Tendenz zum Übergewicht angelegt werden. Im 2. Trimester werden möglicherweise Verhaltensauffälligkeiten geprägt, während die Voraussetzungen für ein erhöhtes Hodentumor-Risiko oder eine intrauterine Wachstumsverzögerung in allen drei Trimestern oder auch postnatal gelegt werden können (van den Hazel et al. 2006).

Hypospadie, Kryptorchismus, Hodentumore und eine Abnahme der Spermienzahl werden zusammenfassend als **Testicular Dysgenesis Syndrom** (TDS) bezeichnet (Skakkebaek et al. 2001). In den letzten Jahren wurde ein Anstieg in der Inzidenz der Ausprägungsformen des TDS beobachtet (Skakkebaek et al. 2001). Ob dieser Anstieg wirklich stattgefunden hat bzw. genauere Diagnosemöglichkeiten oder der Einsatz von Registern mit aktiven Berichtssystemen für diesen Anstieg verantwortlich ist, wird u. a. für Hypospadien kontrovers diskutiert (Fisch et al. 2010). Neben Umwelt- und Lebensstilfaktoren werden genetische Faktoren und ihre Interaktion mit der Umwelt für

diesen Anstieg verantwortlich gemacht. Genetische Faktoren können diesen Anstieg, sofern er denn tatsächlich stattgefunden hat, jedoch nicht ausschließlich erklären.

Hypospadien sind Fehlbildungen des Urogenitaltraktes und stellen ein wichtiges Outcome zur Beurteilung der reproduktiven Gesundheit dar. Bei einer Hypospadien endet die Harnröhre bei betroffenen Jungen nicht an der Spitze der Glans penis, sondern je nach Schweregrad an ihrer Unterseite oder entlang des Penisschafts bis hinunter zum Damm (Duckett 2007; Paulozzi et al. 1997). Als Auslöser von Hypospadien wird ein erhöhter Level von Follikel stimulierendem Hormon (FSH) vermutet, der Ausdruck eines Testosteronmangels sein könnte.

Die weltweite Prävalenz von Hypospadien liegt bei ungefähr 4 pro 1.000 Geburten (Paulozzi 1999; Toppari et al. 2001). Die genannten Zahlen zur Prävalenz von Hypospadien sind je nach Art der Studie sehr unterschiedlich. Europäische Studien haben durchgehend sehr viel höhere Prävalenzen identifiziert (Dolk et al. 2004). Hinzu kommt, dass manche Hypospadien erst dann erkennbar wird, nachdem sich die physiologische Phimose zurückgebildet hat. So liegt die Prävalenz in Dänemark, dem Land mit den höchsten Hypospadienprävalenzen weltweit, zum Beispiel bei 4,6% im Alter von drei Jahren, aber nur bei 1% zum Zeitpunkt der Geburt (Boisen et al. 2005). Zahlen des Mainzer Fehlbildungsregisters wiesen 2006 eine Prävalenz von 4,6 pro 1.000 Geburten aus (Queißer-Luft & Spranger 2006).

Von **Kryptorchismus** oder Leistenhoden wird gesprochen, wenn ein Hoden vorübergehend oder dauerhaft außerhalb des Skrotums liegt. Die Ursache ist ein gestörter Hodenabstieg in der fötalen Phase. Ein Leistenhoden kann überall entlang des normalen Abstiegsweges aus dem Retroperitoneum im Leistenkanal oder oberem Skrotum gefunden werden. Manche kryptorche Hoden sind hypoplastisch, fehl angelegt oder gar nicht vorhanden. Etwa ein Drittel der Fälle tritt bilateral auf. Ein physiologischer Aufenthalt des Hodens außerhalb des Skrotums nach der Geburt kann v. a. bei früh geborenen Jungen beobachtet werden. Die meisten dieser Hoden wandern innerhalb des ersten Jahres nach der Geburt von selbst in das Skrotum. Danach ist i. d. R. eine hormonelle Behandlung oder chirurgische Versorgung erforderlich.

Eine genaue Schätzung der Häufigkeit eines Kryptorchismus ist schwierig, da der Hoden auch noch kurz nach der Geburt in das Skrotum deszendieren kann. Die

Kryptorchismus-Prävalenz bei Geburt liegt zwischen 2% und 9%, während die Prävalenz bei drei Monate alten Säuglingen nur noch bei 1% bis 2% liegt (Virtanen & Toppari 2008). Pendelhoden, die keinen Teil des TDS darstellen, werden häufig als Kryptorchismus fehl diagnostiziert. Eindeutige Prävalenzangaben zu Pendelhoden liegen nicht vor. Ein Grund dafür könnten die unterschiedlichen Definitionen von Pendelhoden in unterschiedlichen Untersuchungen sein. Eine türkische Studie, die kritisch die fehlenden Prävalenzangaben diskutiert, fand eine Prävalenz des Pendelhodens von 3,9% (Inan et al. 2008).

Die Inzidenz von **Hodentumoren** ist bei Kindern und Jugendlichen sehr gering. In der Gruppe von 0-4 Jahren lag die Inzidenz 2006 bei 0,48/100.000 und in der Altersgruppe 15-19 Jahre bei 4,89/100.000 (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2010).

In Tierversuchen wurde beobachtet, dass mehrere endokrine Disruptoren mit anti-androgenen oder östrogenen Eigenschaften Hypospadien oder Kryptorchismen verursachen können (Boisen et al. 2005). Epidemiologische Studien, die einen Zusammenhang mit EDC stützen, sind rar. In den Niederlanden wurde z.B. ein Zusammenhang zwischen Kryptorchismus und mütterlicher beruflicher und nicht-beruflicher Exposition gegenüber Kosmetika aufgezeigt (Roeleveld & Bretveld 2008).

Das Auftreten von **Früh- oder Fehlgeburten** ist als wichtiges Outcome zu betrachten, da die *in utero*-Exposition gegenüber EDC (wie auch vielen anderen umweltbedingten Expositionen) in einer Frühgeburt resultieren kann, die durch intrauterine Wachstumsverzögerung (IUGR) bedingt ist.

Die Schätzungen für die Häufigkeit von **Frühgeburten** liegen für Deutschland zwischen 7-9% aller Lebendgeburten. In Hessen gab es einen Anstieg der Frühgeburten von 6,72 im Jahr 1990 auf 7,72 % im Jahr 2000 (Schneider & Spätling 2010).

Aktuelle Ergebnisse aus Tierversuchen legen nahe, dass eine Exposition gegenüber Bisphenol A zu einer langfristigen **Abnahme der Geburtenrate** bei exponierten weiblichen Mäusen führen kann (Cabaton et al. 2011). Es wird angenommen, dass ein vermuteter Anstieg von Frühgeburten in den letzten Jahrzehnten die weibliche

Manifestation des Testicular Dysgenesis Syndrom darstellt und durch endokrine Disruptoren hervorgerufen wurde (z.B. Phthalatexposition während der Schwangerschaft) (van den Hazel et al. 2006). Zudem liegt Evidenz vor, dass eine Exposition gegenüber EDC mit einer niedrigeren sekundären Geschlechterverteilung (**geringerer Anteil männlicher Nachkommen**) korreliert (James 2002; Weisskopf et al. 2003).

Der **ano-genitale Abstand** (ano-genital distance: AGD) ist ein geschlechtsspezifisches Merkmal, welches durch den pränatalen Einfluss von Hormonen beeinflusst werden kann. Sowohl bei Neugeborenen als auch bei Erwachsenen wird der **AGD** als ein nicht-invasives Maß zur Bestimmung des Grades der Feminisierung angesehen; je kürzer der AGD, desto höher ist der Grad der Feminisierung (Main et al. 2010). Durchschnittlich ist der AGD bei Männern etwa doppelt so lang wie bei Frauen (McEwen & Renner 2006; Swan et al. 2005). Er ist definiert als der Abstand zwischen dem Anus und der Penisbasis (bei männlichen) und vom Anus bis zur Klitoris (bei weiblichen Individuen). Studien an Ratten haben gezeigt, dass der AGD nach pränataler Exposition gegenüber Benzylbutylphthalat verkürzt ist. Bei Menschen wird ein ähnlicher Einfluss vermutet (Swan et al. 2005). Ebenso haben Studien an Ratten gezeigt, dass ein verkürzter AGD mit verschiedenen Anomalien des Reproduktionstrakts korreliert, wie zum Beispiel Hypospadien, Kryptorchismus, einem verringerten testikulären Volumen und einer verkürzten Penislänge (Gray et al. 2001; Main et al. 2010). Die Exposition gegenüber endokrinen Disruptoren beeinflusst offensichtlich die Länge des AGD, so dass dieser als ein Surrogatparameter für negative Endpunkte der reproduktiven Gesundheit angesehen werden kann (Gray et al. 2001).

Da keine Normbereiche existieren, können zur Häufigkeit eines verkürzten AGD keine Angabe gemacht werden. Eine Auswertung sollte deshalb anhand der Verteilung der Wertebereiche innerhalb der geplanten Geburtskohorte erfolgen.

Eine Wirkung, die EDC auf sowohl das weibliche als auch das männliche Geschlecht haben können, ist die Ausbildung eines **unklaren Geschlechts** (van den Hazel et al. 2006). In den letzten Jahren wurde ein Anstieg von Geburten mit unklarem Geschlecht

in Schweden beobachtet, der auf eine Exposition gegenüber EDC zurückgeführt wurde (Söder 2005).

Es gibt zwei Arten von Pseudohermaphroditismus, den Feminismus, bei dem das gonadale Geschlecht weiblich ist, das äußere Erscheinungsbild aber männlich, und den Masculinus, bei dem das gonadale Geschlecht männlich ist und das äußere Erscheinungsbild weiblich. Die Häufigkeit des Auftretens von Intersexualität ist schwer zu beziffern. Sie wird von den meisten Quellen mit 1,7 bis 2% angegeben. Einer chirurgischen Versorgung bedürfen lediglich 0,1% (Blackless et al. 2000; Fausto-Sterling 2000). Eine Uneindeutigkeit des Geschlechts kann unterschiedliche Ursachen haben: chromosomale, gonadale, hormonelle oder anatomische Variationen.

Der weltweit beobachtete Trend eines früheren **Einsetzens der Pubertät** wird teilweise auf die Einwirkung exogener Substanzen zurückgeführt (Mouritsen et al. 2010). Die aktuell vorliegenden Daten aus verschiedenen Untersuchungen zum Eintritt der Pubertät bei Mädchen aus den USA, Europa sowie Asien belegen einen Trend zu einem früher einsetzenden Brustwachstum (Mouritsen et al. 2010; Roy et al. 2009). Dabei scheint sich die Zeitspanne zwischen Thelarche und Menarche zu vergrößern. Bei Mohawk-US-Ureinwohnern, die in einer PCB-kontaminierten Region leben, wurde ein Zusammenhang zwischen innerer PCB-Belastung und verfrühtem Pubertätseintritt bei Mädchen identifiziert (Schell & Gallo 2010). Auch für Jungen existieren Hinweise auf einen früheren Beginn der Pubertät. Die vorliegenden Daten bieten jedoch ein uneinheitlicheres Bild als für Mädchen. Die genauen biologischen Mechanismen zur Kontrolle des Pubertätsbeginns sind noch immer unklar, doch genetische Komponenten und das präpubertäre Körpergewicht beeinflussen offensichtlich deren Beginn (Anderson et al. 2008; Rosenfield et al. 2009). Mehrere Studien geben zudem Anlass zu der Vermutung, dass die Exposition gegenüber EDC (im Mutterleib, durch Muttermilch oder auch später im Kindesalter) einen Einfluss auf das Eintrittsalter in die Pubertät hat (Blanck et al. 2000; Colon et al. 2000; Den Hond et al. 2002; Denham et al. 2005; Lopez-Espinosa et al. 2009; Roy et al. 2009). In einer kleinen Fall-Kontrollstudie aus Puerto Rico (41 Fälle, 35 Kontrollen) wurden höhere Phthalatspiegel bei Mädchen unter acht Jahren mit vorzeitiger Thelarche gemessen (Colon et al. 2000). Aktuelle

Ergebnisse zeigten, dass erhöhte Konzentrationen von Perfluorooctansäure (PFOA) und Perfluorooctansulfonat (PFOS), welche im Blut von Kindern gemessen wurden, in der US-amerikanischen C8-Panelstudie mit einem verzögerten Pubertätseintritt bei Jungen und Mädchen assoziiert waren (unveröffentlicht; vgl. http://www.c8sciencepanel.org/pdfs/Status_Report_C8_and_puberty_27Sept2010.pdf). In einer süddeutschen Studie (Schweizer et al. 2010) wurde eine Inzidenz von Pubertas praecox von 2,42/100.000 p. a. und eine Prävalenz von 10,85/100.000 (31.12.2001) angegeben.

Die Evidenzlage des Zusammenhangs zwischen EDC-Exposition und **Samenzahl bzw. -qualität** ist nicht eindeutig. Einige Studien haben einen positiven Zusammenhang zwischen einer Exposition gegenüber EDC mit einer reduzierten Spermienqualität und erniedrigten reproduktiven Hormonleveln gefunden. Andere Studien konnten diese Zusammenhänge nicht bestätigen (Hauser 2006). Es wurde allerdings ein säkularer Abwärtstrend in der Spermienanzahl beobachtet, der mit der Exposition gegenüber verschiedenen Chemikalien (Phthalaten, PCB, Pestizide etc.) korrelierte (Hauser 2006, 2006).

Darüber hinaus gibt es zunehmende Evidenz, dass auch die **Spermienqualität** in den letzten Jahrzehnten abgenommen hat (Auger et al. 1995; Multigner & Oliva 2002; Swan 2006; Swan & Elkin 1999). Obwohl die Spermienqualität im Erwachsenenalter erhoben wird, wird sie zu verschiedenen Lebenszeitpunkten beeinflusst: im Mutterleib, in der Pubertät und im Erwachsenenalter. Zudem wurde in einer Studie (Anway et al. 2005) gezeigt, dass es generationsübergreifende Effekte des Einflusses von Chemikalien gibt, wobei eine Exposition der mütterlichen oder väterlichen (oder sogar der großelterlichen) Keimzellen gegenüber EDC (Vinclozolin (Fungizid), Metolachlor (Herbizid)) ein erhöhtes Risiko für eine verringerte Samenqualität der Nachkommen bedingen kann.

Beim **Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS)** liegen bei Frauen im geschlechtsreifen Alter folgende Symptome vor: *polyzystische Ovarien* (Eierstockzysten), chronische Zyklusstörungen in Form einer *Oligo-/Amenorrhoe* und/oder *Virilisierung* als klinische Zeichen eines Hyperandrogenismus ohne zugrunde liegende Erkrankung der

Hypophyse, Nebennieren oder der Ovarien. Ein gehäuftes Auftreten der Erkrankung findet sich bei übergewichtigen Frauen (Escobar-Morreale et al. 2005).

Der Pathomechanismus der Erkrankung ist noch ungeklärt. Neben der Vermutung, dass verschiedene Genvarianten zu einer PCOS-Prädisposition führen, liegen Untersuchungsergebnisse an Rhesusaffen vor, die Veränderungen im Sinne eines PCOS nach hoher Testosteronexposition intrauterin belegen (Abbott et al. 2009). Zudem fand sich in einer epidemiologischen Studie bei Frauen mit PCOS ein erhöhter Serum-Bisphenol A-Gehalt im Vergleich zu Frauen ohne PCOS (Takeuchi et al. 2004).

Das PCOS gilt als häufige Erkrankung mit einer Prävalenz von etwa 6 % (Asuncion & Calvo 2000; Diamanti-Kandarakis et al. 1999) bei Frauen im geschlechtsreifen Alter in Europa und 8% der 18-25-jährigen Frauen in den USA (Michelmore et al. 1999).

In den kritischen Zeitperioden der **Entwicklung des Gehirns** können exogene Sexualhormone offensichtlich auch das spätere sexuelle Verhalten prägen. In Tierversuchen sind unterschiedliche Paarungsmuster bei Ratten je nach dem überwiegenden Einfluss von Androgenen bzw. Östrogenen beschrieben worden (Gore). In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass die intrazisternale Injektion von verschiedenen EDC zu einer Blockierung von Dopaminneuronen mit einer Erhöhung der körperlichen Aktivität bei Tag und v. a. bei Nacht führt (Masuo et al. 2004), was einen Zusammenhang von EDC mit dem Aufmerksamkeits-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) und Autismus nahe legt. Tatsächlich stützen auch epidemiologische Studienergebnisse einen Zusammenhang zwischen Autismus und einer *in utero* bzw. postnatalen Exposition gegenüber endokrin wirksamen Metallen bzw. Dieselbelastung (Windham et al. 2006). Hinweise auf einen Zusammenhang mit ADHS bzw. Lernschwierigkeiten (van den Hazel et al. 2006) liegen aus anderen Studien vor.

Es gibt deutliche Evidenz, dass **Fehlfunktionen der Schilddrüse** durch EDC ausgelöst werden können (Grandone et al. 2010). In Tiermodellen wurden die Effekte von endokrin wirksamen Substanzen umfangreich untersucht, jedoch ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen nicht sicher. Ergebnisse aus Tierexperimenten und Humanstudien sind nicht immer konsistent. PCBs und polybromierte Diphenyle z.B.

verdrängen das Schilddrüsenhormon T4 im Serum aus seinen Proteinbindungen, was einen deutlichen Abfall in den Serumspiegeln zur Folge hat. In einer frühen epidemiologischen Studie zeigten Japaner, die aufgrund einer industriellen Verunreinigung hoch gegenüber PCB exponiert waren, dagegen eher eine Erhöhung der Schilddrüsenhormonspiegel (Zoeller 2010). In Kontrast zu diesen Befunden wurde bei Mohawk-US-Ureinwohnern, die in einer PCB-kontaminierten Region leben, ein inverser Zusammenhang zwischen innerer PCB-Belastung und freiem T4 identifiziert (Schell & Gallo 2010). Zu bedenken ist, dass diese Daten aus kleineren epidemiologischen Studien stammen und dass die zugrunde liegenden Studien aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung der untersuchten Bevölkerungen und der unterschiedlichen Expositionsintensität nicht unbedingt vergleichbar sind. Bisher fehlen populationsbezogene Langzeitstudien mit einer großen Studienpopulation, die auch die Untersuchung kleinerer Effekte bzw. seltenerer Outcomes ermöglichen würden.

Eine hyperthyreote Stoffwechsellage bei Kindern ist in Europa extrem selten (<0,1/100.000 Personen) (Williamson & Greene 2010). Mit dem Alter steigt das Risiko an (Lavard et al. 1994). Eine kongenitale Hypothyreose aufgrund einer dys- oder aplastischen Schilddrüse kann dagegen mit einer Prävalenz von ca. 1% erwartet werden.

Darüber hinaus mehren sich Hinweise, dass eine EDC-Exposition zu **Übergewicht** und einem **metabolischen Syndrom** führen kann (Stahlhut et al. 2007). Es wurde gezeigt, dass Sexual- und Peptidhormone in der Lage sind, die Lipidspeicher zu mobilisieren, und somit die lipid-akkumulierenden Wirkungen von Insulin und Kortisol antagonisieren können. Ein Ungleichgewicht in diesen Hormonspiegeln führt zu verschiedenen Erkrankungsbildern oder physiologischen Zuständen, die mit Dyslipidämie und Übergewicht assoziiert sind (wie z.B. Cushing-Syndrom, polyzystisches Ovarialsyndrom, Menopause) (Grün & Blumberg 2009).

Diethylstilbestrol (DES) ist in Tierversuchen als starkes Östrogenanalogon eingesetzt worden. Die neonatale Gabe von DES bewirkte bei weiblichen Mäusen eine Gewichtszunahme in den folgenden zwei Monaten (Newbold & Padilla-Banks 2009), während bei männlichen Mäusen eher eine Gewichtsabnahme zu beobachten war (Grün & Blumberg 2009). Verschiedene *in vitro* bzw. *in vivo* Experimente zeigten auch einen

Zusammenhang zwischen der Gewichtszunahme bei Versuchstieren bzw. einer erhöhten Differenzierung von Adipozyten nach Exposition gegenüber verschiedenen EDC (u. a. Phytoöstrogenen, Tributylzinn, Bisphenol A, Nonylphenol). So zeigten die mit DES behandelten Mäuse eine erhöhte Zahl an Adipozyten und erhöhte Serumlevel an Leptin, Adiponectin, Interleukin-6 (IL-6) und Triglyceriden, bevor sie übergewichtig wurden. Der Anstieg von Adiponectin war im Gegensatz zum Anstieg von Leptin überraschend, da der Adiponectinspiegel bei Adipositas normalerweise deutlich erniedrigt ist (Newbold & Padilla-Banks 2009). Die genauen Mechanismen dieser Effekte sind noch nicht verstanden, jedoch legen die Ergebnisse entweder einen zentralen Effekt auf die hormonelle Regulation der Lipolyse oder eine Störung des hypothalamischen Einflusses auf die Energiebalance nahe (Gore).

Der intrazelluläre Lipidfluss und die Proliferation von Adipozyten, zentrale Faktoren bei der Ausbildung von Übergewicht und Fettleibigkeit, werden über verschiedene nukleäre Hormonrezeptoren gesteuert. Als zentraler von EDC besetzter Rezeptor mit lipidogener Funktion hat sich der RXR-PPAR γ Dimer-Rezeptor erwiesen. Tributylzinn und Organotine in PVC sind hochselektiv für diesen Rezeptor und bewirkten im Tierversuch eine erhöhte Differenzierung von Adipozyten, Fettansammlung und einen langfristigen Gewichtszuwachs (Grün & Blumberg 2009).

PPAR α ist dagegen ein Rezeptor mit hypolipidämischer Wirkung. Obwohl bestimmte Phthalate wie Diethylhexylphthalat (DEHP), Monoethylhexylphthalat (MEHP) und Perfluoroalkylverbindungen (PFC) in erster Linie diesen Rezeptor stimulieren, sind auch sie mit Übergewicht steigernden Effekten in Verbindung gebracht worden (Grün & Blumberg 2009). Möglicherweise ist die überwiegend anti-androgene Wirkung von Phthalaten und PFC eine Ursache für diesen adiposigenen Effekt. Denkbar ist auch, dass dem im Tierversuch beobachteten erniedrigten Geburtsgewicht langfristig überkompensatorisch eine Gewichtszunahme folgt, ein Effekt, der auch aus Bevölkerungen nach Hungerperioden mit mütterlicher Unterernährung bekannt ist (Levin 2006).

Aktuelle epidemiologische Studien stützen die Ergebnisse aus Tierversuchen: Phthalatmetabolite im Urin waren (im Querschnittsdesign) positiv mit einem größeren Hüftumfang bei Männern assoziiert. Darüber hinaus zeigten sich in dieser Studie

Assoziationen zwischen Monobutylphthalat (MBP) bzw. Monobenzylphthalat (MBzP) im Urin mit einer erhöhten Insulinresistenz, einem Marker für das metabolische Syndrom (Stahlhut et al. 2007).

Als weitere Endpunkte ohne direkten Bezug zur reproduktiven Gesundheit werden in der Literatur **allergische Erkrankungen, Asthma** (Bornehag & Nanberg 2010) und ein **Diabetes mellitus Typ I** (van den Hazel et al. 2006) diskutiert. Für diese Erkrankungen spielen – im Gegensatz zu den meisten der oben genannten – vermutlich postnatale Expositionen während des ersten Lebensjahres eine entscheidende Rolle (van den Hazel et al. 2006).

3.2.2 Zu berücksichtigende Expositionen

Die Untersuchung der reproduktiven Gesundheit erfolgt im Hinblick auf Expositionen gegenüber endokrinen Disruptoren. Es erscheint an dieser Stelle nicht möglich, eine komplette Auflistung von endokrin aktiven Substanzen zu erstellen, da regelmäßig weitere Substanzen der Gruppe der endokrinen Disruptoren zugerechnet werden. Ebenso ist es nicht möglich, alle endokrin aktiven Einzelsubstanzen bei der Durchführung der Geburtskohorte zu berücksichtigen. Einzelne in der Bevölkerung weit verbreitete Substanzen, für die bereits Einflüsse auf die reproduktive Gesundheit beschrieben wurden, sollten jedoch auch als Einzelsubstanzen Berücksichtigung finden. Hierzu zählen Phthalate, Bisphenol A, polychlorierte Biphenyle, perfluorierte Carbonsäuren wie Perflouroktansäure, Cadmiumverbindungen und verschiedene Pestizide. Neben der Untersuchung der Einzelsubstanzen sollten Messungen der globalen hormonellen Aktivitäten mittels E-Screen/ Calux® diskutiert werden.

Das Ausmaß der Wirkung von EDC hängt von verschiedenen Einflussfaktoren ab wie zum Beispiel dem Zeitpunkt, der Intensität und der Zeitspanne der Einwirkung. Von besonderer Bedeutung ist zudem das Zusammenspiel verschiedener gleichzeitig einwirkender endokriner Disruptoren. So kommt es zu deutlichen Kombinationseffekten, wenn die Einzelsubstanzen nur in so geringen Maßen vorliegen, dass von ihnen keine messbare Wirkung ausgeht (Kortenkamp 2007). Vor diesem

Hintergrund sollten Untersuchungen von biologischem Material nicht nur die Messung von Einzelsubstanzen umfassen, sondern insbesondere die Messung von Kombinationswirkungen anstreben (z.B. per E-Screen/ Calux®, s. u.). Prinzipiell sollte bei der Planung und Interpretation von analytischen Untersuchungen biologischen Materials und anderer Medien eine enge Kooperation zwischen verschiedenen Fachdisziplinen wie Epidemiologie und Toxikologie bestehen.

Die Kenntnisse über die verschiedenen Entwicklungsphasen in der intra-uterinen Phase und Ergebnisse verschiedener Expositionsstudien geben Hinweise auf relevante Zeitpunkte für den Zusammenhang zwischen Einwirkung einer spezifischen Substanz sowie dem Einfluss auf die kindliche Entwicklung. Einen Überblick über den hierzu bisher vorliegenden Kenntnisstand gibt die frei zugängliche Datenbank „Critical windows“ (www.criticalwindows.com). Entsprechende Erkenntnisse sind in Abhängigkeit vom zu untersuchenden Endpunkt sowie der gewählten Exposition und deren Toxikokinetik bei der Auswahl des geeigneten Zeitpunkts der Probengewinnung zu berücksichtigen. So entsteht z.B. die Urethra beim Mann im ersten Schritt, wenn sich die Urogenitalspalte gegen Ende des dritten Schwangerschaftsmonats schließt. Tritt während der Bildung eine Unterbrechung in der Entwicklung auf, so entsteht eine Hypospadie. Daher ist eine Probenahme bei der Mutter bereits gegen Ende des ersten Trimesters anzustreben.

Eine Abschätzung der Exposition kann auf unterschiedlichen Ebenen erfolgen. So gelten Expositionsmessungen aus der umgebenden Luft, der Nahrung, Konsumgütern oder dem Hausstaub ebenso als Maße der Expositionsabschätzung wie Messungen der Stoffkonzentration im Blut oder im Urin. Angaben zur Prävalenz der wichtigen Expositionen beruhen dabei oft auf Expositionsmessungen in ausgewählten Bevölkerungsgruppen und sind nur bedingt auf andere Untersuchungskollektive zu übertragen. Expositionsangaben für Bisphenol A, welches direkt mittels Gaschromatographie/Massenspektrometrie im Urin nachgewiesen werden kann, liegen aus der US-amerikanischen Bevölkerung (Calafat et al. 2005; Calafat et al. 2008) und aus Deutschland (Koch & Calafat 2009; Umweltbundesamt 2009c) vor. Diese Daten können zur groben Abschätzung der Expositionsprävalenz herangezogen werden.

Die US-amerikanische Studie ergab für 95 % der 394 Personen (20-59 Jahre), die zwischen 1988-1994 an dem National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) teilnahmen, einen Nachweis von BPA über 0,1 µg/l und einen Durchschnittswert (geometrisches Mittel (GM)) von 1,3 µg/l (Calafat et al. 2005). Die Analysen des Surveys 2003-2004 ergaben insgesamt höhere Werte. In der Gruppe der 20 bis 50-Jährigen (n=951) lag der Durchschnittswert (GM) bei 2,6 µg/l und in der Gruppe der 6 bis 11-Jährigen (n=314) bei 3,6 µg/l (Calafat et al. 2008). Beim KUS 2003/06 lag BPA gemessen im Urin bei Kindern zwischen 3 und 14 Jahren (n=599) im Mittel (GM) bei 2,66 µg/l. In der Gruppe der 3 bis 5-Jährigen lag der Wert mit 3,55 µg/l signifikant höher als bei den anderen Altersgruppen und Maximalwert lag bei 205 µg/l (Umweltbundesamt 2009c).

Durch Schätzungen, die auf Urinkonzentrationen basieren, geht man von einer durchschnittlichen täglichen Aufnahme an BPA zwischen 0,01-0,05 µg/kg Körpergewicht (KG)/Tag für Erwachsene und ~0,07 µg/kg KG/Tag für Kinder aus. Indirekte Schätzungen der mittleren BPA-Exposition reichen von <1 bis etwa 10 µg/kg KG/Tag (Koch & Calafat 2009).

Die Europäischen Lebensmittelbehörde EFSA geht von keiner gesundheitlichen Gefährdung durch BPA aus, da negative Effekte unter 50µg/kg KG/Tag nicht zu erwarten seien und die Aufnahme durch den Menschen weit unter diesem Grenzwert bleibt. Diese Aussage ist jedoch umstritten (Vandenberg et al. 2010).

Ebenso können in den Körper aufgenommene Phthalate mittels Gaschromatographie/Massenspektrometrie analysiert werden. Untersucht werden dabei die über den Harn ausgeschiedenen Primär- bzw. Sekundärmetabolite der verschiedenen Phthalate. Referenzwerte als Hilfe bei der Abschätzung der Expositionsprävalenz liegen mittlerweile auch für die Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland vor (Koch & Calafat 2009; Umweltbundesamt 2009c), wobei zu beachten ist, dass sich der Phthalatmetabolismus bei Kleinkindern von dem Erwachsener unterscheidet und die gemessenen Werte im biologischen Material teilweise deutlich voneinander abweichen (Calafat & Needham 2008). Es erfordert daher eine besondere Interpretation bei der Untersuchung von kindlichem biologischen Material und Referenzwerte, die auf der Untersuchung erwachsener Probanden beruhen sind nur bedingt einsetzbar.

Insgesamt ist festzustellen, dass sowohl für alle untersuchten Phthalatmetabolite als auch für Bisphenol A im KUS 2003/06 bei nahezu 100% der Kinder über 3 Jahren Messergebnisse oberhalb der jeweiligen Bestimmungsgrenze festgestellt wurden (Umweltbundesamt 2009c). Somit ist für Phthalate und Bisphenol A von einer nahezu ubiquitären Exposition auszugehen.

3.2.3 Confounder, Mediatoren und Effektmodifikatoren

Die Ursachen für Fehlbildungen des Urogenitaltraktes werden noch diskutiert und sind nicht vollkommen geklärt. Einige Studien haben gezeigt, dass neben dem Einfluss der EDC auch **genetische Faktoren** als mögliche Confounder eine Rolle spielen. Bei Hypospadien etwa zeigte sich eine erhebliche familiäre Häufung, v. a. bei Zwillingsgeschwistern. Es war jedoch nicht eindeutig zu klären, inwiefern diese familiäre Häufung auch durch eine gemeinsame Exposition der Familienmitglieder erklärt werden kann. Es wird davon ausgegangen, dass die Ursachen für die Entwicklung einer Hypospadie multifaktoriell sind und sowohl Umwelt- als auch genetische Faktoren beinhalten (Fredell et al. 2002; Frisén et al. 2004). Als eine zentrale Ursache der Ätiologie der Hypospadie gilt ein (relativer) Androgenmangel, so dass Gen-Umwelt-Interaktionen (v. a. mit Hinblick auf den Hormonhaushalt) in der Geburtskohorte untersucht werden sollten.

Der Fokus der bisher durchgeführten genetischen Analysen lag auf Genen, die eine Rolle bei der Genitalentwicklung (z.B. Homeobox Gene (HOXA, HOXD) und Fibroblasten-Wachstums-Faktor (FGF) Gene) (Kalfa et al. 2009) bzw. Festlegung des Geschlechts spielen. Durch diese Studien wurden einige Gene identifiziert, die eine ursächliche Rolle bei der Entwicklung einer Hypospadie innehaben könnten, darunter das Androgen-Rezeptor-Gen *AR* (Aschim E. L. et al. 2004; Radpour et al. 2008), das 5 α -Reduktase-Gen *SRD5A2* (Thai et al. 2005) und das Gen des Östrogen-Rezeptors 2 *ESR2* (Beleza-Meireles et al. 2006; Beleza-Meireles et al. 2007). Die Hochregulierung des Transskriptionsfaktors 3 (*ATF3*) scheint die Bildung der Urethra negativ zu beeinflussen (Kalfa et al. 2009).

Eine aktuelle Assoziationsstudie konnte die oben genannten Assoziationen mit Hypospadien nicht replizieren, so dass ein starker genetischer Einfluss auf diese Fehlbildung zumindest fraglich bleibt (van der Zanden et al. 2010).

Auch Spermienbildungsstörungen können aufgrund von angeborenen Erkrankungen, Chromosomenanomalien etc. zustande kommen, wie etwa durch eine Mutation des Gens *NR5A1*, welches das Protein Steroidogenic Factor 1 (SF-1) kodiert (Bashamboo et al. 2010). Die Konservierung der DNA aller Studienteilnehmer ist die Voraussetzung für die Genotypisierung von relevanten Genen.

Des Weiteren kann es durch **testikuläre Schädigungen** infolge von Unfällen, Entzündungen oder einer Hydrozele zur Störung der Samenzellbildung kommen. Darüber hinaus können **Tumorerkrankungen**, wie z.B. Hodentumoren, aber auch die Tumorbehandlung eine Infertilität beim Mann verursachen. Der Einsatz einzelner Chemostatika (z.B. Procarbazin) und Strahlentherapie können eine Infertilität auslösen.

Mütter von Söhnen mit Kryptorchismus leiden häufiger unter **Diabetes während der Schwangerschaft**. Es wird vermutet, dass erhöhte Insulin-Werte der Mutter und des Fötus das Verhältnis zwischen Östrogenen und Androgenen beim Fötus negativ beeinflussen und dadurch das Kryptorchismus-Risiko erhöhen (Sharpe 2003; Virtanen et al. 2006).

Neben der Nikotinsubstitution verursacht Alkoholkonsum der Mutter einen dosisabhängigen Anstieg des Kryptorchismus-Risikos, wohingegen der Zigarettenkonsum der Mutter keinen Effekt zeigte (Damgaard et al. 2007, 2008). Ergebnisse anderer Studien wiesen dagegen auf einen Zusammenhang zwischen starkem Rauchen der Mutter und einem bilateralen Kryptorchismus sowie einer geringeren Zahl an Spermatogonien und Gonozyten hin (Thorup et al. 2006). Eine einzelne Studie beobachtete einen Zusammenhang zwischen Kryptorchismus- bzw. Hypospadierrisiko und dem Gebrauch eines Nikotinsubstitutionspatches während der Schwangerschaft (Main et al. 2010).

Es kann durch eine starke **Gewichtsreduzierung der Mutter während der Stillzeit** zur Freisetzung von Schadstoffen, die im Fettgewebe gespeichert waren, kommen. Das **Alter der Mutter** kann mit ausschlaggebend sein. Je älter die Mutter, desto mehr Umweltgifte bzw. Schadstoffe können sich im Fettgewebe angereichert haben. Darüber hinaus können von der Mutter z.B. über die Nahrung aufgenommene Schadstoffe und endokrin wirksame Substanzen an das Kind während der Schwangerschaft oder über die Muttermilch weitergegeben werden. Die Position des Kindes in der **Geburtsreihenfolge** und beim Stillen, kann eine wichtige Rolle spielen. Wenn schon Geschwister vorher ausgetragen bzw. gestillt wurden, ist mit einer geringeren Exposition über die Mutter zu rechnen. Die **endogenen Hormonspiegel** der Mutter während der Schwangerschaft kommen ebenfalls als mögliche Risikofaktoren für die Entwicklung des TDS bei Nachkommen in Betracht.

Weitere Risikofaktoren des TDS, die sich auf den Verlauf der Schwangerschaft beziehen und deshalb als potentielle konfundierende Faktoren wirken können, sind eine **künstliche Befruchtung**, ein **geringes Plazentagewicht**, ein *komplizierter Schwangerschaftsverlauf* sowie eine **Steiß-, Kaiserschnitt- oder frühzeitige Geburt** (Main et al. 2010).

Darüber hinaus gelten **geringes Geburtsgewicht** und **SGA** (Small for Gestational Age) als Risikofaktoren für Hypospadien, Kryptorchismus und Hodentumoren (Main et al. 2010; Toppari et al. 2010). Ein **hohes präpubertäres Körpergewicht** bei Mädchen kann einen vorzeitigen Pubertätseintritt bewirken und ist deshalb als potentieller Confounder anzusehen (Rosenfield et al. 2009). **Übergewicht** gilt darüber hinaus als potentieller Confounder für ein PCOS, da Übergewicht mit einem gehäuften Auftreten der Erkrankung assoziiert ist.

Als mögliche alternative Ursachen für eine Pubertas praecox sind **Tumoren der Hypophyse oder ein adrenogenitales Syndrom** auszuschließen.

3.3 Umweltschadstoffe/-faktoren und ihr Einfluss auf geburts- bzw. schwangerschaftsbezogene Outcomes

3.3.1 Public-Health-Relevanz und Forschungsbedarf

Eine Vielzahl epidemiologischer, klinischer und experimenteller Befunde weist darauf hin, dass intrauterine Einflüsse für Gesundheit und Krankheit im Verlauf des Lebens entscheidend sein können. Neben der ererbten genetischen Disposition, einer perinatal erworbenen epigenetischen Disposition hat hier insbesondere die Exposition gegenüber bestimmten Umweltfaktoren eine große Bedeutung (Woodruff 2010; Wigle et al. 2008; Windham & Fenster 2008). Umwelteinflüsse auf die Schwangere umfassen Fremdstoffe in der Atemluft, in der Nahrung und auf der Haut, im häuslichen Umfeld und am Arbeitsplatz. Zu den Umwelteinflüssen gehören aber auch physikalische Einwirkungen, wie ionisierende Strahlung, elektromagnetische Felder, Lärm, Ernährungs-, Freizeit- und Arbeitsgewohnheiten, der Gebrauch von Drogen, einschließlich Rauchen und Alkohol, Infektionskrankheiten und Arzneimittel. Umwelteinflüsse können den Schwangerschaftsverlauf fördern und beeinträchtigen. Zwei bis drei Prozent aller Kinder haben bei der Geburt sichtbare, grobstrukturelle Fehlbildungen, die zu einem großen Teil ätiologisch keinem bisher erkannten Faktor zuzuordnen sind. Umweltschadstoffe, die mit einem erwiesenen embryo- oder fetotoxischen Potential beim Menschen verbunden sind, sind z.B. Alkohol, Tabak, ionisierende Strahlen, polychlorierte Biphenyle, Blei, Methyquecksilber, Cadmium, Arsen oder Mangan (Wigle et al. 2008). Manche Arzneimittel haben nachgewiesene embryo- und fetotoxische Risiken. Eine Umgebung, die durch vermehrte Luftverschmutzung mit Ozon, Kohlenmonoxid, Stickstoffoxiden und Schwefeldioxid gekennzeichnet ist, führt zu einer Reduktion des Geburtsgewichtes (Morello-Frosch et al. 2010; Parker et al. 2005; Salam et al. 2005). Auch eine dauerhafte Lärmexposition der Schwangeren führt zu einer Zunahme von Schwangerschaftskomplikationen.

3.3.2 Zu berücksichtigende Expositionen

Toxizität von **Quecksilber** äußert sich vorwiegend über neurologische und renale Symptome. Toxische Quecksilberexpositionen finden sich im Feten vorwiegend in Gehirn, Leber und Nieren und können zur mentalen Retardierung, Zerebralparesen und Niereninsuffizienzen führen. Die übliche Belastung durch Fischverzehr, Amalgamplomben und beruflicher Exposition erreichen nicht den Dosisbereich pränataler Toxizität (Rath & Friese 2005).

Blei verursacht keine Organfehlbildungen im teratogenen Sinne. Bei hoher maternaler Bleikonzentration konnte eine erhöhte Abortneigung, intrauterine Wachstumsretardierung, sowie neurologische Auffälligkeiten beim Kind beobachtet werden (Rath & Friese 2005).

Zu **persistenten halogenierten Kohlenwasserstoffen existieren** widersprüchliche Aussagen bzgl. einer Wachstumsrestriktion bei vermehrter Exposition mit polychlorierten Biphenylen. Auch bzgl. des Auftretens intellektueller Defizite existieren unterschiedliche Publikationen, eine neuropsychologische Entwicklungsverzögerung ist nicht auszuschließen (Rath & Friese 2005).

Organische Lösungsmittel: Auch hier existieren widersprüchliche Untersuchungen. Insgesamt ist bei sporadischem Arbeiten mit Lösungsmitteln nicht mit einer erhöhten fetalen Fehlbildungsrate zu rechnen (Rath & Friese 2005).

Luftschadstoffe: Ein tendenziell vermindertes Geburtsgewicht wurde mit zunehmender Kohlenmonoxid-, Ozon- und Schwefeldioxidkonzentration in der Luft nachgewiesen (Rath & Friese 2005).

Die erste Vorsorgeuntersuchung der Schwangeren erfolgt typischerweise zu Beginn der Schwangerschaft im ersten Trimenon. Da hier die Mutterpassanlage erfolgt, sollten folgende Einflussfaktoren erfasst werden:

A. Anamnestische Risiken

1. Familiäre Belastung (Diabetes, Hypertonie, Missbildungen, genetische Krankheiten, psychische Krankheiten)
2. Frühere eigene schwere Erkrankungen (z.B. Herz, Lunge, Leber, Nieren, ZNS, Psyche)
3. Blutungs-/Thromboseneigung
4. Allergie
5. Frühere Bluttransfusionen
6. Besondere psychische Belastung (z.B. familiäre oder berufliche)
7. Besondere soziale Belastung (Integrationsprobleme, wirtschaftliche Probleme)
8. Rhesus-Inkompatibilität (bei vorangegangenen Schwangerschaften)
9. Diabetes mellitus
10. Adipositas
11. Kleinwuchs
12. Skelettanomalien
13. Schwangere unter 18 Jahren
14. Schwangere über 35 Jahren
15. Vielgebärende (mehr als 4 Kinder)
16. Zustand nach Sterilitätsbehandlung
17. Zustand nach Frühgeburt (vor Ende der 37. SSW)
18. Zustand nach Mangelgeburt
19. Zustand nach zwei oder mehr Aborten/Abbrüchen
20. Totes/geschädigtes Kind in der Anamnese
21. Komplikationen bei vorausgegangenen Entbindungen
22. Komplikationen post partum
23. Zustand nach Sectio
24. Zustand nach anderen Uterusoperationen
25. Rasche Schwangerschaftsfolge (weniger als 1 Jahr)
26. Andere Besonderheiten

B. Befundrisiken

27. Behandlungsbedürftige Allgemeinerkrankungen
28. Dauermedikation
29. Abusus
30. Besondere psychische Belastung
31. Besondere soziale Belastung
32. Blutungen vor der 28. SSW
33. Blutungen nach der 28. SSW
34. Placenta prävia
35. Mehrlingsschwangerschaft
36. Hydramnion
37. Oligohydramnie
38. Terminunklarheit
39. Plazenta-Insuffizienz
40. Isthmozervikale Insuffizienz
41. Vorzeitige Wehentätigkeit
42. Anämie
43. Harnwegsinfektion
44. Indirekter Coomstest positiv
45. Risiko aus anderen serologischen Befunden
46. Hypertonie (Blutdruck über 140/90)
47. Eiweißausscheidung 1000mg/l oder mehr
48. Mittelgradige-schwere Ödeme
49. Hypotonie
50. Gestationsdiabetes
51. Lageanomalie
52. Andere Besonderheiten

Zusätzlich auch:

- Abfrage des Impfstatus
- Ernährungsgewohnheiten
- Alkohol- und Drogenkonsum
- Sozioökonomischer Status
- Familiengeschichte
- Alter der Eltern
- Angaben zu vorherigen Schwangerschaften/Geburten
- Größe und Gewicht der Mutter/Body-Mass-Index (BMI)
- Medizinische Anamnese
- Frage nach Beginn der Folsäureergänzung und Dosierung
- Infektionsanalyse: Chlamydienabstrich (Bestandteil der SS-Vorsorge), Lues (Bestandteil der SS-Vorsorge), TORCH-Serologie
- Bestimmung der Schilddrüsenwerte sowie der SD-Antikörper
- Bakteriologischer Abstrich der Vagina
- Asservierung von Vaginalsekret zur Bestimmung der Cytokine IL1, IL2, IL6, IL8, TNF α
- Asservierung von Serumproben zur Bestimmung o.a. der Cytokine
- Sonografie: Bestimmung der Scheitel-Steis-Länge und ggfs. Korrektur des Schwangerschaft-Alters
- Bei Mehrlingsschwangerschaften: Bestimmung der Eihautverhältnisse
- Orientierende Diagnostik auf fetale Fehlbildungen
- Bei Durchführung eines Ersttrimesterscreenings Erfassung der Risiken für Trisomie 21, 13 und 18

Im Rahmen der üblichen Vorsorge wird ab der 15. SSW bei Vorliegen einer Indikation eine Amniozentese durchgeführt. In diesem Falle kann Amnionflüssigkeit zur Bestimmung der Infektionsparameter genutzt werden.

Weiterhin sollten im dritten Trimenon biologische Proben wie im ersten Trimenon gewonnen und äquivalent untersucht werden. Bei den viralen Infektionen kann man sich in dieser Untersuchung auf die Erkrankungen beschränken, für die im ersten Trimenon keine Immunität anzunehmen war.

3.3.3 Confounder, Mediatoren und Effektmodifikatoren

Beeinträchtigter Glukosemetabolismus der Mutter:

a) vor der Schwangerschaft als Diabetes mellitus: Ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus führt zu einem deutlichen Anstieg der Rate kongenitaler Fehlbildungen. Ausgehend von einem Hintergrundrisiko von 2,8% beträgt die Rate kongenitaler Fehlbildungen bei einem HbA1c Wert $> 6,9$ rund 4% und steigt auf über 10% bei HbA1c Werten $> 10,4$ (Jensen et al. 2009). Weiterhin zeigt sich eine erhöhte Rate an Aborten, ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus führt zu einer fetalen Makrosomie, einem Polyhydramnion und bedingt dadurch einer erhöhten Rate an Frühgeburten. Eine diabetische Stoffwechsellage erhöht das Risiko einer Plazentainsuffizienz, die im ungünstigsten Fall zu einem intrauterinen Fruchttod führen kann.

b) in der Schwangerschaft als Gestationsdiabetes: GDM ist definiert als eine erstmals in der Schwangerschaft aufgetretene oder diagnostizierte Glukosetoleranzstörung. Der Gestationsdiabetes ist eine weltweit zunehmende Erkrankung und eine der häufigsten Schwangerschaftskomplikationen. Die Angaben zur Häufigkeit schwanken zwischen 1 und 20%. Die Häufigkeit mütterlicher und kindlicher Komplikationen steht in einem kontinuierlichen positiven Zusammenhang mit den mütterlichen Blutglukosewerten, ein Schwellenwert existiert nicht. Schwangere mit GDM haben ein erhöhtes Risiko für Harnwegsinfekte, schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und Präeklampsie/Eklampsie, es bestehen erhöhte Raten an Kaiserschnittentbindungen und vaginal operativen Entbindungen. Durch das erhöhte transplazentare Glukoseangebot der Mutter kommt es beim Feten zu einer gesteigerten Insulinproduktion und einer β -Zell-Hyperplasie. Es besteht daher eine erhöhte Rate an fetalen Makrosomien mit der Gefahr der Schulterdystokie, neonataler Hypoglykämien, Hypokalzämien, Polyglobulien, Hyperbilirubinämien und Atemnotsyndromen. Bei unbehandeltem GDM kann es zu

einem intrauterinen Fruchttod kommen, in 28% der pränatalen Todesfälle muss ein unerkannter GDM als Todesursache angesehen werden (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2010).

Optimal wäre eine einzeitige Untersuchung mit einem 75-g-oraler Glukosetoleranztest (oGTT) zwischen 24 und 28 Schwangerschaftswoche (SSW) für alle Schwangeren bzw.. alternativ dazu ein zwischen der vollendeten 24. und 28. SSW durchzuführender Screening-Test mit 50 g Glukose, der bei pathologischem Ausfall durch einen 75 g Test komplettiert wird (zweizeitiger Test). Die Bestimmung der Glukosewerte im Blut ist klinisch zwar nicht sinnvoll, aber für den Einsatz in einer epidemiologischen Studie eine weniger aufwendige Methode. Werte oberhalb 200 mg/dl legen den Verdacht eines manifesten Diabetes mellitus nahe und die HbA1C-Werte zeigen ebenfalls nur dann erhöhte Werte, wenn ein manifester Diabetes vorliegt.

Pränatale Infektionen: Infektionen während der Schwangerschaft können sowohl für die Mutter als auch für das ungeborene Kind gefährlich sein. Einige Erreger sind mit einer direkten (Embryopathie, Fethopathie) oder einer indirekten (Frühgeburt, Spontanabort) Schädigung der Feten assoziiert. Im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge sind fünf infektiologische Untersuchungen gesetzlich festgelegt: Röteln, Lues, Chlamydia trachomatis, Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) und Hepatitis B. Weitere Infektionen von großer klinischer Bedeutung sind die Toxoplasmoseinfektion, Cytomegalie(CMV)-Infektion sowie eine vaginale Infektion mit s-Streptokokken. Diese Untersuchungen sind nicht obligater Bestandteil der Mutterschaftsvorsorge sondern typischerweise eine individuelle Gesundheitsleistung (IGEL). Die fetale Entzündungsantwort bei einer Infektion während der Schwangerschaft beinhaltet eine erhöhte Konzentration an Cytokinen, die neurotoxisch wirken können.

Der Status zu Röteln/Lues/Chlamydien sowie HIV wird bei der Anlage des Mutterpasses in der Frühschwangerschaft erfasst und kann übernommen werden. HIV wird ebenfalls in der Frühschwangerschaft erfasst, das Ergebnis jedoch nicht im MP aufgeführt. Hepatitis B wird im 3. Trimenon erhoben. Wünschenswert wäre eine komplette TORCH-Serologie (T: Toxoplasmose; O: Other; Parvovirus B19,

Varizella - Zoster, Hepatitis B und C, HIV; R: Röteln; C: CMV;H: HSV (Herpes simplex Virus), die einen Großteil der viralen Infektionen erfasst; zu Beginn der Schwangerschaft oder so früh wie möglich nach Rekrutierung der Schwangeren. Wünschenswert ist ebenfalls ein bakteriologischer Vaginal-Abstrich zu Beginn der Schwangerschaft, im weiteren Schwangerschaftsverlauf vaginale pH-Wert- Messungen, ggf. auch durch die Patientin selbst (es gibt pH-Handschuhe zur Selbstmessung für die Schwangeren).

Inflammatorische Cytokine sind mit einem erhöhten Risiko einer Frühgeburtlichkeit assoziiert. Insbesondere eine erhöhte Konzentration von IL-6 im Vaginalsekret erhöht das Frühgeburtlichkeitsrisiko. Weitere Entzündungsmediatoren sind IL1, IL2, IL8, TNF α (Wei et al. 2010).

Einsatz reproduktiver Technologien: Der Einsatz reproduktiver Technologien (Stimulationstherapien, *in vitro* Fertilisation) führt zu einer erhöhten Rate an Mehrlingsschwangerschaften, dies wiederum impliziert eine erhöhte Frühgeburtenrate. Hierbei sollten auch die unterschiedlichen Reproduktionstechnologien berücksichtigt werden:

- Stimulationsherapie mit Clomiphen oder FSH
- Intrauterine Insemination
- *In vitro* Fertilisation (iVF)
- Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

Maternale Schilddrüsenerkrankungen:

a) Hyperthyreose und Schwangerschaft: Die Häufigkeit hyperthyreoter Stoffwechsellagen in der erwachsenen Bevölkerung beträgt 2% (Henzen 2003). Komplikationen einer unbehandelten mütterlichen Hyperthyreose in der Schwangerschaft sind Aborte, Frühgeburten, Wachstumsretardierungen, erniedrigte Geburtsgewichte, Präeklampsie.

b) Hypothyreose und Schwangerschaft: Die Hypothyreose wird in der Schwangerschaft mit einer Häufigkeit von 2,5% angegeben. Ähnlich wie bei der Hyperthyreose ergeben sich auch hier erhöhte Risiken für Aborte, Frühgeburten und

Präeklampsie. Eine subklinische Hypothyreose kann beim Neugeborenen mit Entwicklungsstörungen, Intelligenzminderung und Störungen der kognitiven Funktionen einhergehen.

Bei der Erfassung maternaler Schilddrüsenerkrankung sollten nach Möglichkeit berücksichtigt werden:

- Hormonstatus im Blut (T3, T4, fT3, fT4, TSH)
- Bestimmung der Schilddrüsenantikörper: TSH-Rezeptor-AK (TRAK), Thyreoglobulin-Antikörper (TAK), Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase (anti-TPO-AK) Anamnestiche Angaben zu einer Struma (Schilddrüsenvergrößerung)
- Abfrage von Stress, ungünstigen Lebensereignissen, sozialer Unterstützung, finanzieller Belastungen, Depressionen und Angst

Anamnestiche Risikofaktoren: Hierzu gehören die Risikofaktoren, die im Rahmen der Ausstellung des Mutterpasses aufgeführt werden, insbesondere das Vorliegen von Uteruspathologien, vorbestehende Erkrankungen der Mutter (insbesondere Thromboseanamnese/Gerinnungsstörungen), Abortanamnese, Anzahl vorausgegangener Schwangerschaften, Adipositas/Kleinwuchs der Mutter. Eine maternale Parodontitis ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko einer Frühgeburtlichkeit assoziiert, so dass hierin auch eine Störgröße gesehen werden kann.

Die Erfassung der **Mundgesundheit** wird meist durch den betreuenden Frauenarzt selbst bewerkstelligt, sollte im Rahmen einer epidemiologischen Studie aber standardisiert erfasst werden (s. auch Kap. 4.3.5).

3.4 Innen- und Außenluftverschmutzung sowie Inhalationsallergene und ihr Einfluss auf Asthma, Allergien und Atemwegserkrankungen

3.4.1 Public-Health-Relevanz und Forschungsbedarf

Im Rahmen eines vom 6. Rahmenprogramm der EU finanzierten Network of Excellence (Ga²len) sind die Studiendesigne und Endpunkte von 24 Geburtskohortenstudien zum Thema Asthma unter der Federführung der Charité, Berlin, analysiert und verglichen worden (Keil et al. 2006). Darauf aufbauend wurden Konzepte für zukünftige Studien entwickelt und ein Katalog von sinnvollen Instrumenten, Variablen und Endpunkten bezüglich asthmatischer Erkrankungen erstellt (s. ENRIECO WG reports - *bisher unveröffentlicht*). Querschnittsstudien und Longitudinalstudien (auch Geburtskohorten) in Deutschland und Europa, die seit den späten 80iger Jahren durchgeführt wurden, haben sowohl den natürlichen Verlauf allergischer Erkrankungen studiert und dokumentiert (Beginn, Remission, Schweregrad, Transition), als auch versucht, Risiko- und Protektionsfaktoren zu identifizieren, die dann idealerweise in Interventionsstudien evaluiert werden sollten. Letzteres erfolgte in puncto Innenraumallergenreduktion (*Isle of Wight Studie, Manchester asthma and allergy study*) und in Hinblick auf Milbenallergenreduktion (PIAMA Studie). Auch gibt es Kohorten, die sich mit der Exposition gegenüber Stalltieren im bäuerlichen Milieu und dem daraus resultierenden protektiven Effekt beschäftigt haben (ALEX Studie, Parsifal Studie). Hier scheint der Effekt am ehesten auf die Exposition gegenüber Mikroorganismen zu beruhen, z.B. aus *Acinetobacter Iwoffii* (Conrad et al. 2009), Glucane aus Pilzen, Arabinogalactan aus Futtermittel (Peters et al. 2010).

Wenige Daten liegen bisher hinsichtlich der Bedeutung von Umweltfaktoren wie Innen- und Außenluftverschmutzung, mütterlichem Stress während der Schwangerschaft, Ernährung und der Interaktion dieser Faktoren vor. Hinsichtlich der Innenraumallergenexposition ist aus der MAS (Multizentrischen Allergiestudie 1990) bekannt, dass Milben- und Katzenallergenexposition mit erhöhter Sensibilisierungsrate assoziiert ist (Wahn et al. 1997; Lau et al. 2000). Auch weisen die sensibilisierten hochexponierten Kinder eine schlechtere Lungenfunktion zum Zeitpunkt des 7.

Geburtstags auf (Illi et al. 2006). Doch erbrachten hier die Primärpräventionsbemühungen eher ein enttäuschendes Resultat, so dass die Bestrebungen der Primärprävention sich eher auf die frühe Immunmodulation konzentrieren. Tabakrauchexposition intrauterin ist laut der MAS mit einer erhöhten Sensibilisierungs-Asthmarate assoziiert (Keil et al. 2009).

Hinsichtlich des Risikos einer Schadstoffexposition gibt es kontroverse Informationen aus der Literatur. Zwar scheint eine erhöhte Belastung gegenüber Dieselabgasen das Sensibilisierungsrisiko zu erhöhen und in einigen Studien auch mit akuten Asthmaanfällen im Kindesalter im Sinne von oxidativem Stress assoziiert zu sein (Strickland et al. 2010). Andererseits zeigten Studien im Ost-Westvergleich nach der deutschen Wiedervereinigung, dass in den neuen Bundesländern trotz erhöhter Luftverschmutzung weniger Heuschnupfen und allergischer Sensibilisierung zu verzeichnen waren als in den alten Bundesländern, in denen die Luftverschmutzung geringer war (Nowak et al. 1996). Hierzu passt auch die Beobachtung, dass schwangere Mäuse nach Diesel- und Allergenexposition im Sinne einer Immunmodulation Nachkommen mit verminderter IgE-Antwort bekommen (Lin et al. 2010). Andererseits kann man Feinstaub auch als Adjuvanz für eine Sensibilisierung im Mausmodell verwenden (Lin et al. 2010). In Bezug auf Feinstaub, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Weichmacher etc. gibt es bisher keine Studien im Longitudinalverlauf.

Die Zunahme allergischer Erkrankungen und Asthma bronchiale sind am ehesten auf veränderte Expositionsfaktoren zurückzuführen. Es handelt sich um ein multifaktorielles Geschehen, bei dem sich der genetische Pool sicher an sich nicht verändert hat, wohl aber die Expression und Penetranz von Genen, im Sinne epigenetischer Mechanismen (Überexpression von Risikogenen, Abschalten von protektiven Genen durch Azetylierung von Histonen bzw. Methylierung von DNA). Hierbei spielen Ernährung und Antioxidantien, Infektionen, Bewegung, Aufenthalt im Freien, Exposition gegenüber chemischen Noxen, mütterlicher Stress und vieles mehr eine Rolle im Sinne einer Gen-Umweltinteraktion bzw. Gen-Gen-Umweltinteraktion. Auch zwischen mütterlichem Stress während der Schwangerschaft und asthmatischen und allergischen Erkrankungen wird ein Zusammenhang vermutet. Stress kann sich

dabei mannigfaltig äußern. Zu unterscheiden sind Noxen von außen (z.B. Lärm, schlechte Wohnverhältnisse durch Verarmung) aber natürlich auch psychischer Stress durch beispielsweise Schicksalsschläge (Tod, Trennung) bzw. Überforderung und mangelndes Coping. Es gibt allerdings erst wenige Studien, die den Zusammenhang zu Asthma, Allergien und Atemwegserkrankungen untersucht haben. Es gibt Berichte aus der LISA-Studie, dass mütterlicher Stress während der Schwangerschaft eher zu Neurodermitis beim Kind führt (Sausenthaler et al. 2009). Ereignisse wie z.B. eine Scheidung erhöhen die Inzidenz der Neurodermitis um das 4-fache in den darauffolgenden zwei Jahren (Bockelbrink et al. 2006). Auch gibt es Daten, die suggerieren, dass Kinder, die an verkehrsreichen Straßen wohnen, eher asthmatische Beschwerden angeben (Bockelbrink et al. 2008). Dies gilt insbesondere für Mädchen. Mausexperimente zeigten, dass mütterlicher Stress (Lärm) das neonatale Immunsystem dahingehend beeinflusst, dass es eher zu einer Atemwegshyperreaktivität und einer Sensibilisierung gegen Ovalbumin kommt (Pincus-Knackstedt et al. 2006). Niedrige mütterliche Progesteronspiegel, die mit maternalem Stress assoziiert sind, führen offenbar in humanen Studien eher zu atopischem Ekzem bei Mädchen (Pincus et al. 2010). Mütterliche Angst während der Schwangerschaft scheint das Risiko für Asthma bronchiale bei den Nachkommen zu erhöhen (Cookson et al. 2009).

Die mütterliche Ernährung (erfasst mit dem EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) Fragebogen) ist bisher hinsichtlich der Stillphase nur in der deutschen PAPS (Prophylaxe atopischer und allergischer Manifestationen durch Pro-Symbioflor® im Säuglingsalter) Studie - einer Präventionsstudie zur Verhütung des atopischen Ekzems unter Supplementierung mit Bakterienlysaten im ersten Lebensjahr – erfasst worden. Genaue Daten liegen hier allerdings noch nicht vor. In der MAS Studie zeigte sich bei 15-Jährigen Jugendlichen, dass Nicht-Atopiker etwas mehr Fisch konsumieren als Atopiker (Julia Thiemig Promotion 2010, *unveröffentlicht*). Ob dies kausal ist oder *reverse causation* zu bedenken ist, kann nicht klar definiert werden. In Phase 2 der ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) Querschnittsstudie scheint eine mediterrane Diät vor Asthma im Schulalter zu schützen (Nagel et al. 2010). Andere Studien berichten, dass der mütterliche Konsum einer mediterranen Diät (frisches Obst, Gemüse, Fisch, Olivenöl) spanische Kinder im frühen

Schulalter eher vor Heuschnupfen, Allergien und Asthma zu schützen scheint (Chatzi et al. 2008). Allerdings konnte dieses Phänomen in einer amerikanischen Studie aus Boston nicht bestätigt werden (Lange et al. 2010), so dass zusätzlich zur Ernährung mediterrane Länder offenbar andere schützende Lebensstilfaktoren vorliegen (z.B. Wohnweise, Aufenthalt im Freien, UV-Exposition). Interessant sind auch Daten aus Australien, die einen Hinweis darauf geben, dass der Verzehr von Kohlehydraten in der Schwangerschaft und Stillphase hinsichtlich des glykämischen Index einen Einfluss auf die Insulinausschüttung, das Geburtsgewicht und potentielle späte Adipositas haben könnte (Brand-Miller & Marsh 2008). Da Adipositas auch in Verbindung zu Asthma bronchiale steht und als inflammatorische Erkrankung zu sehen ist, könnte dieser Ernährungsaspekt auch für die Allergie- und Asthmaentwicklung eine Bedeutung haben. Antioxidantien wie Vitamin C und Vitamin E zeigen unterschiedliche Befunde. Ähnliches gilt für die Supplementierung mit Omega3-Fettsäuren. Sehr kontrovers wird auch die Bedeutung der Vitamin D-Exposition postnatal diskutiert. Zum einen gab es Hinweise auf eine Risikoerhöhung des atopischen Ekzems bzw. einer Sensibilisierung (Hyppönen et al. 2004; Bäck et al. 2009), zum anderen aber auch Assoziationen, die eine Protektion gegenüber pfeifender Atmung (*wheeze*) in den ersten drei Lebensjahren suggerierten (Camargo et al. 2007). Auch werden mehr anaphylaktische Episoden in der amerikanischen und australischen Bevölkerung, die in Gebieten mit geringerer Sonneneinstrahlung leben, berichtet (Camargo et al. 2007; Mullins et al. 2009). In jedem Falle ist Vitamin D eine hormonähnliche Substanz, die *in vitro* die Differenzierung von TH1-Lymphozyten inhibieren kann (Penna & Adorini 2000).

Immer mehr Kohortenstudien weisen darauf hin, dass die bakterielle Besiedlung des Darmes (Mikrobiota) einen Einfluss auf Immunfehlregulation bzw. immunologische Gesundheit haben könne. Mäuse, deren Darm steril ist, sind immundefizient. Die Ernährung hat einen Einfluss auf die Darmflora, so können bestimmte präbiotisch wirkende Galacto- bzw. Fructooligosaccharide das Wachstum bestimmter günstiger Darmkeime fördern und vor atopischem Ekzem in einer Population mit niedrigem Atopierisiko schützen (Grüber et al. 2010). Die gastrointestinale Flora wird dominiert durch obligate Anaerobier wie *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., Bifidumbakterien, Eubakterien, and Fusobakterien. Fakultative Anaerobier kommen 100- bis 1000-fach

seltener vor und schließen Lactobacilli, Enterococci, Streptococci und Enterobacteriaceae ein.

Keine der existierenden deutschen Studien hat bisher mehr als 4000 Kinder eingeschlossen, anders als große Studien in England (ALSPAC) oder Norwegen (MoBa). Allerdings können bei multifaktoriellen Erkrankungen Gen-Umwelt-Interaktionen in kleineren Subgruppen nur in sehr großen Kohorten untersucht werden. Da eine Immunmodulation oder das sogenannte *fetal programming* bereits in utero beginnt und maternale Faktoren insbesondere auch die angeborene Immunität des Fetus zu beeinflussen scheint, ist die geplante Geburtskohorte hinsichtlich der Abschätzung von Umwelteinflüssen auf das kindliche Immunsystem unter der besonderen Berücksichtigung von Innen- und Außenluftverschmutzung, Stress und Ernährung von besonderem Interesse. Aus den Daten einer solchen Kohorte können klare Empfehlungen hinsichtlich der Allergie- und Asthmaprävention abgeleitet werden und haben daher eine große Bedeutung im Sinne von Public Health. Immunologisch scheint ein *window of opportunity* zu bestehen, so dass in einer neuen Geburtskohorte die Schwangerschaft sowie das erste Lebensjahr von besonderem Interesse sein sollten.

3.4.2 Zu berücksichtigende Expositionen

Feinstaub und chemische Expositionen

Hier wird der Einfluss einer ganzen Reihe unterschiedlicher Stoffe vermutet, die zu verschiedenen Zeitpunkten erfasst werden sollten. So sollte die Feinstaubbelastung zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Kindesentwicklung berücksichtigt werden, aber auch diverse persistente und nicht-persistente organische Verbindungen sowie einige anorganische Chemikalien. Auch diverse gesundheitsbezogene Verhaltensweisen, wie z.B. das Babyschwimmen, wurden bzgl. einer Chlorexposition mit einem erhöhten Risiko für Asthma in Verbindung gebracht (Uyan et al. 2009).

Allergene/mikrobielle Strukturen

Jeder zweite deutsche Haushalt weist relevante Expositionen gegenüber Innenraumallergenen auf (Hausstaubmilbe, Felltiere). Ca. 20-30% aller deutschen

Haushalte halten Haustiere, oft mehrere. Im Hausstaub (Mischstaub aus Matratzen und Bodenstaub) sollten Allergene wie Fel d 1 (Katze), Der p 1 und Der f 1 (Milbe), Can f 1 (Hund) erfasst werden. Pilze und LPS (Lipopolysaccharide) können ebenfalls daraus bestimmt werden.

Tabakrauch

Laut dem Deutsches Krebsforschungszentrum (Deutsches Krebsforschungszentrum 2004) rauchen ca. 16% aller Erwachsenen mit Hochschulabschluss. In der Mittelschicht sind es ca. 30%, in der Unterschicht ca. 37%. Ein Fragebogen zum Rauchverhalten sollte für diesen Themenbereich mindestens 4 Wochen vor und 4 Wochen nach Entbindung erfolgen sowie im Alter von 2 und 6 Jahren. Zusätzlich sind Cotininmessungen im Urin der Mutter bzw. des Kindes postnatal wünschenswert.

Ernährung der Mutter/Medikamentenverbrauch der Mutter

Das Ernährungsverhalten der Mutter sollte im letzten Trimenon der Schwangerschaft sowie im Alter von 4 Wochen und 6 Monaten des Kindes eingesetzt werden. Zusätzlich empfiehlt es sich ein Tagebuch für die Erfassung von Infekten auszuhändigen sowie eine Erhebung der Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft und während der Stillphase durchzuführen.

Ernährung des Kindes

Hierzu ist die Erfassung der Stilldauer (*wie lange wurde ausschließlich gestillt, wie lange wurde teilgestillt?*) sowie der Einführung von Beikost im ersten Lebensjahr geraten und eine Wiederbefragung zum 2., 4. und 6. Geburtstag.

Wohnbedingungen

Der mögliche Einfluss der Wohnsituation (Miethaus, Eigentumswohnung, Mietwohnung, Eigenheim, Stockwerksnummer bei Mehrfamilienhäuser, Quadratmeteranzahl, Feuchtigkeitsschäden, Sonneneinstrahlung, Lüftungsverhalten, Heizungsart, Lage im Grünen oder an befahrender Straße, Lärmbelastung, eigener Garten) sollte erfasst werden.

Infektionen/Impfungen/Medikamente

Infektionen sollten in einem Tagebuch prospektiv erfasst werden (Fieber ja/nein, Arzt diagnose, Krankenhausaufenthalte, Medikamente, Dauer, Schweregrad etc.). Impfungen sollten durch Kopie des Impfpasses erfasst werden. Ggf. kann ein Virusnachweis bei jedem Infekt der oberen und unteren Atemwege durch Rachen- bzw. Nasenabstriche erfolgen und mittels multiplex-PCR auf pneumotrope Viren analysiert werden. Dies kann bei einem Besuch im Studienzentrum durchgeführt werden oder aber in Kooperation mit den Kinderärzten).

Haustierhaltung

Im letzten Trimenon sowie im Alter von 6 Monaten, 2, 3 und 6 Jahren sollte die Haustierhaltung erfasst werden.

Mütterlicher Stress/kindliche Belastung psychischer Art

Mütterlicher Stress während der Schwangerschaft und Stillphase sowie kindliche psychische Belastungen sollten erhoben werden.

Medienkonsum, Bewegung und Schlaf

Die Dauer des täglichen Medienkonsums (Fernsehen, Smartphones, Spielkonsole und PC) sollte jährlich erfasst werden (1.-6. Geburtstag). Zusätzlich ist der Aufenthalt beim Sport bzw. im Freien (freies Spiel, Spielplatz, Fußball, Fahrradfahren, längere Fußmärsche etc.) von Bedeutung. Auch sollten die Stunden des Nachtschlafes erfasst werden.

Darmflora

Die Zusammensetzung der Darmflora beeinflusst das kindliche Immunsystem. Daher sollten im ersten Lebensjahr zwei Stuhlproben (4 Wochen, 6 Monate) gesammelt werden und hinsichtlich der Bakterienspezies analysiert werden.

3.4.3 Confounder, Mediatoren und Effektmodifikatoren

In erster Linie wird das Auftreten einer allergischen Erkrankung bzw. Atemwegserkrankung von der **elterlichen Atopie-Anamnese** bestimmt. Man nimmt an, dass dieser Einfluss ca. 60% ausmacht. Des Weiteren sind **Geschlecht, Geburtsmodus, Geburtsgewicht, Sozialstatus** (Einkommen, Ausbildung), **Alter der Eltern, Geschwisteranzahl, Haustierhaltung, Wohnsituation** (Schimmel, Feuchtigkeit, Platz, Lärm, Sonneneinstrahlung etc.), **Aufenthalt im Freien, Tabakrauchexposition** in der Familie (insbesondere während der Schwangerschaft), **mütterliche Medikamenteneinnahme** während Schwangerschaft und Stillzeit, frühkindliche **Infektionen** insbesondere Atemwegsinfektionen (*respiratory syncytial virus* (RSV), Rhinovirus etc.), **Impfstatus, Antibiotika- und Antipyretika, Darmflora** und **mütterliche Belastung** bzw. **Stress** während der Schwangerschaft wichtige potentielle Confounder und Effektmodifikatoren. Auch scheinen der **Fernseh- und Medienkonsum** und das Angebot an körperlicher Bewegung eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Zivilisationserkrankungen wie Allergie und Asthma zu spielen. Hier gibt es sicherlich eine Interaktion mit dem Sozialstatus (ähnlich wie beim Nikotinabusus). Der Aspekt der **gesunden Ernährung** bzw. das Zubereiten frischer Speisen im Gegensatz zu *fast food* sollte ebenfalls erfasst werden. Im ersten Lebensjahr haben die **Dauer der Stillphase** und der **Zeitpunkt und die Art der Beikost** eine große Bedeutung. Da Schadstoffe bei Gewichtsabnahme der Mutter während der Stillphase aus dem Fettgewebe in die Blutbahn und Muttermilch gelangen können, sollte der **Gewichtsverlauf der Mutter während der Stillphase** mit erfasst werden. Auch vermutet man, dass die Zusammensetzung der Proteine und Fettsäuren der Frischmilch als mütterliche Eiweiß- und Kalziumquelle sehr unterschiedlich je nach Herkunft sein und einen Einfluss auf die Neigung zu allergischer Inflammation haben kann. Auch sollten mütterliche und kindliche **Vitamin D**-Spiegel wenigstens zweimal in der Schwangerschaft und zweimal im ersten Lebensjahr gemessen werden (Erkkola et al. 2011).

Genetische Prädisposition (Kandidatengene, Single Nucleotide Polymorphism (SNPs)) sollten erfasst werden zum Beispiel (Marenholz et al. 2006), bekannte Polymorphismen vom Metalloproteasen (ADAM33, MMP-9), STAT6, Toll-like

receptor-Gene, HLX1, ORMDL3 (Chromosom 17q21), IL4, IL13, Betadrenergic receptor, Forkhead Boxprotein 3 uvm. Um hierbei **epigenetische Faktoren** zu berücksichtigen, sollten DNA-Proben sowohl im ersten Lebensmonat, als auch später zum 1., 2. und 6. Geburtstag gesammelt werden.

3.5 Umweltschadstoffe/-faktoren und ihr Einfluss auf Adipositas und Insulinresistenz bzw. Diabetes

3.5.1 Public-Health-Relevanz und Forschungsbedarf

Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas im Kindesalter nimmt weltweit zu. In Deutschland haben wir derzeit etwa 15% übergewichtige und 6,3% adipöse Kinder und Jugendliche (Kurth & Schaffrath Rosario 2007). Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas im Vorschulalter liegt bei 9% bzw. 2,9% (Kurth & Schaffrath Rosario 2007). Die Adipositas geht mit einem erhöhten Risiko für Fettstoffwechselstörung, Hypertonie und kardiovaskuläre Erkrankungen einher (vgl. Abb. 3.5-1) (Ebbeling et al. 2002; Reinehr et al. 2005). Nationale Bemühungen zur Aufklärung der Ursachen der Adipositas ebenso wie zur Entwicklung von Präventionsmaßnahmen sind dringend erforderlich, um einen weiteren Anstieg zu verhindern.

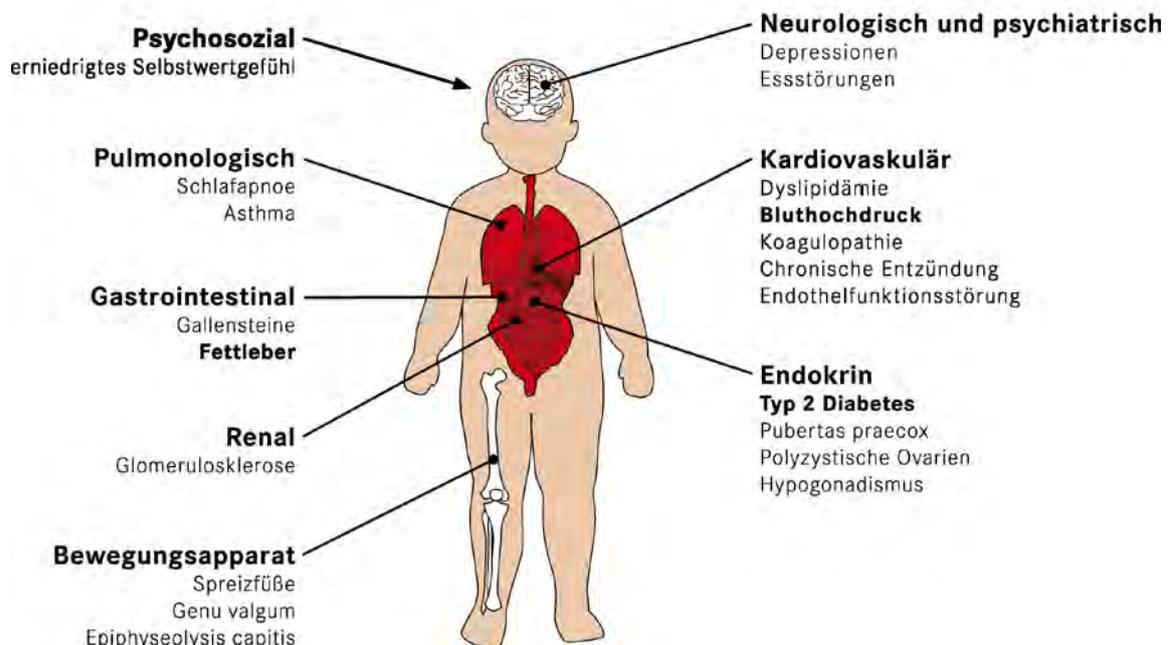


Abb. 3.5-1: Die neuen Kinderkrankheiten – Folgestörungen bei Übergewicht

Die Insulinsensitivität bzw. -resistenz ist mit dem BMI der Kinder assoziiert. Die Insulinresistenz steigt mit dem Alter der Kinder und ist abhängig vom Geschlecht (Moran et al. 1999; Reinehr et al. 2005; Hoffman et al. 2000). Eine Studie aus den USA zeigt, dass bereits 25% der 4- bis 10-jährigen Kinder mit Adipositas eine gestörte

Glukosetoleranz aufweisen (Sinha et al. 2002). In einer deutschen Studie konnte bei 6,7% der adipösen Kinder und Jugendlichen eine gestörte Glukosetoleranz oder Typ 2 Diabetes diagnostiziert werden (Wabitsch et al. 2004).

Umweltfaktoren haben einen wesentlichen Einfluss auf die Zunahme von Adipositas und Insulinresistenz. Dabei spielen Ernährungsfaktoren (z.B. Energiedichte), Bewegung, frühkindliche Einflussfaktoren, Umweltschadstoffe und bakterielle Flora eine wichtige Rolle. Unbekannt ist jedoch, wie diese verschiedenen Umweltfaktoren zusammenwirken, wann sie in der Entwicklung eines Menschen einwirken und wann sie die größte Auswirkung auf die Entwicklung von Adipositas haben und ob genetische Faktoren die Effektgröße beeinflussen.

Das Adipositasrisiko im Kindesalter wird entscheidend durch die genetische Veranlagung, das Ernährungsverhalten sowie durch die physische Aktivität bestimmt. Vor allem durch die frühkindliche Ernährung erfolgt eine metabolische Prägung des Stoffwechsels, die eine lebenslange Auswirkung auf das Adipositasrisiko darstellt. Hier wird insbesondere dem **Stillen** eine protektive Rolle im Bezug auf das Adipositasrisiko zugeschrieben (Arenz et al. 2004; Harder et al. 2005; Owen et al. 2005). Eine Reihe von systematischen Reviews und Übersichtsarbeiten konnten zeigen, dass Stillen mit einer Risikoreduktion von 22% auf das Übergewicht im späteren Leben verbunden ist (Arenz et al. 2004; Harder et al. 2005; Owen et al. 2005). Daneben zeigte sich auch, dass mit der Stilldauer die Wahrscheinlichkeit für Übergewicht abnimmt. Dabei führte jeder zusätzliche Monat Stilldauer zu einer Risikoreduktion um 4% und bis zu einer Dauer von 9 Monaten eine maximale Risikoreduktion von 30% (Harder et al. 2005). Jedoch gibt es auch Untersuchungen, die den protektiven Effekt des Stillens nicht bestätigen konnten (Burdette et al. 2006; Dubois & Girard 2006). Aber insgesamt zeigen die Daten einen moderaten schützenden Effekt des Stillen im Säuglingsalter. Als ursächlicher Mechanismus wird die vermehrte Ausschüttung von Insulin und Insulin-like growth factor 1 (IGF1) vermutet, die wiederum das Gewebewachstum und die Adipozytendifferenzierung in den ersten Lebensjahren stimulieren (Koletzko 2006). Als weitere Einflussfaktoren auf das Adipositasrisiko im Kindesalter wird die Qualität der Kohlenhydrate, d.h. der **glykämische Index** bzw. die **glykämische Last** von

Lebensmitteln diskutiert. Jedoch sind die hierzu untersuchten Fallzahlen relativ klein und prospektive Daten liegen kaum vor (Ludwig et al. 1999; Hui & Nelson 2006; Scaglioni et al. 2005). Eine kürzlich veröffentlichte Untersuchung im Rahmen der Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed (DONALD) Studie bei 380 Kindern konnte jedoch keinen Zusammenhang zwischen dem glykämischen Index bzw. der glykämischen Last von Lebensmitteln und dem BMI zwischen zwei und sieben Jahren beobachten (Buyken et al. 2008).

Ferner werden auch der Verzehr von Lebensmitteln mit einer hohen **Energiedichte**, der häufige Verzehr von Fastfood sowie von **zuckerhaltigen Softdrinks** bei Jugendlichen mit der Entwicklung von Übergewicht in Verbindung gebracht (Libuda et al. 2008; Thompson et al. 2004; Johnson-Askew et al. 2009), jedoch liegen kaum Daten für das Alter bis zum 6. Lebensjahr vor.

Ein **niedriges Geburtsgewicht**, ein Marker für eine intrauterine Wachstumsrestriktion, begünstigt die Entwicklung von Typ 2 Diabetes, Insulinresistenz, Übergewicht und kardiovaskulären Erkrankungen im späteren Leben (Harder et al. 2007; Lemos et al. 2010; Barker et al. 1993; Godfrey & Barker 2000). Daneben scheint aber vor allem eine **rasche Gewichtszunahme** in den ersten Lebensjahren das Risiko für Typ 2 Diabetes, Insulinresistenz und Übergewicht zu erhöhen (Ekelund et al. 2007; Ibáñez et al. 2006; Leunissen et al. 2009). Als Ursachen wird zum einen eine intrauterine Programmierung als Reaktion auf die maternale Unterernährung vermutet und zum anderen scheinen auch genetische Faktoren eine Rolle zu spielen, die das Wachstum des Fötus sowie die Insulinresistenz im späteren Leben beeinflussen (Hattersley & Tooke 1999).

Erstmals wurde von Freathy et al. (2009) beschrieben, dass die Typ 2 Diabetesrisikogene *HHEX-IDE* und *CDKAL1* mit einem verringerten Geburtsgewicht einhergehen. Offenbar ist dieser Zusammenhang durch eine verminderte fötale Insulinproduktion des Fötus zu erklären (Hattersley & Tooke 1999). Kinder von diabetischen Müttern hingegen kommen häufig mit einem erhöhten Geburtsgewicht zur Welt, da diese während der Schwangerschaft vermehrt Hyperglykämien ausgesetzt sind. Dies führt in der Regel zu einer erhöhten Insulinproduktion des Fötus. Winkler et al. (2009) untersuchten kürzlich, ob die Gene *HHEX-IDE*, *CDKAL1* und *SLC30A8* auch

bei 729 Kindern, die intrauterin unter hyperglykämischen Bedingungen heranwachsen, das Geburtsgewicht beeinflussen. Dabei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der *HHEX-IDE*-Genregion und einem verringertem Geburtsgewicht bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes. Dieser schien unabhängig vom HbA1c-Wert der Mutter während der Schwangerschaft zu sein (Winkler et al. 2009). In einer anschließenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass entgegen den Erwartungen die Typ 2 Diabetesrisikogene *HHEX-IDE* und *CDKALI* mit einem geringeren Gewicht im Alter von acht Jahren verbunden waren. Insbesondere wurde dies bei Kindern mit einem hohen Geburtsgewicht beobachtet. Kinder mit hohem Geburtsgewicht waren im untersuchten Zeitraum bis zu acht Kilo leichter, wenn Sie beide Typ 2 Diabetesrisikogene auf den Genorten *HHEX-IDE* und *CDKALI* besaßen (Winkler et al. 2010). Diese Ergebnisse stehen jedoch im Widerspruch zu der Untersuchung von Zhao et al. (2010), die einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem BMI im Alter von 2 bis 6 Jahren und dem Typ 2 Diabetesrisikogen *HHEX-IDE* zeigen konnten. Kürzlich konnte durch mehrere genomweite Assoziationsstudien nachgewiesen werden, dass das *fat mass and obesity associated FTO*-Gen mit der Entwicklung von Adipositas im Erwachsenenalter in Verbindung steht. Dieses Gen scheint aber auch für das Übergewicht im Kindesalter verantwortlich zu sein (Grant et al. 2008). Daneben wurden auch für acht weitere Gene eine Assoziation mit dem BMI in der Kindheit beschrieben (Zhao et al. 2009).

Eine Reihe von Studien zeigte, dass Kinder, die während der Schwangerschaft einem „diabetischen Milieu“ ausgesetzt sind, ein erhöhtes Risiko für Adipositas, Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes haben (Dabelea 2007). Es ist jedoch bislang ungeklärt, welche pathophysiologischen Mechanismen dafür verantwortlich sind. Bekannt ist, dass der mütterliche Glukosestoffwechsel mit dem Geburtsgewicht des Kindes korreliert und dass Kinder von diabetischen Müttern signifikant häufiger *large for gestational age* (LGA) zur Welt kommen (Hummel et al. 2007; Kerényi et al. 2009). Ein Zusammenhang zwischen LGA und der Entwicklung von Übergewicht und Adipositas im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter wird diskutiert (Dabelea 2007).

In einer vor kurzem veröffentlichten Publikation konnte jedoch gezeigt werden, dass die Prävalenz von Übergewicht signifikant höher ist bei Kindern von Müttern mit GDM (31,1%) im Vergleich zu Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes (15,8%) und im Vergleich zu Kindern von nichtdiabetischen Müttern (15,1%, s. Abb. 3.5-2) (Boerschmann et al. 2010). Dieser Befund weist darauf hin, dass nicht die Diabeteserkrankung bzw. die **Glukosehomöostase der Mutter** während der Schwangerschaft alleinig das Risiko des Kindes für Übergewicht bzw. Adipositas erhöht.

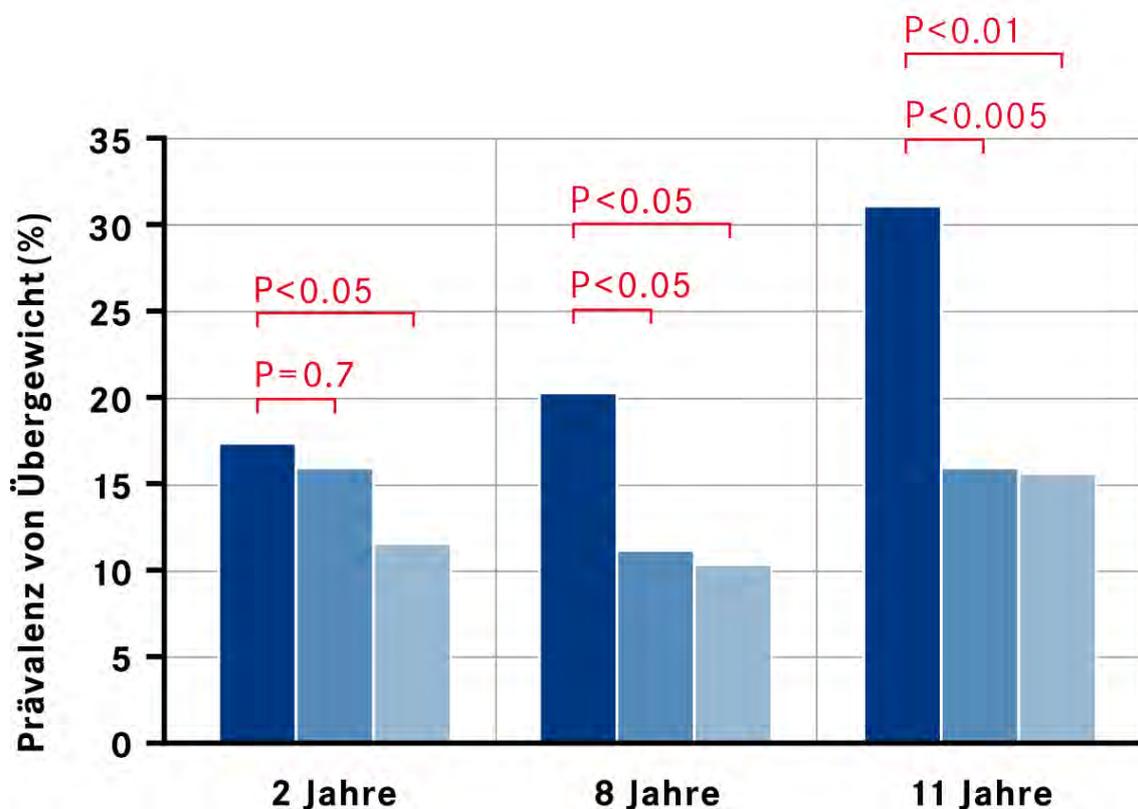


Abbildung 3.5-2: Prävalenz von Übergewicht im Alter von 2, 8 und 11 Jahren bei Kindern von Müttern mit GDM (ÜGDM, ■), bei Kindern von Müttern mit Typ 1 Diabetes (ÜT1D, ■), und bei Kindern von nichtdiabetischen Müttern (ÜNDM, ■).

Vielmehr zeigen die Ergebnisse, dass der **BMI der Mutter** zu Beginn der Schwangerschaft der stärkste Prädiktor für späteres Übergewicht der Kinder ist (OR 7.0 [95% CI 1.8–27.7]; s. Abb. 3.5-3). Die starke Assoziation des maternalen BMI mit dem Übergewichtsrisiko des Kindes erklärt vermutlich auch die Beobachtung, dass Kinder

von Müttern mit Typ 1 Diabetes, die weniger häufig adipös sind im Vergleich zu Frauen mit GDM, eine signifikant geringere Übergewichtsprävalenz aufweisen.

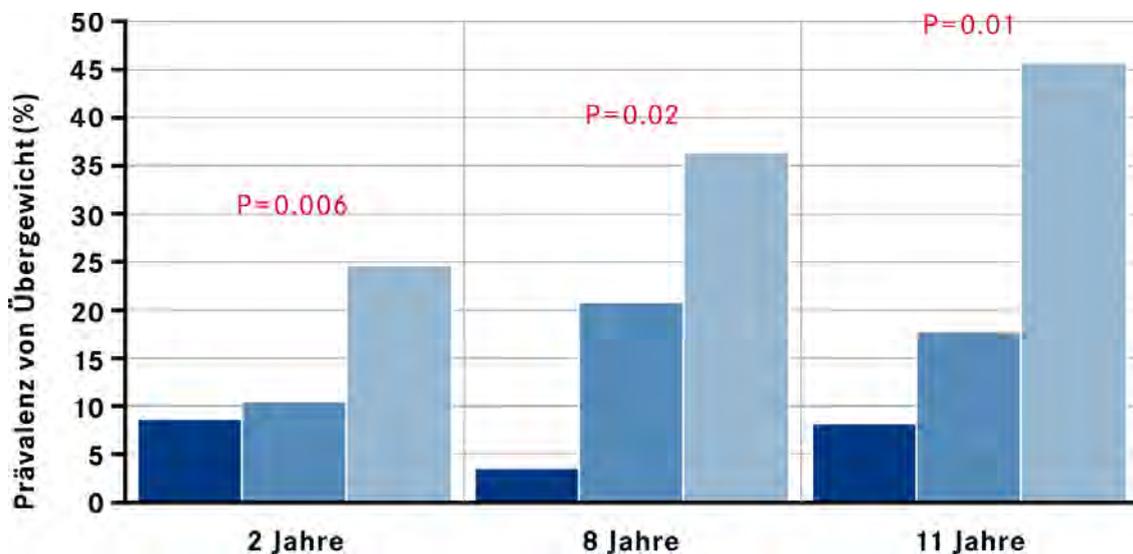


Abbildung 3.5.1-3: Prävalenz von Übergewicht im Alter von 2, 8 und 11 Jahren bei Kindern von Müttern mit GDM in Relation zum maternalen BMI in der frühen Schwangerschaft; BMI <25.0 kg/m² (■), BMI 25.0–29.9 kg/m² (■), und BMI ≥30 kg/m² (■).

Welche Mechanismen dazu führen, dass insbesondere Kinder von adipösen Müttern mit GDM selber übergewichtig werden, ist noch nicht ausreichend geklärt. Es gibt Hinweise darauf, dass neben einer genetischen Prägung eine metabolische Programmierung *in utero* dafür verantwortlich ist. Dafür spricht u.a., dass grundsätzlich Kinder von adipösen Müttern häufiger übergewichtig sind als Kinder von adipösen Vätern (Danielzik et al. 2002). Zusätzlich spielt vermutlich auch die familiäre Umgebung, insbesondere das Ernährungs- und Bewegungsverhalten, eine wichtige Rolle.

Bezüglich der Effektgrößen des **maternalen Diabetes** während der Schwangerschaft auf die kindliche Entwicklung von Übergewicht zeigt sich, dass viele Studien in unadjustierten Analysen ein erhöhtes Risiko für Übergewicht bei Kindern von Müttern mit GDM beschreiben. Ein beträchtlicher Anteil der Effektgröße des maternalen Diabetes lässt sich jedoch durch andere Einflussfaktoren, insbesondere durch mütterliches Übergewicht vor der Schwangerschaft, erklären. Die inkonsistenten Ergebnisse einzelner Studien zeigen, dass noch erheblicher Forschungsbedarf in diesem Bereich besteht.

Kinder von diabetischen Müttern zeigen nicht nur ein erhöhtes Risiko für Übergewicht im Kindesalter, sondern auch ein erhöhtes Risiko für Insulinresistenz. Ergebnisse einer deutschen prospektiven Studie zu Gestationsdiabetes weisen darauf hin, dass Insulinresistenz sehr stark mit dem aktuellen BMI des Kindes korreliert und weniger mit dem BMI der Mutter (*unveröffentlicht*).

Die Bedeutung anderer frühkindlicher Einflussfaktoren für das Übergewichtsrisiko der Kinder, wie z.B. das Still- und Rauchverhalten während der Schwangerschaft, werden derzeit kontrovers diskutiert (Gunderson 2008). Bei Kindern von diabetischen Müttern wurde in einigen Studien von einem protektiven Effekt des Stillens auf das Übergewichtsrisiko berichtet, der jedoch in anderen Studien nicht bestätigt werden konnte. Ähnlich kontrovers ist auch die Datenlage für den Einfluss des Stillens auf die Entwicklung von gestörter Glukosetoleranz bzw. Typ 2 Diabetes bei Kindern von diabetischen Müttern (Gunderson 2008). Bezüglich des Rauchverhaltens der diabetischen Mutter während der Schwangerschaft konnte keine deutliche Assoziation mit dem späteren Gewichtsverlauf der Kinder festgestellt werden (Boerschmann et al. 2010).

Eine Reihe von Studien weist darauf hin, dass die **Darmflora** eine wichtige Rolle im Energiehaushalt und Metabolismus einnimmt und in Beziehung mit der Entstehung von Übergewicht und Typ 2 Diabetes steht (Tsai & Coyle 2009; Larsen et al. 2010; DiBaise et al. 2008). Bis vor kurzem waren die Kenntnisse über die Funktion der Darm-Mikrobiota begrenzt. Erst durch die Entwicklung neuer Analysemethoden (Molecular Fingerprinting, 16S rRNA Sequencing) in den letzten Jahren wurde die detaillierte Erforschung der Darm-Microbiota ermöglicht. Derzeit stellt man sich vor, dass bestimmte Bakterienstämme, die mit Übergewicht assoziiert sind, zu einer effizienteren Energiegewinnung aus einer Vielzahl von komplexen organischen Substanzen beitragen (Ley et al. 2006) und dass zum anderen die zusätzlich gewonnenen Kalorien in Fett umgewandelt und im Fettgewebe gespeichert werden (Bäckhed et al. 2004).

Transplantations-Studien im Mausmodell konnten des Weiteren zeigen, dass durch die Transplantation von distalen Darm-Mikrobiota von „dicken“ Mäusen in keimfreie Mäuse mit niedrigem Körperfettanteil ein Anstieg von 60% im Körperfettanteil zu

verzeichnen ist. Dieses Ergebnis verstärkt die Hypothese, dass die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota die aus der Nahrung gewonnene Energiemenge beeinflusst (Turnbaugh et al. 2006; Bäckhed et al. 2007). In einer ersten Transplantationsstudie beim Menschen konnte erfolgreich die Insulinsensitivität bei adipösen prädiabetischen Patienten verbessert werden, nachdem sie ein Faeces-Transplantat von schlanken Menschen erhalten haben (Vrieze et al. 2010).

In weiteren Studien wurde die Zusammensetzung der Mikrobiota von übergewichtigen Mäusen wie auch Patienten untersucht, mit dem Ergebnis, dass Übergewichtige weniger Bacteroidetes und vermehrt Firmicutes in ihrer Darmflora vorweisen im Vergleich zu dünnen Mäusen bzw. Patienten (Ley et al. 2006).

Einige Studien weisen darauf hin, dass die Zusammensetzung der Darmflora im ersten Lebensjahr festgelegt wird, und dass diese wesentlich durch den Geburtsmodus und das Stillverhalten beeinflusst wird. Obwohl die Darmflora nach dem ersten Lebensjahr in ihrer Zusammensetzung relativ stabil zu sein scheint, gibt es Faktoren, die vorübergehend zu Veränderungen führen können: Veränderungen des Ernährungsverhaltens, Einnahme von Prä- bzw. Probiotika, Einnahme von Medikamenten wie z.B. Antibiotika, enterovirale Infektionen und chirurgische Eingriffe (DiBaise et al. 2008). Untersuchungen zum Einfluss der Darmflora auf die Entstehung von Übergewicht und Insulinresistenz sollten folglich diese Faktoren kontrollieren.

Des Weiteren gibt es Hinweise (Collado et al. 2008), dass sich übergewichtige, schwangere Frauen im Vergleich zu normalgewichtigen Schwangeren in ihrer Zusammensetzung der Darmflora unterscheiden, und dass die kindliche Darmflora durch den mütterlichen BMI und die Gewichtszunahme der Mutter während der Schwangerschaft beeinflusst wird (Collado et al. 2010). Dieser Aspekt ist vor allem vor dem Hintergrund des erhöhten Adipositasrisikos bei Kindern von adipösen Müttern mit GDM von Interesse.

Eine Reihe von **Umweltschadstoffen** wurde mit Adipositas und metabolischem Syndrom in Zusammenhang gebracht. Sehr wenige Daten liegen jedoch zu Umweltschadstoffen und dem Adipositasrisiko im Kindesalter vor sowie zur Bedeutung der Schadstoffexposition im Kindesalter. Im Jahre 2008 wurde von Lang et al. ein

signifikanter Zusammenhang zwischen Urinkonzentrationen von **Bisphenol A** und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen, Typ 2 Diabetes und Leberenzym erhöhungen beschrieben (Lang et al. 2008). Die Befunde wurden an einer Querschnittsstudie von Erwachsenen erhoben, über kausale Zusammenhänge können keine Aussagen gemacht werden. Eine Reihe von Publikationen gibt es über **POPs** (*persistent organic pollutants*) und **Dioxine** und Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes. In einer Fall-Kontroll-Studie in Schweden wurden Biomarker (p,p'-DDE) im Serum von erwachsenen Frauen gemessen und ein erhöhtes Typ 2 Diabetesrisiko bei Frauen mit der höchsten Exposition festgestellt (Rignell-Hydbom et al. 2009). In einer weiteren Studie wurden POPs im Serum von erwachsenen Männern gemessen und ein Zusammenhang zwischen Exposition, BMI und Insulinresistenz (HOMA-IR) festgestellt (Dirinck et al. 2011). Die größte Querschnittsuntersuchung kommt aus den USA und berichtet über einen Zusammenhang zwischen POPs und Insulinresistenz an 749 erwachsenen Personen (Lee et al. 2007). Auch im Tiermodell kann bestätigt werden, dass POPs das Risiko für Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes erhöhen (Ruzzin et al. 2010). Experimentelle Daten sprechen für eine Schädigung der mitochondrialen Funktion durch POPs (Lim et al. 2010); die mitochondriale Dysfunktion wiederum führt zu einem erhöhten Diabetesrisiko. Neben POPs wird **Arsen** mit einem erhöhten Typ 2 Diabetesrisiko assoziiert (Navas-Acien et al. 2008). Einschränkend ist zu sagen, dass alle Studien an relativ kleinen Fallzahlen durchgeführt wurden und keinerlei Aussage über einen Zusammenhang dieser Schadstoffe und Adipositas im Kindesalter erlauben. Eine Studie wie die geplante Geburtskohorte des Bundes könnte hier Verbesserung bringen.

Der **Typ 1 Diabetes** ist die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter und nimmt weltweit stark zu und zwar besonders bei kleinen Kindern im Alter unter 5 Jahren. Der Typ 1 Diabetes ist im Kindesalter in Deutschland deutlich häufiger als der Typ 2 Diabetes; im Alter bis 6 Jahre ist zu erwarten, dass es sich bei allen manifesten Diabetesfällen um einen Typ 1 Diabetes handelt. Die Neuerkrankungsrate bei Kindern <10 Jahren liegt bei 15/100.000 pro Jahr. Die durchschnittliche Zunahme der Inzidenz liegt bei 4% pro Jahr (Patterson et al. 2009). Der Typ 1 Diabetes zählt zu den

endokrinen Autoimmunerkrankungen. Kinder mit Typ 1 Diabetes haben ein erhöhtes Risiko für Zöliakie und andere endokrine Autoimmunerkrankungen wie Hashimotothyreoiditis und Morbus Addison. Der Typ 1 Diabetes ist in der Regel mit dem Auftreten von **Inselautoantikörpern** assoziiert. Die Antikörper treten oft Jahre vor der klinischen Manifestation des Diabetes auf und werden zur Frühdiagnostik und Risikostratifizierung eingesetzt (Ziegler & Nepom 2010). Antikörper, die persistieren, d.h. in zwei aufeinander folgenden Blutproben detektiert werden, und die gegen mehr als ein Antigen gerichtet sind (sogenannte **persistierende multiple Inselautoantikörper**) sind mit einem hohen Diabetesrisiko assoziiert (Achenbach et al. 2005). Etwa 10% dieser Antikörper-positiven Kinder entwickelt pro Jahr einen Typ 1 Diabetes (Progressionsrate 10% pro Jahr) (Achenbach et al. 2009; Hummel et al. 2004). Inselautoantikörper entstehen mit einer hohen Inzidenz im Kleinkindesalter zwischen dem ersten und zweiten Lebensjahr (Inzidenzpeak) (Ziegler & Nepom 2010). Deshalb ist dieses Alter zur Diagnostik und Frühdiagnostik der Typ 1 Diabeteserkrankung durch Inselautoantikörper besonders gut geeignet. Kinder mit einem erstgradigen Verwandten mit Typ 1 Diabetes haben ein durchschnittlich 10fach höheres Risiko auch an Typ 1 Diabetes zu erkranken (Ziegler & Nepom 2010).

Polymorphismen innerhalb einer Reihe von Immunantwortgenen erhöhen das Risiko für Typ 1 Diabetes (Ziegler & Nepom 2010). Die stärkste Assoziation findet sich für **MHC-Klasse II Gene** wie HLA DR3/4-DQ8. Kinder mit HLA-Klasse II Risikogenen haben wiederum ein etwa 10fach erhöhtes Risiko, Typ 1 Diabetes zu entwickeln. In einer Geburtskohorte von 200.000 Kindern ist zu erwarten, dass etwa 1000 Kinder mit positiven persistierenden multiplen Inselautoantikörpern gefunden werden und 180 Kinder mit manifestem Typ 1 Diabetes bis zum 6. Lebensjahr.

Die Ursachen des Typ 1 Diabetes sind unbekannt. Angesichts der nun massiv ansteigenden Erkrankungszahlen werden Umweltfaktoren als Trigger der Autoimmunerkrankung vermutet. Diskutierte Umweltfaktoren sind unter anderem frühkindliche Ernährung, Enterovirus-infektionen, bakterielle Flora und Schadstoffe.

Die TEDDY-Studie ist eine internationale Geburtskohorte und untersucht Umweltfaktoren als potentielle Auslöser eines Typ 1 Diabetes im Kindesalter. Die TEDDY-Studie ist nicht populationsbezogen und verfolgt Kinder mit einem erhöhten

genetischen Diabetesrisiko. Dieses wird durch ein Screening der HLA-Klasse II Risikogene bei Geburt ermittelt (TEDDY Study Group 2007). TEDDY wird an den Studienzentren Denver (USA), Seattle (USA), Atlanta (USA), Malmö (Schweden), Tampa (Finnland), und München (Deutschland) durchgeführt. Über 400.000 Kinder wurden weltweit bei Geburt auf HLA-Risikogene untersucht. Über 8000 Kinder werden im Rahmen von TEDDY bis zum 15. Lebensjahr nachuntersucht. Die Nachuntersuchungen finden zunächst drei-monatlich (bis zum 4. Lebensjahr) und dann 6-monatlich (bis zum 15. Lebensjahr) statt. Neben Fragebögen werden 3-Tages-Ernährungsprotokolle durchgeführt und folgende Bioproben gesammelt: Serum, Plasma, Zellen, RNA, DNA, Stuhl, Nasenabstrich, Speichelprobe, Zehennägel, Trinkwasser.

Kostraba et al. (1992) und Parslow et al. (1997) berichteten, dass hohe Konzentrationen von **Nitrat** im Trinkwasser mit Diabetes assoziiert sind. Stene et al. (2002) zeigte, dass niedrige **pH-Werte** im Trinkwasser mit dem Diabetesrisiko korrelieren. Darüber hinaus wurden die intrauterine Exposition gegenüber **POPs** und Luftschadstoffe wie **Ozon und Sulfat** mit einem erhöhten Typ 1 Diabetesrisiko in Verbindung gebracht (Hathout et al. 2002; Hathout et al. 2006; Rignell-Hydbom et al. 2010).

Ferner zeigten aber Haglund et al. (1996), Zhao et al. (2001) und Stene et al. (2002), dass die Konzentration von **Zink** im Trinkwasser invers mit dem Diabetesrisiko assoziiert sind.

Die Ernährung im ersten Lebensjahr wurde in einer Reihe von Studien mit dem Diabetesrisiko im Kindesalter assoziiert. Die zu frühe Exposition gegenüber **Beikost** wie Gluten und Getreide scheint das Risiko für Inselautoimmunität und Diabetes im frühen Kindesalter zu erhöhen (Ziegler et al. 2003; Norris et al. 2003). Ebenso wurde die **Stildauer** (Holmberg et al. 2007) sowie der Anteil von **Kuhmilch** in der frühkindlichen Nahrung mit dem Diabetesrisiko in Verbindung gebracht. Stillen bzw. die Gabe von einer stark hydrolysierten Säuglingsnahrung auf Kaseinbasis scheint dagegen vor Diabetes zu schützen (Knip et al. 2010). Weiterhin konnte in der Swedish Childhood Diabetes Study eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem häufigen Verzehr von Lebensmittel reich an **Nitrosaminen**, Nitrat und Nitrit und dem Typ 1 Diabetes festgestellt werden (Dahlquist et al. 1990).

Im Gegensatz dazu werden der aktiven Form des **Vitamin D** dem 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol, Vitamin D3) sowie den **Omega-3-Fettsäuren** (Lebertran) und dem **Vitamin E** protektive Eigenschaften im Hinblick auf die Entstehung eines Typ 1 Diabetes zugesprochen (EURODIAB 1999; Stene & Joner 2003; Knekt et al. 1999).

Enteroviren wie Coxsackieinfektionen werden immer wieder mit Typ 1 Diabetes in Verbindung gebracht. Gesicherte Evidenz gibt es bis heute nicht. Einige finnischen Arbeiten zeigen, dass Enterovirusinfektionen der Entwicklung von Inselautoantikörpern vorausgehen (Hyöty & Taylor 2002; Roivainen et al. 2000; Wagenknecht et al. 1991; Graves et al. 1997). Erst kürzlich wurde im Rahmen der prospektiven Diabetes Autoimmune Study in the Young (DAISY) Studie in Colorado von einem erhöhten Risiko für die Progression von Inselautoimmunität zum Typ 1 Diabetes nach Enterovirusinfektionen berichtet (Stene et al. 2010). Ferner wird vermutet, dass Rötelviren, Retroviren, Rotaviren, Herpesviren oder Cytomegaloviren ebenfalls diabetogen sein könnten (Ivarsson et al. 2005; Hyöty & Taylor 2002; Honeyman 2005).

3.5.2 Zu berücksichtigende Expositionen

Schadstoffe:

- Bisphenol A
- POPs (persistent organic pollutants)
- Arsen
- Luftschadstoffe Ozon, Sulfat, Feinstaub
- Nitrat im Trinkwasser
- Zink im Trinkwasser

Ernährung:

- Bei der **Mutter** sollte die Ernährung während der Schwangerschaft anhand eines Food Frequency Fragenbogens erhoben werden, der sich vor allem auf die Ernährung im achten Schwangerschaftsmonat bezieht. Der achte Schwangerschaftsmonat scheint für den Themenbereich Adipositas und Diabetes

am repräsentativsten zu sein, da sich die Mutter im neunten Monat bereits im Schwangerschaftsschutz befindet und es dabei zu Veränderungen im Ernährungsverhalten kommen kann. Es soll insbesondere nach dem Verzehr von Getreide-, Milch- und Fischprodukten gefragt werden sowie die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln während der Schwangerschaft. Auch die Supplementierung während der Schwangerschaft (Folsäure, Omega-3-Fettsäuren) sowie das Rauchen während der Schwangerschaft sind wichtige Faktoren, die erfragt werden sollten.

- Beim **Kind** könnten mit Hilfe des 3-Tages-Ernährungsprotokolls im Alter von 1, 3 und 6 Jahren alle verzehrten Lebensmittel, Getränke, Vitamin-/Mineralstoffpräparate und Medikamente an diesen Tagen notiert werden. Weiterhin wären Ort und Zeitpunkt der Mahlzeit zu protokollieren. Alle verzehrten Lebensmittel und Getränke sollen gewogen bzw. abgemessen werden. Die Zutaten beim Kochen und Backen sollen ebenfalls gewogen und notiert und die Zubereitungsart (braten, kochen) angegeben werden. Die Reste sollen auch beschrieben werden, z.B. Rest nur aus Kartoffeln, nicht verzehrte Fettränder. Ferner werden die Familien angehalten, die Produktnamen und den Hersteller und Produktangaben (Brotsorte, Fettgehalt Milchprodukte, Typenzahl Mehl, Obstsorte usw.) zu protokollieren und auch die Verpackungen und Banderolen aufzuheben und mit dem Ernährungsprotokoll zu schicken. Bei Mahlzeiten außer Haus sollen die verzehrten Mengen möglichst in Haushaltsmaßen (Tasse, Esslöffel) und haushaltsüblichen Einheiten (Scheibe, Stückzahl) angegeben werden. Zusätzlich sollten Stilldauer (Vollstillen, insgesamt), das Einführungsalter der Beikost sowie mögliche Vitamin D Prophylaxe im erstes Lebensjahr erfasst werden.

Prä-/perinatal:

- Mütterlicher BMI zu Beginn der Schwangerschaft
- Gewichtszunahme während der Schwangerschaft
- OGTT Ergebnisse (GDM-Screening) während der Schwangerschaft
- Mütterlicher HbA1c (bei GDM) im letzten Trimenon

- Therapie des GDM (Insulin, Diät)
- Gestationsalter bei Entbindung
- Geburtsgewicht, Länge, Kopfumfang, APGAR

Bewegung des Kindes:

Fragebogen und Akzelerometer Actigraph (oder Actibelt bzw. Pedometer) sollten im Alter von 6 Jahren (ggf. auch von 5 Jahren) in einer Teilstichprobe eingesetzt werden.

Laborwerte:

- Inselautoantikörper: IAA, GADA, IA-2A, ZnT8A
- hs-CRP und IL-6
- Leptin, Adiponektin
- TPO und Transglutaminase Antikörper
- Gene: *HHEX-DIE*, *CDKALI*, *FTO SNPs*, *HLA DR/DQ*

Stuhl:

- Enteroviren
- Bakterielle Flora

Biologische Proben und Umweltproben:

- DNA für Adipositas- und Typ 2 Diabetes assoziierte Gene (metabolo-chip)
- Serum und Plasma für Entzündungsmarker, Biomarker
- RNA für Expressionsstudien
- Stuhl für Viren und bakterielle Flora
- Trinkwasserprobe für Schadstoffe

3.5.3 Confounder, Mediatoren und Effektmodifikatoren

Familienanamnese für Übergewicht, Adipositas, Typ 1 und Typ 2 Diabetes:

- Gewicht der Eltern

- Diabetes der Eltern
- Diabetes der Mutter während der Schwangerschaft
- Psychosoziale Einflussfaktoren

Sozioökonomischer Status:

Ein niedriger Sozialstatus ist mit einer erhöhten Prävalenz von Übergewicht und Adipositas assoziiert und mit einer geringeren Prävalenz von Typ 1 Diabetes. Eine positive Familienanamnese ist mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert. Psychosoziale Faktoren (Stress, Life Events, extreme Belastungen) wurden in einigen Untersuchungen mit einem erhöhten Diabetesrisiko im Kindesalter assoziiert.

4 Expositionserfassung

4.1 Chemische Expositionen

4.1.1 Allgemeines zur Erfassung chemischer Expositionen

Der Kinderumweltsurvey (KUS) in den Jahren 2003-2006 hat gezeigt, dass die korporale Schadstoffbelastung der 3- bis 14-Jährigen bezogen auf Umweltschadstoffen, wie z.B. polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), polychlorierte Biphenyle (PCB) oder Blei (Pb), generell abgenommen hat. Dennoch ist die Expositionsprävalenz gegenüber einer Vielzahl von Umweltschadstoffen bei Kindern insgesamt sehr hoch (Becker et al. 2007; Umweltbundesamt 2008, 2009c). Da Kinder gerade in den ersten Lebensjahren einen häufigeren Haut-Boden-Kontakt haben, verstärkt zu Hand-zu-Mund-Aktivität neigen sowie besondere physiologische Vorraussetzungen (z.B. höhere Ventilations- und Resorptionsraten) aufweisen, sind vermehrt Expositionsmöglichkeiten gegeben (Moya et al. 2004) Der Vergleich mit der internationalen Literatur belegt die erhöhte Expositionsfrequenz bei Kindern gegenüber einer Vielzahl von Pestiziden und sonstigen Umweltschadstoffen (Fromme et al. 2009; Ye et al. 2008; Payne-Sturges et al. 2009; Barr et al. 2010).

Es ist klar, dass sich der Anteil der exponierten Schwangeren bzw. Kinder je nach gemessenem Schadstoff, Lebensalter und Region voneinander unterscheiden wird. Die Ergebnisse des KUS zeigen, dass einige Organochlorverbindungen im Blut von bis zu 100% der untersuchten 7- bis 14-Jährigen Kinder festgestellt werden konnten. Andererseits gibt es auch Stoffe, die sehr geringe Expositionsprävalenzen bei Kindern aufweisen (Becker et al. 2007; Umweltbundesamt 2008, 2009c). Für eine Abschätzung der benötigten Kohortengröße zur Detektierung von moderaten Effektgrößen auch geringerer Schadstoffkonzentrationen ist also von verschiedenen Anteilen exponierter Schwangerer bzw. Kinder je nach Substanz von Interesse auszugehen.

Die Erfassung von chemischen Expositionen hat das Ziel, möglichst effektiv das Ausmaß, die Zeitpunkte und die Dauer der individuellen Belastung durch

Umweltschadstoffe abschätzen zu können. Hierzu sind neben der Messung korporaler Schadstoffkonzentrationen durch die Methoden des Humanbiomonitorings (HBM) auch expositionsrelevante Befragungen, die Untersuchung der unmittelbaren Umwelt (z.B. Innenraumluft im Kinderzimmer) und der Einbezug sekundärer Daten auf regionaler Ebene (z.B. Feinstaubbelastung) notwendig.

Vorteil der Geburtskohorte des Bundes soll sein, durch die Breite und Menge der letztlich asservierten Biomaterialien zügig auf aktuelle umweltpolitische Fragestellungen reagieren zu können. Es ist wahrscheinlich, dass hierbei neue Analyseverfahren kostengünstigere bzw. machbarere Szenarien ermöglichen, was wiederum Auswirkungen auf die Priorisierung zum Zeitpunkt anstehender Untersuchungen haben wird. Es gilt zu bedenken, dass auch für bereits intensiver erforschte Stoffe, wie z.B. Blei, ggf. Analysen durchgeführt werden müssen, da Stoffe mit nachgewiesenen Gesundheitsrisiken als mögliche Confounder in Betracht zu ziehen sind.

In Anhang E sind für jeden der vorgeschlagenen Erhebungszeitpunkte die empfohlene Erfassung chemischer Expositionen bei Mutter, Vater und Kind aufgelistet. Aus Anhang F wird zudem ersichtlich, welche chemischen Expositionen jeweils für die unterschiedlichen Themenbereiche erfasst werden sollten.

4.1.2 Humanbiomonitoring und biologische Probennahme

Die Methoden des HBM sollen eingesetzt werden, da so eine angemessene Identifizierung und Quantifizierung der individuellen Exposition gewährleistet werden kann (Angerer et al. 2007). Um aber auch Expositionspfade detektieren zu können, sollen Belastungen in der unmittelbaren Umwelt der Schwangeren und später des Kindes ermittelt werden. Aus Kostengründen bietet es sich an, diese Untersuchungen nur in einem Subsample durchzuführen, dessen Größe sich letztlich am Umfang der Gesamtkohorte orientiert und an der Machbarkeit der Messungen in der dafür ausgewählten Region.

Da HBM besonders bei der Erfassung nicht-persistenter Chemikalien nur eine Momentaufnahme der aktuellen Exposition darstellt, werden hier zusätzliche

Informationen benötigt (Needham et al. 2008). So kann hier die Untersuchung von Schadstoffen in der unmittelbaren Umwelt sinnvoll sein, aber auch die Abfrage von Hinweisen auf eine chemische Schadstoffexposition (z.B. Nutzung von Haushaltschemikalien oder Zeitangaben zu durchgeführten Renovierungen in der Wohnung). Für die jeweilige Kombination von Messungen und Befragungen zu einem bestimmten Zeitpunkt ist neben der spezifischen Fragestellung auch das Entwicklungsstadium des (ungeborenen) Kindes und die damit verbundenen Änderung in Physiologie und Verhalten maßgeblich.

Die **persistenten organischen Chemikalien**, die für die Fragestellungen der Geburtskohorte des Bundes letztlich untersucht werden sollen, sind aus der aktuellen Fachdiskussion des Themas zum Zeitpunkt des tatsächlichen Vorliegens geeigneter Biomaterialien abzuleiten. Beispielhaft seien folgende Verbindungen genannt:

- Polychlorierte Biphenyle
- Polybromierte Diphenylether
- Polychlorierte Dibenzo-p-dioxine und Dibenzofurane
- sonst. Organochloride Pestizide (z.B. Methoxychlor, Chlorpyrifos, etc.)
- Perfluorooctansulfonsäure und Perfluorooctansäure
- Synthetische und polyzyklische Moschusverbindungen
- Organozinnverbindungen
- Alkylphenole

Persistente organische Stoffe können leicht absorbiert werden, sich im Körper über den Blutkreislauf verteilen und dann längere Zeit in verschiedenen Organen, Fettgewebe und in der Muttermilch verbleiben. Eine einmalige Analyse der Konzentrationen persistenter Chemikalien in Blut oder anderen Medien kann hier also Auskunft zur Exposition über einen längeren Zeitraum geben. Ebenso kann die Untersuchung von mütterlichem Blut während der Schwangerschaft oder von Nabelschnurblut als solider „Schätzer“ für die fetale Exposition genutzt werden (Needham et al. 2008). Für die Exposition während der Stillzeit können Belastungen in der Muttermilch herangezogen werden, zumal die Blutabnahme bei Säuglingen ethische Bedenken mit sich bringt und dadurch nur begrenzt durchzuführen ist.

Nicht-persistente Chemikalien werden im menschlichen Körper generell sehr viel schneller metabolisiert und ausgeschieden. Dennoch hat sich eine Reihe von Biomarkern etabliert, die für eine Expositionsabschätzung gut geeignet sind. Als Beispiele seien folgende Verbindungen genannt:

- Pyrethroide
- Phytoestrogene
- Organophosphat-Pestizide
- Chlorphenole
- Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
- Phthalate
- Bisphenol A

Insgesamt sind speichernde Medien hier weniger gut für eine Analyse geeignet, da in den Körper aufgenommene nicht-persistente Chemikalien dort meist nur in geringen Konzentrationen zu finden sind. Die Zielmedien sind hier also Exkrete und ggf. Blut (Barr et al. 2005). Die Halbwertszeit nicht-persistenter Chemikalien im Körper ist allerdings sehr kurz und in Blut gemessene Metabolite weisen eine ungefähr dreimal niedrigere Konzentration auf als es für eine Urinanalyse der Fall wäre (Barr et al. 1999). Dies hat natürlich Auswirkungen auf die Sensitivität der benötigten Analyseverfahren. Es gilt auch zu bedenken, dass die einmalige Messung zu einem Zeitpunkt nur Auskunft über die korporale Belastung der letzten Tage gibt. Ob nun eine permanente oder eine einmalige Exposition vorliegt, kann so also nicht unterschieden werden. Da eine häufige Probennahme in kurzen Zeitabständen aus Kostengründen und aus Gründen der übermäßigen Belastung der Teilnehmenden nicht in Frage kommt, muss hier die Expositionserfassung durch Fragebogenangaben und die Untersuchung von Schadstoffen in der unmittelbaren Umwelt ergänzt werden. Dennoch sollten bei jedem Untersuchungskontakt während der pränatalen Phase und der frühen Kindheit der Teilnehmenden Urinproben gesammelt und asserviert werden. Die zusätzliche Untersuchung von Mekonium und Nabelschnurblut auf nicht-persistente Chemikalien stellt eine weitere Option für die Bestimmung der fetalen Exposition dar (Barr et al. 2005).

Anorganische Chemikalien, wie z.B. die Metalle Blei und Quecksilber, akkumulieren im Körper als Element oder in organometallische Verbindungen, da sie nur langsam metabolisiert und ausgeschieden werden. Für bioakkumulative Metalle existieren bereits valide Biomarker, die für die Geburtskohorte genutzt werden können (Needham et al. 2005). Aufgrund ihrer Persistenz bietet es sich an, bioakkumulative anorganische Chemikalien im Blut der Mutter während Schwangerschaft, im Nabelschnurblut und im Blut des Kindes zu analysieren. Zusätzlich soll auch die Möglichkeit der Analyse von Haaren (z.B. für die Erfassung der Belastung durch Methylquecksilber), Milchzähnen und Fingernägeln in Betracht gezogen werden, da diese mit vergleichsweise geringem Aufwand zu gewinnen sind (Barr et al. 2005).

Neben den bereits vielfach untersuchten Stoffen Blei und Quecksilber besteht in den letzten Jahren ein steigendes Interesse an weiteren Metallen, wie z.B. Cadmium, Arsen oder Mangan und deren möglichem Einfluss auf die kognitive Entwicklung sowie geburtsbezogenen Outcomes (Wigle et al. 2008).

Nicht-bioakkumulative Metalle, wie z.B. Arsen, verbleiben ähnlich wie die nicht-persistenten organischen Verbindungen nur kurze Zeit im Körper. Eine Analyse findet daher typischerweise im Urin statt (Hornig et al. 1999). Für die Erfassung einer Langzeitexposition kann auch hier die Analyse von Haaren und Fingernägeln angedacht werden (Rockett et al. 2004; Wilhelm & Idel 1996).

Insgesamt kommen nach den Ergebnissen der Fachgespräche (Protokoll s. Anhang B und C) sowie Sichtung der Literatur zum Thema in einer Geburtskohorte unter Beachtung der relevanten Entwicklungsabschnitte folgende biologische Proben bevorzugt für die Untersuchung chemischer Belastung durch persistente sowie nicht-persistente Umweltschadstoffe in Frage (Angerer et al. 2007; Barr et al. 2005; Needham et al. 2008):

- Blut der Mutter während (und/oder unmittelbar nach) der Schwangerschaft
- Urin der Mutter während (und/oder unmittelbar nach) der Schwangerschaft
- Nabelschnurblut bei der Geburt
- Muttermilch während der Stillzeit

- Blut des Kindes zu verschiedenen Zeitpunkten
- Urin des Kindes zu verschiedenen Zeitpunkten
- Ggf. Perinatalmedien
- Ggf. Fingernägel und Haare

Die Eignung diverser Perinatalmedien (z.B. Mekonium, Plazenta und Nabelschnur) für die chemische Analyse und die anschließende Asservierung sollte in einem eigenen Pilotprojekt im Auftrag des UBA geprüft werden. Die dabei gewonnen Erkenntnisse sind bei der Implementierung der Geburtskohorte zu beachten.

Darüber hinaus sind in nächster Zeit weitere Fortschritte für die Analyse von Haaren und Fingernägeln zur Bestimmung einer Langzeitexposition auch für nicht-persistente Chemikalien zu erwarten (Needham et al. 2008), so dass die Medien ebenfalls in der Geburtskohorte gesammelt werden sollten.

Die letztlich zu verwendenden Geräte/Methoden sowie genaue Angaben zu den damit verbunden Kosten können derzeit nicht benannt werden, da bis zum tatsächlichen Zeitpunkt der Analyse aktuelle Verfahrensweisen höchstwahrscheinlich veraltet sein werden. Auch wird der Preis pro Analyse stark von der Anzahl der in Auftrag gegebenen Analysen abhängen.

Ziel sollte es sein, die erste **biologische Probennahme** bei der werdenden **Mutter** möglichst zu Beginn der Schwangerschaft durchzuführen. So soll die Expositionslast der frühen embryonalen Phase, der eine erhöhte Suszeptibilität gegenüber diversen Umweltschadstoffen zugesprochen wird, erfasst werden (Needham et al. 2008). Eine frühe Probennahme (1. Trimester) von Blut und Urin wäre somit wünschenswert. Da aber vermutet wird, dass nur ein Teil der schwangeren Frauen zu diesem Zeitpunkt in die Studie eingeschlossen werden kann, sollen zusätzlich zu einem späteren Zeitpunkt Proben genommen werden (3. Trimester). So sollten für diesen Zeitpunkt bedeutend mehr untereinander vergleichbare Proben gewonnen werden können und mögliche Unterschiede in den korporalen Schadstoffkonzentrationen der frühen und der späteren pränatalen Phase können erfasst werden. Für eine weitere Urinprobe zur Bestimmung nicht-persistenter Belastungen sollten zusätzlich auch eine Probennahme zu Hause und

eine anschließende Ablieferung im 2. Trimester in Frage kommen. Die hierfür nötigen Materialien können der Schwangeren zur Untersuchung im 1. Trimester mitgegeben oder vorab zugeschickt werden. Dieses Verfahren wird z.B. in der NCS zur Bestimmung nicht-persistenter Chemikalien mit Hilfe spezieller Urinproben-Kits eingesetzt.

Zusammen mit einer weiteren Probennahme (Blut, Urin) zum Zeitpunkt der Geburt ergeben sich von der pränatalen Phase bis hin zur Geburt vier Erhebungszeitpunkte (10.-12. SW, 22.-24. SW, 34.-36. SW und Geburt), an denen bei jeder bis dato eingeschlossenen Schwangeren bzw. Mutter Proben entnommen werden sollen (für eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte s. Anhang E).

Fingernägel und Haare der Mutter sollten ebenfalls bei allen Kontakten während der Schwangerschaft und zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes gesammelt werden. Diese bieten den Vorteil einer nicht-invasiven Entnahme sowie einer besseren retrospektiven Belastungsabschätzung besonders bei nicht-persistenten Stoffen und können für spätere Analysen gelagert werden, wenn geeignete Verfahren entwickelt wurden (Barr et al. 2005; Özkaynak et al. 2005).

Die Beprobung von Frauenmilch zu Beginn der Stillzeit sollte – je nach Machbarkeit – in einem Subsample stillender Mütter durchgeführt werden. Da hier die standardisierte Gewinnung einer Probe aufwendiger ist, als z.B. bei einer Urinprobe, kann nicht unbedingt mit einer hohen Rücklaufquote gerechnet werden. Ggf. wird es günstiger sein, diese Beprobung bereits im Krankenhaus wenige Tage nach der Geburt durch geschultes Personal vornehmen zu lassen. Wenn machbar, soll auch im weiteren Verlauf der Studie (1. Lebensmonat, 6. Lebensmonat) Frauenmilch gesammelt werden, wenn die Mutter zu diesen Zeitpunkten noch stillt. Dafür könnten die Mütter entweder zu einem zusätzlichen Termin ins Erhebungszentrum geladen werden oder vorab mit den entsprechenden Materialien bestückt werden, um die Probe anschließend ins Erhebungszentrum zu bringen.

Direkt zum Zeitpunkt der Geburt soll die erste biologische Probennahme beim **Kind** durchgeführt werden. In vielen vergleichbaren Studien wurde vor allem Nabelschnurblut für die Bestimmung der Belastung durch persistente Chemikalien

während der Schwangerschaft genutzt. Inwiefern auch andere Perinatalmedien valide Aussagen liefern können, ist nicht ausreichend erforscht. Auch hier soll das Pilotprojekt des geplanten Perinatalarchivs Auskunft geben. Urinproben für die Untersuchung auf nicht-persistente Chemikalien sollten möglichst häufig genommen werden und auch Haare sowie Fingernägel können aufgrund der einfachen Verfügbarkeit mehrfach gesammelt werden, wie es z.B. in ALSPAC praktiziert wurde. Für eine häufige Urinprobennahme sollten ebenfalls entsprechende Materialien an die Mutter verschickt und anschließend zum Erhebungszentrum gebracht werden.

Da die Blutabnahme bei Kindern ethische Bedenken aufwerfen kann, soll sich hierfür an den Standards des KIGGS orientiert werden (Bergmann et al. 2004). Eine Blutentnahme von ca. 1% des Blutvolumens der Kinder sollte demnach möglich sein. Für die Untersuchungszeitpunkte, bei denen eine biologische Probenentnahme geplant ist, ergeben sich somit die folgenden ungefähren Mengen: zum Zeitpunkt des 12. Lebensmonat ca. 7,0 ml, zum Zeitpunkt des 3. und 6. Lebensjahres ca. 9,0 ml. Dabei gibt es unterschiedliche Möglichkeiten, kindliches Blut zu gewinnen. Die Eltern und die zuständige Ethikkommission werden vermutlich eher einem Stich in die Ferse oder in die Fingerbeere zustimmen, allerdings ist diese Methode schmerzhafter für die Neugeborenen als eine venöse Abnahme (Ogawa et al. 2005). Bei beiden Methoden gewinnt man weniger Blut als bei einer venösen Abnahme, das für viele Messungen nicht ausreicht. Bei der KiGGS Studie wurde bei Kindern ab 11 Monaten venöses Blut entnommen, bei jüngeren Kindern wurde auf die Blutgewinnung verzichtet. Es wird im Operationshandbuch darauf hingewiesen, dass unbedingt die schriftliche Einwilligung der Eltern einzuholen ist und bei Kindern ab 14 Jahren eine zusätzliche Einwilligung durch die Kinder selber erforderlich ist (Robert Koch-Institut 2003). Ähnlich wurde bei der IDEFICS-Studie vorgegangen. Hier wurde vorzugsweise venöses Blut entnommen. Wenn die Eltern der Abnahme von venösem Blut nicht zustimmten, wurde alternativ eine kapilläre Blutabnahme angeboten (Peplies et al. 2010). Die jüngsten Kinder in der Studie waren dabei zwei Jahre alt. In Deutschland wurde von 68,4% der teilnehmenden Kinder venöses Blut gewonnen, 6,8% gaben kapilläres Blut (Ahrens et al. 2011). Die Erfahrungen aus der IDEFICS-Studie zeigen, dass die Kommunikation mit den Eltern entscheidend ist. Die kapilläre Blutabnahme erscheint als weniger invasiv, ist aber mit

höherer Schmerzhaftigkeit verbunden. Dieses Problem deutlich darzustellen, hat die Teilnahmebereitschaft zur venösen Blutabnahme gesteigert.

Golding & Jones (2009) betonen allerdings, dass auch *blood spots* (hierzu wird das durch Punktion gewonnene Blut meist direkt auf eine sog. Trockenblutkarte gegeben) erfolgreich in bisherigen Geburtskohorten für eine große Anzahl verschiedener Analysen klinischer Parameter zu frühen Entwicklungsphasen der teilnehmenden Kinder eingesetzt werden konnten (Golding & Jones 2009).

Eine Blutentnahme beim **Vater** wird für den erstmöglichen Kontakt empfohlen, um die Response für eine solche Probennahme zu erhöhen und einen Beprobungszeitpunkt möglichst früh in der Schwangerschaft zu gewährleisten. So kann ggf. HBM durchgeführt werden, um Aussagen zur Belastungen durch z.B. persistente Chemikalien zu erhalten, die möglicherweise auch das ungeborene Kind belasten. Vornehmlich ist das Blut des Vaters allerdings für genetische Analysen gedacht, so dass zu diesem Zweck aus Kostengründen oder Gründen der Machbarkeit auch Speichelproben zu diesem oder einem späteren Zeitpunkt ausreichen würden, wie es z.B. in der *Born In Bradford* Geburtskohorte praktiziert wurde (Raynor 2008).

Für eine **Abschätzung der benötigten Mengen biologischer Proben** können zu diesem Zeitpunkt nur ungefähre Angaben gemacht werden. Da sowohl die letztlich zu wählenden Analyten, als auch die genauen Analyseverfahren zum jetzigen Stand der Planung nicht bis ins Detail festgelegt werden können, scheint auch hier eine Orientierung an vergleichbaren Studien sinnvoll. In Anhang G sind die ungefähren Probenmengen für alle Erhebungszeitpunkte zusammengefasst. Für die Probennahme bei den Eltern wird sich dabei an den avisierten Mengen der NCS orientiert (National Children's Study Research Plan September 17, 2007 – Version 1.3 – *unveröffentlicht*). In der NCS sind viele der für die Geburtskohorte des Bundes geplanten Analysen vorgesehen, aber auch weitere, so dass die dort benötigten Probenmengen für das eigene Vorhaben ausreichen sollten. Für die Blutabnahme beim Kind werden die im Rahmen des KIGGS erhobenen Mengen von ca. 1% des Blutvolumens als Limit angenommen (Bergmann et al. 2004).

4.1.3 Luftschadstoffe und Hausstaub

In Deutschland nahm die Feinstaubbelastung von z.B. PM₁₀-Teilchen zwar im Zeitraum 2000-2008 ab, dennoch wird auch in ländlichen Regionen der Tagesmittelwert von 50 µg/m³ mehrfach im Jahr überschritten (Umweltbundesamt 2009a). Es gibt keinen Schwellenwert für Feinstaubkonzentrationen in der Umgebungsluft, ab welchem mit schädigenden Wirkungen zu rechnen ist. Bisher konnten für jegliche Feinstaubkonzentrationen verschiedener Partikelgrößen Gesundheitsbeeinträchtigungen festgestellt werden (Franchini & Mannucci 2009; Grigg 2009; Brook et al. 2010; Chameides 2010). Die schädliche Wirkung von Fein- bzw. Ultrafeinstäuben ist stark von ihrer Zusammensetzung abhängig, die eine Erfassung der Schwebstaubbestandteile in Wohnräumen und Schlafzimmern sinnvoll erscheinen lässt. Hinzu kommt, dass an der Oberfläche von Feinstaubpartikeln oftmals Schwermetalle oder Pestizide wie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe anhaften können.

Die Exposition gegenüber Fein- und Ultrafeinstäuben unterliegt einer starken räumlichen und tages- sowie jahreszeitlichen Variabilität, die eine Abschätzung des Anteils der Exponierten in der zu planenden Geburtskohorte erschwert. Insgesamt ist aber von einer hohen Expositionsprävalenz in der Bevölkerung auszugehen (Umweltbundesamt 2009a).

Für die Erfassung der Exposition gegenüber Luftschadstoffen, wie z.B. Ozon, Kohlenmonoxid oder Feinstäube, spielen die Methoden des HBM eine untergeordnete Rolle (Needham et al. 2005). Expositionsabschätzungen für epidemiologische Studien zu langfristigen Auswirkungen der Luftverschmutzung auf die Gesundheit stellen generell eine Herausforderung dar. So werden in epidemiologischen Studien vornehmlich regionale Daten genutzt oder individuelle Messung vor oder in den Wohnungen der Teilnehmenden durchgeführt. Hierbei bedeutet die individuelle Erhebung einen bedeutend höheren Aufwand und damit auch höhere Kosten. Eine individuelle Expositionserfassung von Luftschadstoffen empfiehlt sich daher in einer Teilstichprobe zunächst während der Schwangerschaft und der frühen Kindheit durchzuführen. Ergänzt werden sollen ebenfalls Angaben zu z.B. Aufenthaltszeiten im Freien bzw. in der Wohnung, Heizverhalten und Lüftungsverhalten sowie die Nutzung motorisierter Fahrzeuge.

Die Belastung durch **Feinstäube** für die gesamte Studienpopulation soll durch Sekundärdaten der jeweiligen Studienregionen abgedeckt werden. Hier ist zu prüfen, für welche Regionen Daten vorliegen und welche Modellierungsverfahren letztlich eingesetzt werden können. Die Methoden, die bisher in vergleichbaren Geburtskohorten eingesetzt wurden, waren *land-use regression modeling*, *dispersion modeling*, die Verwendung von Routinedaten zur Überwachung der Luftqualität, individuelle Messungen und die Verwendung von Indikatorvariablen und Fragebogendaten. In den meisten Kohorten wurden mehr als eine dieser Methoden verwendet. So können zusätzlich zu Sekundärdaten in einem Subsample in einer Region **individuelle Schwebstaubmessungen** sowie **Innenraumluftproben** über einen bestimmten Zeitraum zu Validierungszwecken durchgeführt werden. Dies soll bei Schwangeren zu einem frühen Rekrutierungszeitpunkt möglichst noch im 1. Trimester geschehen, um die Exposition in der frühen Schwangerschaft abbilden zu können. Eine zusätzliche Innenraumluftprobe ist in der frühen Kindheit (12. Lebensmonat) empfehlenswert, um auch hier individuelle Belastung in der postnatalen Entwicklungsphase des Kindes zu erfassen. Neben der Erfassung von Schwebstaubgrößen sollen auch verschiedene Analyse zu Inhaltsstoffe durchgeführt werden, wie z.B. zu VOCs und Pestiziden. Die Sammlung von **Hausstaub** aus Staubsaugern wie sie im KUS durchgeführt wurde, sollte ebenfalls zu denselben Erhebungszeitpunkten in einer Teilstichprobe durchgeführt werden, um entsprechende Belastungspfade zu detektieren. Hierbei sollte die Hausstaubsammlung auch zusätzlich aus im Raum deponierten Mikrofasertüchern (Noss et al. 2008) oder sogenannten Staubbechern erfolgen (Aurand et al. 1983). Wenn dieses Vorgehen sich als kostengünstig erweist und einfach in der Handhabung sowie Rücksendung ist, sollte es auch für die gesamte Kohorte eingesetzt werden. Eine Alternative zur Einsendung solcher Umweltproben bzw. die Sammlung bei Hausbesuchen könnte auch die Einreichung verschiedener Umweltproben im Studienzentrum durch die an der Studie Teilnehmenden selbst sein.

Die Erfassung von **Ultrafeinstaub** in der Außenluft wird derzeit kaum routinemäßig betrieben. Für mögliche Gesundheitsbeeinträchtigungen werden allerdings zunehmend Ultrafeinstaubbelastungen in Innenräumen ins Visier genommen (Weichenthal et al. 2007). Da eine individuelle Messung hier nicht kostengünstig durchzuführen ist, kann

die Verwendung von Ultrafeinstaub emittierenden Geräten abgefragt werden, die in Innenräume als maßgebliche Ultrafeinstaubquelle gelten (Wensing et al. 2008). Zusätzlich kann zu Validierungszwecken eine individuelle Messung ebenfalls in einem Subsample durchgeführt werden. Alle zu verwendenden Geräte für die individuelle Expositionserfassung in einem Subsample sollten erst gewählt werden, wenn der Zeitpunkt der Messungen vorliegt, da besonders im Bereich der Ultrafeinstaubmessung in nächster Zeit eine fortschreitende Entwicklung zu erwarten ist.

Die Konzentrationen **flüchtiger organischer Verbindungen** (VOC) in der Innenraumluft variieren über sehr kurze Zeitspannen. Sie sind abhängig von der Benutzung VOC-emittierender Produkte, dem Rauchverhalten und den Belüftungsbedingungen. Beispielhaft seien hier wichtige VOCs aufgeführt:

- Aromatische Kohlenwasserstoffe
- Aliphatische Kohlenwasserstoffe
- Cycloalkane
- Terpene
- Alkohole
- Glykole/Glykolether
- Aldehyde
- Ketone
- Chlorkohlenwasserstoffe
- Ester

Es ist zwar generell möglich, VOCs auch in Blut oder Urin zu detektieren, allerdings gibt eine solche Analyse nur Auskunft über die Exposition der letzten Stunden. Für die Messung in der Geburtskohorte kommen also vor allem Innenraumluftmessungen zu bestimmten Zeitpunkten für eine bestimmte Dauer in Frage. Auch hier erscheint aus logistischen und Kostengründen die Erhebung in einem Subsample sinnvoll. Zusätzlich soll die Anzahl VOC-emittierender Materialien in der Umgebung der Schwangeren bzw. der Kinder sowie die Benutzung VOC-emittierender Produkte abgefragt werden.

4.1.4 Wasserschadstoffe

Die Erfassung von Chemikalien im **Trinkwasser** ist vor allem für Schadstoffe interessant, die nicht schon über andere Methoden (z.B. Pestizide in der Luft oder in Biomaterialien) erfasst wurden, wie z.B. *disinfection byproducts*, UV Filter oder Nanopartikel. Da die Wasserqualität in Deutschland von vergleichsweise hoher Qualität ist, sind bisher nicht viele epidemiologische Studien mit Trinkwasserschadstoffen als Risikofaktor durchgeführt worden. Allerdings konnten auch bei langfristiger Exposition gegenüber geringen Schadstoffkonzentrationen Auswirkungen auf die Gesundheit beobachtet werden (Kapaj et al. 2006). In epidemiologische Studien gab es bisher verschiedene Ansätze die Einwirkung von Wasserschadstoffen zu erfassen. Im ökologischen Ansatz werden regional ermittelte Schadstoffkonzentrationen im Trinkwasser als Expositionsmarker für Gruppen von Studienteilnehmenden verwendet. Die Konzentrationen im Wasser werden hierbei oft über routinemäßig erfasste Daten gewonnen. Hierbei können aber die kritischen „letzten Meter“, also die Veränderungen der Wasserschadstoffkonzentrationen durch Installationsmaterialien im Wohnhaus, nicht berücksichtigt werden. Demgegenüber bietet ein individueller Ansatz viel bessere Möglichkeiten zur genaueren Expositionsschätzungen für Einzelpersonen in der Studie. Dies kann über individuelle Trinkwasserproben im Haushalt geschehen, die mit einer expositionsrelevanten Befragung über Wassernutzungsgewohnheiten verknüpft werden sollte.

Als Fragebogen für die Erfassung der Exposition gegenüber *disinfection byproducts* kann z.B. der des HIWATE (*Health impacts of long-term exposure to disinfection by-products in drinking water in Europe*) Projekts empfohlen werden (Nieuwenhuijsen et al. 2009). Auch hier ist eine individuelle Wasserbeprobung im Haushalt aus Kostengründen allerdings nur in einem Subsample zu empfehlen. Geeignete Erhebungszeitpunkte sind analog zu den übrigen Probennahmen bei Haushaltsbesuchen zu wählen.

Zudem soll der Zustand des Badebeckenwassers (z.B. beim Babyschwimmen oder Schwimmen während der Schwangerschaft) als möglicher Risikofaktor unter mikrobiologischen und toxikologischen Gesichtspunkten berücksichtigt werden. Hierbei wäre es zwar wünschenswert, eine genaue Expositionsermittlung hinsichtlich des

bakteriellen bzw. schadstoffbezogenen Zustands des Badebeckenwassers sicherzustellen. Dies erscheint aus Gründen der Machbarkeit allerdings höchstens für eine kleinere Teilstichprobe der Geburtskohorte praktikabel. Aus diesem Grunde sollte für die gesamte Geburtskohorte über die Erfassung von Angaben zu Schwimmbadbesuchen während der Schwangerschaft und im der frühen Kindheit per Fragebogen nachgedacht werden, auch wenn diese keine genauen Informationen über die tatsächliche Exposition bezüglich des bakteriellen Zustands des Badebeckenwassers liefern können.

4.1.5 Weitere expositionsrelevante Informationen

Auch wenn es unwahrscheinlich ist, dass Fragebögen allein hinreichende Daten zur Pestizidbelastung bieten (Le Sexton & Adgate 2003), stellt die Erfassung der Exposition durch Befragungen eine wichtige Alternative bzw. Ergänzung zu den oben beschriebenen Methoden des HBM dar. In vielen Fällen ist eine expositionsbezogene Befragung auch die einzige Möglichkeit, Informationen über Belastungspfade zu erheben. Die Zusammenstellung der folgenden Fragenbereiche orientiert sich an den Erfahrungen anderer Geburtskohorten, den Ergebnissen der beiden Fachgespräche sowie den Empfehlungen durch das ENRIECO (*Environmental Health Risks in European Birth Cohorts*) Projekt (Vrijheid et al. 2012).

Einsatz von Chemikalien am Arbeitsplatz von Mutter/Vater bzw. Art der beruflichen Tätigkeit: Eine direkte Erhebung chemischer Exposition am Arbeitsplatz kann aus Kostengründen und sonstigen Gründen der Durchführbarkeit nicht empfohlen werden. Über *Job-Exposure Matrices* (JEM) kann aber eine mehr oder weniger präzise Zuordnung möglicher Expositionen am Arbeitsplatz vorgenommen werden. Die Entwicklung von JEM speziell für europäische Geburtskohorten ist derzeit im Rahmen von ENRIECO angedacht (*Enrieco Report WP2 Occupational Exposures Case Study – bisher unveröffentlicht*). Auch eine spezielle JEM für endokrine Disruptoren am Arbeitsplatz wird derzeit entwickelt (Brouwers et al. 2009). Für eine adäquate Erfassung von Daten über berufsbedingte Expositionen ist die Berufsbezeichnung allein

allerdings nicht ausreichend. Darüber hinaus sollte man genauere Beschreibungen der Aufgaben am Arbeitsplatz erfassen, die Branche und die Anzahl der Arbeitsstunden pro Woche. Hier kann auf verschiedene Fragebögen anderer Geburtskohorten zurückgegriffen werden (z.B. ALSPAC).

Es wird empfohlen, die Erhebung zur Exposition am Arbeitsplatz per Fragebogen mehrmals während der Schwangerschaft durchzuführen, zusätzlich wurde in anderen Geburtskohorten zum 12. bis 24. Lebensmonat des Kindes nochmals nach Belastungen am Arbeitsplatz der Eltern gefragt.

Ernährungsgewohnheiten des Kindes sowie der Mutter während der Schwangerschaft: Der Nahrungspfad wird als bedeutender Weg der Schadstoffexposition von Kindern beschrieben (Bradman & Whyatt 2005). Zahlreiche Studien haben z.B. Organophosphate oder auch chlororganischen Insektizide und Herbizide in Lebensmitteln entdeckt (Clayton et al. 2003; Fenske et al. 2002; MacIntosh et al. 2001; Pang et al. 2002). Allerdings können sich die Pestizidkonzentrationen in verschiedenen Lebensmitteln beträchtlich unterscheiden (Gunderson 1995). So wäre es wünschenswert, die ernährungsbedingte Exposition durch die direkte Messung von Schadstoffen in Lebensmittelproben vorzunehmen, indem jeweils die doppelte Menge aller Nahrungsmittel von den Studienteilnehmer gekauft, zubereitet und zur Beprobung verschickt wird. Dies ist jedoch sehr zeit- und kostenintensiv und würde für die teilnehmenden Eltern eine erhebliche Mehrbelastung darstellen. Außerdem würden Analyseergebnisse nur den Zeitraum abdecken, in dem die Proben gesammelt wurden, nicht aber chronische Expositionen. Gegebenenfalls kann für ein Subsample über eine Lebensmittelbeprobung nachgedacht werden, für die gesamte Studie ist dies allerdings nicht zu empfehlen.

Demgegenüber steht die Erhebung nahrungsmittelbezogener Schadstoffaufnahme per Fragebogen, die ebenfalls mit Schwierigkeiten verbunden ist, da Ernährungsgewohnheiten z.B. einer hohen Individualität unterliegen, die auch über detaillierte Befragungen zu mehreren Zeitpunkten kaum zu erfassen ist (MacIntosh et al. 2001). Durch *Food Frequency Questionnaires* (FFQ) können allerdings die wichtigsten Fragen nach Art, Menge und Zubereitungsform adressiert werden (inklusive Fragen

über z.B. Konsum von Bioprodukten, Obst und Gemüse aus eigenem Anbau, Verzehr von Gemüse mit möglicherweise erhöhten Schadstoffwerten, z.B. Blei oder Cadmium, etc.). Zusammen mit Ernährungstagebüchern lassen sich dann Schadstoffbelastungen durch bestimmte Lebensmittel individuell abschätzen und klassifizieren. Für bestimmte Fragestellungen wird hier ein 3-Tages-Ernährungsprotokoll empfohlen.

Neben der Schwangerschaft werden als Erhebungszeitpunkte während der frühen Kindheit die Übergangsphase von flüssigen zu festen Nahrungsmitteln (ca. 4.-6. Lebensmonat) und die daraus resultierende Zunahme des Verbrauchs von möglicherweise kontaminiertem Getreide und Gemüse empfohlen (Bradman & Whyatt 2005). Vor diesem Zeitraum resultieren praktisch alle ernährungsbedingten Expositionen durch mögliche Rückstände in der Muttermilch oder der Ersatznahrung bzw. dem dafür benötigten Trinkwasser.

Stillverhalten: Über Angaben zum Stillverhalten kann in Kombination mit HBM-Analysen in Muttermilchproben ein möglicherweise wichtiger Expositionspfad erfasst werden (Needham et al. 2008). Demgegenüber deuten diverse Studien darauf hin, dass eine Pestizidbelastung in Ersatznahrung in entwickelten Ländern sehr gering ist und kaum zur Schadstoffexposition beiträgt (Bradman & Whyatt 2005).

In der NCS wird zur Erfassung des Stillverhaltens bzw. des Einsatzes von Ersatznahrung beispielsweise der Fragebogen der *US National Health and Nutrition Survey Evaluation* verwendet. Auch in Deutschland liegen vergleichbare Instrumente aus Geburtskohortenstudien vor, die verwendet werden können (z.B. LISA (Einfluss von Lebensbedingungen und Verhaltensweisen auf die Entwicklung von Immunsystem und Allergien im Ost- West-Vergleich) oder MAS-90). Die Befragung sollte zu allen Zeitpunkten bis zum Ende der Stillzeit erfolgen. Die WHO empfiehlt momentan sechs Monate voll zu stillen und das Teilstillen bis mindestens zum 2. Geburtstag und darüber hinaus. Da auch längere Stillzeiten möglich sind, sollte die Frage, ob noch gestillt wird, dementsprechend bis zu einem höheren Alter gestellt werden. Das Stillverhalten ist nicht nur für mögliche Schadstoffexpositionen von Interesse, sondern ist unabhängig davon mit diversen Outcomes verknüpft.

Wohnungscharakteristika: Wohnungscharakteristika, wie z.B. Gebäudealter, Art der Wasserleitungen, Art der Wandverkleidung, letzte Renovierung sowie Heizungsart, sollten erfasst werden, um schadstoffemittierende Produkte, wie verwendete Innenraumfarben, Wand-, Boden- und Deckenbeläge oder Brennstoffe, als Quelle für z.B. flüchtige organische Verbindungen oder Feinstäube zu erfassen. Sowohl bei dem Subsample, bei dem Innenraumlufmessungen durchgeführt werden, als auch bei der gesamten Studienpopulation sollten Fragen zur Ausstattung der Wohnung/der Räume gestellt werden. Validierte Zusammenhänge zwischen den Befragungsergebnissen und den gemessenen Werten können so auf die gesamte Stichprobe übertragen werden. Entsprechende Erhebungsinstrumente wurden z.B. im KUS eingesetzt (Schulz et al. 2010), aber auch für andere Geburtskohorten (ALSPAC, DNBC, NCS) sind entsprechende Fragebögen genutzt worden. Die Befragung aller Studienteilnehmer sollte zum Zeitpunkt der in einem Subsample durchzuführenden Innenraumlufmessungen stattfinden.

Nähe des Arbeitsplatzes der Mutter während der Schwangerschaft sowie der Wohnung zu Industrie- oder landwirtschaftlichen Flächen: Geographische Informationssysteme (GIS) können hier genutzt werden, um über die Adresse des Wohnortes bzw. des Arbeitsplatzes die Nähe zu schadstoffemittierenden Industrie- oder landwirtschaftlichen Flächen zu ermitteln. Hierzu müssten dann allerdings Daten zum Einsatz von Pestiziden auf den entsprechenden Flächen zur Verfügung stehen. Dies wird für jede Studienregion zu prüfen sein. Bisher wurden solche Information bereits für verschiedene epidemiologische Studien genutzt (Bell et al. 2001; Gunier et al. 2001; Reynolds et al. 2002; Gunier et al. 2001). Die Nähe zu Industrie- oder landwirtschaftlichen Flächen kann auch per Fragebogen erfragt werden, in jedem Fall sind Aufenthaltszeiten der Schwangeren bzw. des Kindes, Lüftungsverhalten usw. zu ermitteln. Welche Verfahrensweisen geeignet sind, muss je nach Datenlage der Studienregionen entschieden werden. Die Erhebungszeitpunkte für die Befragung können analog zur Erfragung der Wohnungscharakteristika erfolgen.

Lüftungsverhalten in der Wohnung bzw. am Arbeitsplatz: In Verbindung zu Daten der Feinstaubbelastung sowie Innenraumluftbelastung können Fragen zur Art, Dauer und Häufigkeit der Raumbelüftung in der Wohnung expositionsrelevante Informationen liefern. Während der Schwangerschaft sind entsprechende Daten auch für den Arbeitsplatz der Mutter zu erheben. Die Erhebungszeitpunkte können analog zur Erfragung der Wohnungscharakteristika erfolgen. Darüber hinaus wird eine Abfrage im Alter von 6 Monaten und ab dem 12. Lebensmonat zunächst jährlich empfohlen, so wie es z.B. auch für die NCS vorgesehen ist.

Zusätzlich sollten auch **Aktivitäts-** und **Aufenthaltsmuster** der Mutter an Arbeits- und arbeitsfreien Tagen während der Schwangerschaft erfasst werden, einschließlich der Aufenthaltszeiten an verschiedenen Orten und in Fahrzeugen. Daten über Orte und Zeiten alltäglicher Aktivitäten sind erforderlich, um bestimmten Orten oder Tätigkeiten zugeordnete Expositionen abschätzen sowie mögliche Orte erhöhter Expositionslast identifizieren zu können. Es wurden bereits verschiedene Modelle entwickelt, die persönliche Aktivitätsmuster benötigen, um in Kombination mit Luftschadstoffkonzentrationen in Mikroumgebungen die individuelle Exposition letztlich genauer zu berechnen (Glen & Shadwick 1998). Diverse Studien haben außerdem gezeigt, dass Alter, Geschlecht, Jahreszeit, Temperatur, Art des Tages (z.B. Arbeitstag oder Freizeitphase) und Beschäftigungsstatus die menschlichen Aktivitäts- und Aufenthaltsmuster beeinflussen (Graham & McCurdy 2004, 2003; Schweizer et al. 2007). Diese Faktoren sollten bei der Mutter mehrfach während der Schwangerschaft erfasst werden. Kinderspezifische Fragebögen, wie sie in der NCS und im KiGGS eingesetzt werden, sollten ebenfalls regelmäßig in den frühen Entwicklungsphasen verwendet werden.

Nutzung von Körperpflege- und Reinigungsmitteln: Über die Nutzung von Körperpflege- und Reinigungsmitteln können möglicherweise schädliche Stoffe dermal aufgenommen werden, z.B. auch synthetische Nanopartikel. Über die retrospektive Erfassung längerer Zeiträume per Fragebogen, können hierbei wichtige Expositionen ermittelt werden, die bei punktuellen HBM nicht abgedeckt werden. Fragenkataloge

zur Nutzung von sowohl Körperpflegeprodukten, als auch Reinigungsmitteln für Kleidung sowie Putzmittel wurden z.B. für ALSPAC aufgestellt und erfolgreich genutzt. Viele vergleichbare Erhebungsinstrumente aus anderen Studien sind ebenfalls erhältlich. In der NCS werden entsprechende Fragen während der Schwangerschaft bei der Mutter und später für das Kind wiederholt gestellt. In Anlehnung daran werden als Erhebungszeitpunkte das 1. und 3. Trimester sowie der 6. Lebensmonat des Kindes empfohlen. Für den weiteren Verlauf der Studie sind zusätzliche Erhebungszeitpunkte festzulegen. Vor allem dann, wenn Veränderungen im Hygieneregime des Kindes (z.B. in der Pubertät) zu erwarten sind.

Einsatz sonstiger Chemikalien in der Wohnung und Garten: Gerade für eine Exposition gegenüber nicht-persistenten Stoffen wird eine Ergänzung des HBM durch erfragte Informationen zum Umgang mit Chemikalien im Haushalt (z.B. Insektizide, Holzbehandlung oder Hobby mit bekannter Chemikalienexposition) zu mehreren Zeitpunkten der Kindesentwicklung empfohlen (Bradman & Whyatt 2005). Während der Schwangerschaft und wiederholt im Laufe der Kindheit. Ein Fragenkatalog relevanter Stoffe wurde z.B. in ALSPAC eingesetzt, der für die Geburtskohorte des Bundes um dann aktuelle Chemikaliengruppen bzw. Produkte ergänzt werden kann. Die Erhebungszeitpunkte sind für die Schwangerschaft und die frühe Kindheit dichter zu setzen. Dabei können jeweils mehrere Monate retrospektiv abgefragt werden.

Rauchverhalten und Passivrauchen: Rauchen, Passivrauchen sowie Third-Hand-Smoke während der Schwangerschaft ist mit einer Vielzahl erhöhter Gesundheitsrisiken für das ungeborene Kind verbunden (European Environment Agency & World Health Organisation 2002). Daher ist das Rauchverhalten der Schwangeren selbst sowie der Personen im Haushalt der Schwangeren und später des Kindes zu erfassen. Neben Befragungen zu jedem der Erhebungszeitpunkte wird auch empfohlen, die Urinproben der Schwangeren, später dann des Kindes, auf deren Cotiningehalte zu untersuchen.

Benutzung von kunststoffhaltigen Spielzeugen, Schnuller etc: Die Befragungen zum Verhalten des Kindes sollen auch Schnullerbenutzung und das sog. *Mouthing* (Hand zu

Mund Aktivität) von Händen und Gegenständen beinhalten, da dies eine erhöhte Exposition gegenüber Verunreinigungen von Oberflächen und Spielzeug führen kann. Auch das Material des Spielzeuges kann, wenn es z.B. aus Kunststoff besteht, eine erhöhte Exposition gegenüber z.B. Bisphenol A bedeuten und sollte deshalb abgefragt werden. Die Kombination dieser Erfassung kann zusammen mit der biologischen Probennahme eine genauere Identifizierung akuter und chronischer Expositionen ermöglichen. Entsprechend den Entwicklungsphasen, in denen solche Verhaltensweisen zu erwarten sind, soll die Befragung im 6., 12. und 24. Lebensmonat stattfinden.

Medikamenteneinnahme und Nahrungsergänzungsmittel: Die regelmäßige Erfassung der Medikamenteneinnahme der Mutter während der Schwangerschaft und des Kindes ist für viele Fragestellungen von Interesse. Die Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln, verschreibungspflichtigen Arzneimitteln und alternativer Medizin soll während der Schwangerschaft und im weiteren Verlauf der Studie zu allen Untersuchungszeitpunkten erfragt und durch die Mitnahme der entsprechenden Verpackungen und anschließendes Einscannen der Artikelnummern durch das Studienteam erfasst werden (s. auch Kap. 4.5.6). Diese Technik wird in vielen epidemiologischen Studien eingesetzt und liefert eine genaue Bestandsaufnahme der Medikamenteneinnahme zu diesem Zeitpunkt sowie retrospektiv. Auch Art und Dauer der Einnahme können so zu jedem Präparat erfragt werden. Darüber hinaus sollen bestimmte Nahrungsergänzungsmittel über die FFQ erfasst werden sowie Medikamente in den Befragungen als Hinweise auf mögliche Endpunkte berücksichtigt werden. Eine weitere Quelle für die fetale Exposition gegenüber Medikamenten werden die medizinischen Daten darstellen, die routinemäßig während der Geburt und dem anschließenden Krankenhausaufenthalt erfasst werden.

Der Missbrauch von verschreibungspflichtigen Medikamenten soll per Fragebogen mit Hilfe der Zuordnung zu bestimmten Gruppen von Medikamenten (z.B. Beruhigungsmittel, Tranquilizer, Analgetika etc.) ermittelt werden. In der NCS wurde dieses Vorgehen z.B. aus dem Drogen-Modul des *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI) übernommen. Die erste Befragung während der Schwangerschaft kann hier auch dazu genutzt werden, retrospektiv einen bestimmten Zeitraum vor der

Schwangerschaft zu erfassen. Die Einnahme von illegalen Drogen soll während der Schwangerschaft und auch nach der Geburt regelmäßig erfasst werden.

4.2 Physikalische Expositionen

4.2.1 Allgemeines zur Erfassung physikalischer Expositionen

Auch von der physikalischen Umwelt gehen gesundheitliche Effekte auf die Kindesentwicklung aus. Zu ihrer Erfassung werden in erster Linie der Wohnort des Kindes und seine unmittelbare Nachbarschaft ins Visier genommen, da sich Kinder in den ersten Jahren ihres Lebens die meiste Zeit an diesen Standorten aufhalten (Hubal et al. 2000). Im späteren Verlauf der Studie werden weitere Standorte, darunter Einrichtungen der Kinderbetreuung, Schulen und Freizeiteinrichtungen, hinzukommen. Hierbei wird neben Lärm und Strahlung auch die bebaute Umwelt eine physikalische Einflussvariable für die körperliche und geistige Gesundheit des Kindes sein (Humpel et al. 2002).

Für eine individuelle Expositionserfassung der gesamten Studienpopulation bietet sich in erster Linie das Instrument der Befragung an. Darüber hinaus werden für viele Merkmale der bebauten Umwelt GIS-basierte Zuordnungen zum Wohnort möglich sein oder auch Lärmkartierungen durch Modellberechnungen.

In Anhang E sind für jeden der vorgeschlagenen Erhebungszeitpunkte die empfohlene Erfassung physikalischer Expositionen bei Mutter, Vater und Kind aufgelistet. Aus Anhang F wird zudem ersichtlich, welche physikalischen Expositionen jeweils für die unterschiedlichen Themenbereiche erfasst werden sollten.

4.2.2 Bebaute Umwelt

Die negativen Auswirkungen von städtischer Bebauung werden durch Faktoren wie z.B. der erhöhten Deprivation in bestimmten Stadtteilen mit dichten und stark befahrenen Straßennetzen sowie fehlenden Grünanlagen oder Freizeitmöglichkeiten verstärkt (Sallis et al. 2002). So können Merkmale bebauter Umwelt unter anderem Einfluss auf die Ernährungsweise sowie körperliche Aktivitäten haben und damit das Risiko für z.B. Adipositas erhöhen. Es wird vermutet, dass die Verfügbarkeit von und der Zugang zu Radwegen, Wanderwegen, Schwimmbäder sowie sonstiger Attraktivität der Nachbarschaft eng mit der Ausübung körperlicher Aktivitäten verbunden ist (Trasande

et al. 2009). Die Erfassung einer Vielzahl von Merkmalen der Wohnverhältnisse (z.B. Gebäudealter, Bebauungsart, Wohndauer, Nähe zur Straße, Wohndichte) und der Nachbarschaft (Parks und freie Flächen, Verkehrsaufkommen, Gewerbe/Betriebe im nahen Umfeld) erscheint demnach auch für den weiteren Verlauf der Geburtskohorte gerechtfertigt.

Da die grundlegenden Merkmale der Wohnverhältnisse und der Nachbarschaft in den meisten Fällen über relativ lange Zeiträume stabil bleiben werden, müssen diese auch nur in bestimmten Abständen oder z.B. nach Umzügen aktualisiert werden.

Über die Wohnverhältnisse und Stadtteilcharakterisierungen können auch Aussagen über andere Expositionsbereiche, wie z.B. chemische Expositionsquellen in der Nachbarschaft oder psychosoziale Belastungen durch schlechte Wohnbedingungen, getroffen werden. Eine detaillierte Erfassung wird daher empfohlen. Da in den meisten europäischen Geburtskohorten sowie der NCS entsprechende Informationen erhoben worden sind, liegt hier eine ganze Reihe von Erhebungsinstrumenten vor.

4.2.3 Lärmerfassung

Lärm wird in der Regel als ein unerwünschtes Geräusch oder eine Kombination von Klängen definiert, die sich in irgendeiner Weise nachteilig auf Menschen auswirken (Seidman & Standring 2007). Er kann sich dabei in der Form von physiologischen oder seelischen Schäden gesundheitlich bemerkbar machen. Die Mechanismen solcher Beeinträchtigungen sind bisher noch nicht vollständig verstanden, allerdings scheint Lärm erhöhten Stress, Gefäßveränderungen und mechanische Traumata zu begünstigen (Evans et al. 1998). Psychologische Beeinträchtigungen können dann z.B. über die physiologische Stressantwort, Schlafstörungen und einer dadurch bedingten Verschlechterung der Lebensqualität sowie kognitiver Fähigkeiten hervorgerufen werden (Muzet 2007). Frühere Studien haben gezeigt, dass bei Kindern in lauten Umgebungen häufiger Aufmerksamkeitsdefizite bei der Bewältigung schulischer Aufgaben festzustellen waren als bei Kindern in einer ruhigen Umgebung (Shield & Dockrell 2003). Auch eine neuere Studie von Ljung et al. (2009) zeigt, dass

Verkehrslärm deutlich Lesefähigkeit und mathematische Leistungsfähigkeit bei Schulkindern beeinträchtigt (Ljung et al. 2009).

Im KUS wurden Querschnittsdaten zur Belastung durch Lärm erhoben. Daraus geht hervor, dass nach Eigenangaben insgesamt 16,5 % der Kinder im Alter von 8-14 Jahren an stark befahrenen Haupt- und Durchgangsstraßen und weitere 11,7 % an beträchtlich befahrenen Nebenstraßen wohnten (Umweltbundesamt 2009b). Straßenlärm stellt dabei eine der Hauptquellen für die nächtliche Belastung durch Umweltlärm dar. Bei 15% der Kinder, vor deren Schlafzimmerfenster eine Straße lag, betrug die Schallpegelmessung im Rahmen des KUS über 60dB(A) (Umweltbundesamt 2009b). Die subjektiv empfundene Lärmbelastung bei Erwachsenen und somit auch bei Schwangeren wird dabei als bedeutend höher eingeschätzt. So fühlten sich laut einer bevölkerungsbasierten Umfrage ca. 59% aller Erwachsenen in ihrem Wohnumfeld durch Verkehrslärm gestört oder belästigt (Umweltbundesamt 2009d).

Die Erfassung der Lärmexposition soll vor allem den Bereich des Umweltlärms abdecken, der auf die schwangeren Frauen bzw. die Neugeborenen einwirkt. Im späteren Studienverlauf soll das Freizeitlärmverhalten der Kinder stärker mit einbezogen werden. Neben der Verwendung sekundärstatistischer Daten (Lärmkartierung) und individuellen Lärmpegelmessungen in einer Subgruppe sollen über Fragebögen folgende Merkmale erhoben werden: Lage der Wohnung bzw. des Schlafzimmers der Mutter während der Schwangerschaft, Lage des Kinderzimmers zu befahrenen Straßen, subjektive Einschätzung von Lärmbelästigungen der Mutter während der Schwangerschaft sowie später des Kindes. Als Erhebungszeitpunkte werden das 3. Trimester für eine retrospektive Erfassung der Lärmbelastung während der Schwangerschaft empfohlen sowie der Zeitpunkt des 12. Lebensmonats, zu dem auch eine individuelle Lärmerfassung in einer Subgruppe in Anlehnung an die im KUS durchgeführten Messungen zu Validierungszwecken der Befragung möglich ist (Umweltbundesamt 2009b). Zusätzlich kann auch über eine zusätzliche individuelle Lärmpegelerfassung in der Subgruppe zum Zeitpunkt des ersten Hausbesuches (1. Trimester) nachgedacht werden.

Auch in vielen europäischen Geburtskohorten wurde Lärm erfasst. Nach den Empfehlungen durch ENRIECO sollten hierbei die END Richtlinien berücksichtigt

werden, wenn direkte Lärm-Messungen vorgesehen sind (European Commission 2002). Diese wurden z.B. in Generation R und LISA angewandt. Es werden zudem Messungen an verschiedenen Orten (zu Hause, Arbeit, Schule / Kindergarten) empfohlen, einschließlich einer Gewichtung nach Aufenthaltszeiten der Teilnehmer am jeweiligen Standort.

Bei der Erhebung durch Fragebögen in Studien, die nicht ausschließlich auf Lärmexpositionen fokussiert sind, sollte nach ENRIECO folgendes beachtet werden:

- Lärmbelästigung sollte entweder mit der verbalen 5-Punkte-Skala oder mit der numerischen 11-Punkte-Skala nach ICBEN (International Commission on Biological Effects of Noise) bewertet werden (Fields et al. 2001).
- Wenn Schallpegelmesser oder Lärmkarten verfügbar sind, können Fragen zu Lärmbelästigungen durch die objektivere Bewertung einzelner Lärmereignisse ersetzt werden. Zudem sollten Fragen zur nächtlichen Lärmbelästigung gestellt werden.
- Zusätzlich kann die individuelle Lärmempfindlichkeit als potenzieller Confounder betrachtet und durch das Verhältnis von tatsächlicher Lärmexposition zu empfundener Lärmbelästigung beschrieben werden.

4.2.4 Strahlung

Werdende Mütter sind bereits während der Schwangerschaft einer Exposition gegenüber nichtionisierender und ionisierender Strahlung ausgesetzt, die z.B. aus der medizinischen Versorgung oder möglicher Strahlung am Arbeitsplatz resultieren kann. Nichtionisierende Strahlung (z.B. Mikrowellen, Ultraschall, Hochfrequenz- oder elektromagnetische Wellen) steht bisher nur in Verdacht einer schädlichen Wirkung (Rajaraman et al. 2011). Ionisierende Strahlung umfasst Teilchen und elektromagnetischer Strahlung (z.B. Gamma-Strahlen, Röntgenstrahlen) und eine Exposition gegenüber ionisierender Strahlung kann teratogene, karzinogene, mutagene Schädigungen nach sich ziehen. Die Auswirkungen sind direkt mit dem Ausmaß der Exposition und dem Stadium der fetalen Entwicklung verbunden. Dabei ist der Fötus besonders anfällig für Strahlung während der Organogenese und in der frühen

Fetalperiode. Neben diversen Krebserkrankungen können auch andere schwangerschafts- und geburtsbezogene Outcomes durch erhöhte Exposition gegenüber ionisierender Strahlung hervorgerufen werden, wie z.B. Wachstumsretardierung, Spontanabort oder geistige Behinderung (Williams & Fletcher 2010). Es wird daher eine Erfassung der Strahlenexposition empfohlen, auch wenn Krebserkrankungen aufgrund ihrer Seltenheit zunächst kein primäres Outcome in der Geburtskohorte darstellen werden.

Für die Erfassung der Strahlenexposition scheint eine Abfrage expositionsrelevanter Ereignisse mit dem geringsten Aufwand durchführbar. Hier kann auf Erfahrungen in der ALSPAC, der DNBC, der norwegischen *Mother and Child Cohort Study* (MoBa) und der NCS zurückgegriffen werden, die eine Erhebung per Fragebogen über die Exposition gegenüber Sonneneinstrahlung und sonstiger Strahlenbelastung (z.B. am Arbeitsplatz der Mutter oder Benutzung mobiler Telefone) während der Schwangerschaft und bis hin zum 1. Lebensjahr vorgenommen haben. Interessant erscheint auch die retrospektive Erfassung der Strahlenexposition von Mutter und Vater für die Zeit vor der Empfängnis.

4.3 Biologische Expositionen

4.3.1 Allgemeines zur Erfassung biologischer Expositionen

Die biologische Umwelt eines Kindes umfasst eine Vielzahl möglicher Expositionen, die bereits in Interaktion mit der mütterlichen Physiologie während der Schwangerschaft wirken können (z.B. Auswirkungen des mütterlichen Glukosestoffwechsels, der Schilddrüsenhormone oder der Reaktion auf Infektionen). Nach der Geburt setzt dann der direkte Kontakt mit Allergenen, Viren oder Bakterien ein. Zusätzlich zur biologischen Probennahme (HBM) müssen relevante Informationen zu biologischen Risiken über andere Wege erfasst werden. So können zum Beispiel die Häufigkeit und Art von Infektionskrankheiten durch einen Fragebogen oder ein Gesundheits-Tagebuch erhoben werden.

In Anhang E sind für jeden der vorgeschlagenen Erhebungszeitpunkte die empfohlene Erfassung biologischer Expositionen bei Mutter, Vater und Kind aufgelistet. Aus Anhang F wird zudem ersichtlich, welche biologischen Expositionen jeweils für die unterschiedlichen Themenbereiche erfasst werden sollten.

4.3.2 Bioallergene

Die Entwicklung von Atopien bzw. Allergien, wie z.B. Asthma, kann stark von der frühen Exposition gegenüber Allergenen beeinflusst werden. Die entsprechende Entwicklung einer spezifischen Immunantwort bzw. einer entzündlichen Reaktion wird dabei wahrscheinlich durch die Interaktion des Zeitpunktes der Erstinfektion mit viralen oder anderen infektiösen Erregern und dem Kontakt mit mikrobiellen oder sonstigen Antigenen beeinflusst (Gaffin & Phipatanakul 2009). Bisher wurden eine Vielzahl widersprüchlicher Befunde zum Zusammenspiel früher Infektionen und Allergenexpositionen veröffentlicht, die sich womöglich über Unterschiede im Zeitpunkt der erstmaligen Exposition gegenüber Allergenen, der Art der spezifischen Exposition und dem möglichen Vorgehen viraler Infektionen erklären lassen. Demnach gibt es derzeit widersprüchliche Aussagen darüber, ob frühe Expositionen

gegenüber Bioallergenen protektiv für z.B. Asthma sind oder mit einem erhöhten Risiko einhergehen.

Zu den bedeutsamen Expositionen gehören die Allergene diverser (Haus-)Tiere, verschiedener Pollen und Schimmelpilze. Darüber hinaus sollte auch die allergene Wirkung von unterschiedlichen Endotoxinen bzw. Lipopolysacchariden sowie ggf. Phycotoxinen erfasst werden. Als Biomarker für Expositionen des ungeborenen Kindes sollten **spezifische Antikörper der Mutter** während der Schwangerschaft und im Nabelschnurblut bei der Geburt durch HBM bestimmt werden. Da der Nachweis von Antigenen im Blut des Säuglings schwierig ist, zudem eine Blutentnahme erst wieder zum 12. Lebensmonat vorgesehen ist, sind Umweltproben wichtig für die Beurteilung der frühen Allergenexposition. Viele der in Frage kommenden Allergene, sollen in Hausstaubproben gemessen werden, so wie es in z.B. der PIAMA (*Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy*) Studie erfolgreich durchgeführt wurde. **Allergene im Hausstaub**, wie z.B. Hausstaubmilben, Schimmelpilzallergene, Haustierallergene, *microbial volatile organic compounds*, aber auch Endotoxine, Lipopolysaccharide und Phycotoxine, können im 3. Trimester, zum Zeitpunkt des 1. und 6. Lebensmonats sowie zum 1., 2. und 6. Lebensjahr bestimmt werden, um mögliche Veränderungen in der Exposition gerade in der frühen Phase der Kindesentwicklung erfassen zu können. Zu denselben Zeitpunkten sollen mögliche **Schimmelquellen** innerhalb und außerhalb des Hauses abgefragt werden, inklusive Angaben zur **Feuchte in den Wohnräumen**. Die Exposition durch **Pollen** kann aus sekundärstatistischen Daten modelliert werden, wenn diese für die jeweilige Region vorliegen. Im 3. Trimester, zum 6. Lebensmonat sowie zum 2., 3. und 6. Lebensjahr sollte die **Haustierhaltung** erfasst werden, um die von Ihnen ausgehende Exposition zu erfassen. Dabei sollten sowohl die Art/Anzahl der Haustiere, als auch deren zeitliche Veränderungen (Anschaffung/Abschaffung eines Haustiers) vermerkt werden. Auch die Exposition gegenüber Stalltieren sollte erhoben werden.

4.3.2 Infektionen

Eine mütterliche oder frühkindliche Exposition gegenüber verschiedenen Mikroorganismen, wie Bakterien und Viren, wird z.B. mit gesundheitlichen Beeinträchtigungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen, Diabetes oder auch Asthma in Verbindung gebracht (Rasmussen et al. 2009). Darüber hinaus wurden der Zusammenhang zwischen mütterlichen Infektionen der Fortpflanzungsorgane und Frühgeburtlichkeit sowie anderen geburtsbezogenen Outcomes beschrieben (Boggess et al. 2005). Im Gegensatz zu unmittelbaren und direkten Auswirkungen der Exposition gegenüber Infektionen, wie z.B. durch Meningitis hervorgerufener Hörverlust, scheint ein Großteil der assoziierten Beeinträchtigungen über Entzündungsmediatoren sowie dem Einfluss der Infektionen auf die Reifung des sich entwickelnden Immunsystem vermittelt zu werden (Michalowicz et al. 2009).

Die Identifikation von Infektionen und Entzündungen in epidemiologischen bzw. klinischen Studien wird in der Regel über eine mikrobiologische oder biochemische Analyse biologischer Proben bewerkstelligt. Akute oder kürzlich überwundene Infektion können z.B. durch molekulare *fingerprinting* oder durch mikroskopische Verfahren identifiziert werden, vergangene Infektionen z.B. über Antikörperbestimmungen. Unspezifische entzündliche Reaktionen können über die Analyse von **Cytokinen** sowie anderen nicht-spezifischen Marker wie z.B. C-reaktives Protein (**CRP**)-Werten diagnostiziert werden.

Durch die Vielzahl der biologischen Proben, die in der Geburtskohorte gesammelt werden sollen, kann eine detaillierte Identifizierung diverser Infektionsmarker zu unterschiedlichen Entwicklungsphasen des Kindes gewährleistet werden. Die Asservierung der Proben wird zudem auch zu späteren Zeitpunkten Analysen ermöglichen. Die biologischen Proben, die hierfür zur Verfügung stehen sollten, sind neben dem auch für die chemischen Analysen gesammelten Blut und Urin der Mutter während der Schwangerschaft, **Vaginalabstriche** aus den Untersuchungen im 1. und 3. Trimester in einem Subsample. Für die gesamte Kohorte sind die Analyseergebnisse der routinemäßig stattfindenden Schwangerschaftsuntersuchungen einzuholen. Nabelschnurblut und Muttermilch können zusätzlich Auskunft über infektionsbedingte Expositionen in der peri- und postnatalen Entwicklungsphase geben.

Infektionserkrankungen der Mutter während der Schwangerschaft sowie des Kindes sollten erfasst werden. Impfungen sollten durch eine Kopie des Impfpasses dokumentiert werden.

Auch die Zusammensetzung der Darmflora beeinflusst das kindliche Immunsystem. Daher sollten Stuhlproben im 1. und 6. Lebensmonat gesammelt und hinsichtlich ihrer Bakterienspezies analysiert werden.

Des Weiteren wird die Erfassung von Informationen über die Familienzusammensetzung wichtig sein. Insbesondere die Anzahl der Geschwister und die Modalitäten der Kinderbetreuung können als Marker für virale Expositionen dienen.

4.3.3 Glukosemetabolismus der Mutter während der Schwangerschaft

Als klinisches Diagnosetool für Gestationsdiabetes in der Schwangerschaft wird der orale Glukosetoleranztest zwischen der 24 bis 28 SW eingesetzt. Obwohl der oGTT als Diagnose-Tools gut geeignet ist, sollten subtile Veränderungen in Glukose und Insulin-Stoffwechsel durch die Bestimmung von HbA1c-Werten im Blut der Mutter bestimmt werden. Der HbA1c-Werte ist von Vorteil, da dieser in einer einzigen Blutprobe und unabhängig von der Tageszeit bestimmt werden kann, keinen Nüchternzustand des Patienten verlangt, weniger intraindividuellen Schwankungen der Plasmaglukosekonzentration unterliegt und eine bessere präanalytische Stabilität im Vergleich zu Glukose aufweist (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2010). Über den HbA1c-Wert lässt sich der mittlere Plasmaglukosespiegel der vorhergegangenen 8 bis 12 Wochen reflektieren (Nathan et al. 2007). Er sollte daher im 3. Trimester, aber auch im 1. Trimester bestimmt werden, um Aussagen über die präkonzeptionelle Phase und frühe embryonale Entwicklung zu ermöglichen. Zusätzlich sollten auch nüchtern Glukosewerte, ggf. nüchtern Insulinwerte und der *insulin-like growth factor* (IGF) während der Schwangerschaft erfasst werden, wenn die jeweiligen Tageszeiten der Untersuchung es zulassen, um eine genauere Diagnose zu erhalten.

Es wird also empfohlen, die oGTT Ergebnisse des GDM-Screenings während der Schwangerschaft anzufordern sowie die mögliche Therapie des GDM (Insulin, Diät) per Fragebogen zu erfassen. Auch frühere Diagnosen zu Diabetes oder Fälle von Diabetes

in der Familie sind zu erfassen. Zusätzlich sollten auch der mütterliche BMI zu Beginn der Schwangerschaft sowie die Gewichtsentwicklung der Mutter während der Schwangerschaft erfasst werden.

4.3.4 Endokrine Biomarker

Hyperthyreose in der Schwangerschaft wird z.B. mit einer beeinträchtigen der kognitiven Entwicklung in Zusammenhang gebracht (Neale et al. 2007). Für eine Beurteilung der Exposition gegenüber mütterlicher Schilddrüsenhormone während der Schwangerschaft wird daher eine Analyse im Blut der Mutter im 1. und 3. Trimester empfohlen sowie eine Bestimmung im Nabelschnurblut, um auf die Exposition in der Zeit unmittelbar vor der Geburt schließen zu können. Eine Erfassung ist auch deshalb wichtig, da somit mögliche Effekte endokriner Disruptoren besser herausgearbeitet werden können.

Die fetale Exposition gegenüber mütterlichem Stress kann durch Kortisol-Werte im Blut der Mutter erfasst werden. Stress in der Schwangerschaft kann die Entwicklung des fötalen Immunsystems beeinflussen und ist mit der Entwicklung von Asthma und Atopien in der Kindheit sowie einer Reihe weiterer gesundheitlicher Outcomes assoziiert (Bolten et al. 2011; Charil et al. 2010; Huizink et al. 2003; Kumar 2008). Die genauen Wirkungspfade sind dabei oft nicht genau geklärt. Kortisol kann in Blut, Speichel oder Urin bestimmt werden. Eine Messung im Blut spiegelt dabei den Kortisolgehalt insgesamt wider, also auch das proteingebundene Kortisol. Messungen in Speichel oder Urin reflektieren hingegen die biologisch aktive Fraktion des Kortisols und erlauben daher genauere Aussagen (Gatti et al. 2009). Für die Messung von Kortisol sollten mehrere über einen Tag verteilte Speichelproben oder 24-Stunden-Sammelurin gesammelt werden, um tageszeitliche Schwankungen zu berücksichtigen. Speichelproben der Mutter sollten im 1. und 3. Trimester gesammelt werden. Im weiteren Verlauf sollten Speichelproben der Mutter, aber auch des Vaters und des Kindes genommen werden (z.B. im 6. oder 12. Lebensmonat), um auch für die Zeit nach der Geburt Biomarker für elterlichen Stress und den Stress des Kindes bestimmen zu können. Zusätzlich soll mütterlicher Stress über Fragebögen abgefragt werden, so

wie sie in diversen anderen Geburtskohorten erfolgreich eingesetzt wurden (z.B. ALSPAC, DNBC und NCS). Da dies mit weniger Kosten verbunden ist, kann hier in einer höheren Frequenz erreicht werden, als dies für die Analysen von Kortisol möglich ist.

Messung hormoneller/hormon-ähnlicher Aktivität in biologischen Medien

(CALUX®)

Substanzen mit endokriner Wirkung auf die reproduktive Gesundheit können über verschiedene Mechanismen auf den hormonellen Regelkreis einwirken. Die Beeinflussung kann zumindest theoretisch auf den Ebenen der Hormonsynthese, der Bindung an Transportproteine im Blut, des Metabolismus von Hormonen, der Rückkopplungsmechanismen sowie direkt am Hormonrezeptor der Sexualhormone erfolgen. Bei der Wirkung am Hormonrezeptor unterscheidet man agonistische und antagonistische Wirkungen. Es können östrogene, androgene, progestagene, anti-östrogene, anti-androgene und anti-progestagene Wirkungsweisen unterschieden werden. Ein weiterer Rezeptor ist der so genannte Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor (PPAR), der hauptsächlich in Fettgewebe gefunden wird und der die Aufnahme von Glukose in die Zellen steuert. Bekannte endokrin aktive Substanzen wie bestimmte Phthalate erzielen ihre Wirkung zumindest teilweise durch Bindung an diesen Rezeptortyp (Uren-Webster et al. 2010).

In den vergangenen Jahren wurden Analysesysteme entwickelt, die die Untersuchung von hormonellen Aktivitäten von Einzelsubstanzen oder Substanzgemischen z.B. in Gewässerproben in Relation zu definierten Vergleichsproben zulassen (Soto et al. 1995).

Mittlerweile existieren auch Untersuchungssysteme, die eine *in vitro*-Messung einzelner Wirkmechanismen mittels so genannter Reporter Gene Assays ermöglichen (van der Burg et al. 2010a; van der Burg et al. 2010b). Diese Testsysteme wurden bereits in mehreren großen Studien eingesetzt (Brouwers et al. 2011). Vorläufer dieser Testsysteme wurden durch das Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin im Rahmen einer arbeitsepidemiologischen Fall-Kontroll-Studie genutzt. Der Einsatz der Testsysteme kann grundsätzlich sowohl in biologischen Medien wie

Serum, Urin, Plazentagewebe oder Muttermilch vorgenommen werden als auch in anderen Medien, z.B. Hausstaubproben. Referenzwerte zu Bevölkerungsgruppen liegen nicht vor, jedoch existieren erste Veröffentlichungen zu gemessenen Hormonaktivitäten in verschiedenen Bevölkerungen (Bonefeld-Jorgensen et al. 2006; Krüger et al. 2007). Ergänzend zur Bestimmung der hormon-ähnlichen Aktivität sollte die Messung der jeweiligen endogenen Sexualhormone beim Kind erfolgen. Die Messung dieser Hormone könnte gleichzeitig als Outcome-Marker dienen. Zudem wäre eine Differenzierung der hormonellen Aktivität nach endogener und exogener Quellen erstrebenswert. Hierzu existieren ebenfalls erste analytische Ansätze (Lopez-Espinosa et al. 2009).

4.3.5 Gesundheitszustand der Eltern

Die **familiäre Krankheitsgeschichte**, eine **ärztliche Anamnese** der Eltern und ihr **aktueller Gesundheitszustand** soll bereits beim ersten Kontakt in einem persönlichen Interview erfasst werden. Je nach Zeitpunkt des Einschlusses in die Geburtskohorte bieten sich dafür die Untersuchungszeitpunkte im 1. Trimester, im 3. Trimester oder zum Zeitpunkt der Geburt bzw. den Tagen danach an. In der Anamnese sollten neben chronischen Krankheiten, wie z.B. Asthma oder Diabetes, auch häufig auftretende akute Erkrankungen, die Mundgesundheit der Mutter, der psychische Gesundheitszustand sowie der subjektive Gesundheitszustand erhoben werden. Gerade die psychische Gesundheit der Mutter während der Schwangerschaft und in der frühen Entwicklungsphase des Kindes (z.B. post-partum Depressionen oder Angstzustände), aber auch die des Vaters sollte – z.B. mit der *Center for Epidemiological Studies–Depression scale* (CES-D) – erfasst werden (Radloff 1977), da sie als wichtige Einflussgröße auf die neurokognitive Entwicklung des Kindes gilt (Bale et al. 2010; Weinstock 2010).

Weitere Faktoren sollten berücksichtigt werden, die möglicherweise mit schwangerschafts- und geburtsbezogenen Outcomes in einem Zusammenhang stehen, wie Angaben zu **stattgehabten Schwangerschaften** (Zahl, Geburtsdatum, Geburtsgewicht, Frühgeburten, Schwangerschaftsunterbrechungen, Mehrfachgeburten,

Komplikationen, Alter bei der ersten Schwangerschaft, Geschlecht der Kinder, Art der Entbindung etc.), zur **reproduktiven Entwicklung der Mutter** (Alter der ersten Menstruation, Menstruationszyklus, Regelmäßigkeit der Arztbesuche, Reproduktionsmedizin/-technologien etc.) und zur **aktuellen Schwangerschaft** (berechneter Geburtszeitpunkt, Schwangerschaftsuntersuchungen, Krankheiten vor und während der frühen Schwangerschaft etc.). Die Angaben zur aktuellen Schwangerschaft sollen im weiteren Verlauf (2. Trimester, 3. Trimester und Geburt) auf den aktuellen Stand gebracht werden.

Auch das Hygieneverhalten der Mutter ist zu erheben. So kann die **mütterliche Mundgesundheit** erhebliche Auswirkungen auf geburtsbezogene Outcomes, aber auch auf die Mundgesundheit des Kindes haben. Das Auftreten mütterlicher Parodontitis ist z.B. mit Frühgeburtlichkeit oder Präeklampsie assoziiert. Die Mundflora der Mutter wird zudem auf das Neugeborene übertragen und eine kariogene Flora kann so auch den Säugling für die Entstehung von Karies prädisponieren (Boggess & Edelstein 2006). Die Mundgesundheit der Mutter sollte mittels Fragebogen abgeschätzt werden und z.B. tägliche Reinigungsroutine, den Gesundheitszustand des Zahnfleischs, frühere Zahnbehandlungen, aktuelle Zahnprobleme oder die Verwendung von Zahnpflegeprodukten beinhalten. Darüber hinaus können Fragen zu den bei Zahnbehandlungen verwendeten Materialien auch Aussagen über mögliche chemische Expositionen (z.B. gegenüber Bisphenol A) der Mutter oder des Kindes getroffen werden (Fleisch et al. 2010). Die Mundgesundheit sollte dabei zu Beginn und zum Ende der Schwangerschaft abgefragt werden und beim Kind im späteren Verlauf der Studie.

Zudem sollten auch Fragen zur **Intimhygiene der Mutter** gestellt werden. Dies sollte zu Beginn der Schwangerschaft erfolgen, ggf. auch retrospektiv für den Zeitraum vor der Schwangerschaft. Diese ist mit etlichen Auswirkungen auf schwangerschafts- und geburtsbezogene Outcomes assoziiert, wie z.B. Frühgeburtlichkeit und niedrigem Geburtsgewicht (Cottrell 2003).

4.4 Genomische Faktoren

4.4.1 Allgemeines zur Erfassung genomischer Faktoren

Da komplexe Krankheiten wie Asthma, Allergien oder Adipositas für gewöhnlich klare Vererbungsmuster vermissen lassen, konnten klassische Methoden der genetischen Epidemiologie in der Vergangenheit nur mit geringem Erfolg zur Identifizierung ihrer genetischen Basis beitragen (Guo & Adkins 2008). Um mit komplexen Erkrankungen assoziierte Genvarianten bestimmen zu können, werden derzeit vor allem genomweite Assoziationsstudien (GWAS) eingesetzt, anhand derer nach statistisch signifikanten Frequenzunterschieden vieler genomweit verteilter *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) in großen Studienpopulationen gesucht wird. In den vergangenen Jahren wurden GWAS zu einer weitläufig eingesetzten Methode. Nach dem *Common Disease – Common Variant* Modell wird dabei angenommen, dass sich die genetischen Profile häufig auftretender Krankheiten aus häufig in Populationen vorkommenden Genvarianten (d.h., mit einer Allelfrequenz von $> 5\%$) zusammensetzen, die isoliert betrachtet relativ kleine Effekte auf die entsprechende Krankheit haben. Durch den Einsatz von GWAS konnten bisher aber bereits etliche genomweite Assoziationen entdeckt und validiert werden. Die avisierte Größe der Geburtskohorte und die Rekrutierung möglichst früh in der Schwangerschaft bietet eine einzigartige Gelegenheit für eine Beteiligung an GWAS zu einer Vielzahl von Fragestellungen.

Darüber hinaus wird es auch möglich sein, Wechselwirkungen von Genotypen und Expositionen – sogenannte Gen-Umwelt-Interaktionen – auf die Kindesentwicklung zu untersuchen. So werden genetische Faktoren z.B. im Zusammenhang mit der Metabolisierung von Schadstoffen und der dadurch bedingten Fähigkeit zur Detoxifizierung diskutiert und ein Zusammenwirken verschiedener Genloci auch in Abhängigkeit zu bestimmten Umweltfaktoren vermutet. So spielt beispielsweise das Enzym Paraoxonase-1 (PON1) eine Rolle bei der Detoxifizierung von Organophosphaten (Costa 2002; Costa et al. 2005; Furlong et al. 2005). Dass dieses Enzym in Neugeborenen mit geringeren Konzentrationen gemessen wurde als in älteren Kindern und Erwachsenen, lässt auf eine mögliche Ursache einer herabgesetzten Detoxifizierung von Organophosphaten bei Neugeborenen schließen (Cole et al. 2003;

Peiris-John & Wickremasinghe 2008). Zwei bestimmte Polymorphismen (Q192R und L55M) in der codierenden Region des Gens PON1 scheinen dabei maßgeblich mit unterschiedlichen Enzymaktivitäten assoziiert zu sein, so dass die Träger der Risikoallele deutlich sensitiver auf die Belastung durch Organophosphate reagieren (Costa 2002; Costa et al. 2005). Weitere genetische Polymorphismen von zu PON1 in Beziehung stehender Gene, aber auch anderen Genloci xenobiotisch aktiver Enzyme (z.B. N-Acetyltransferasen (NAT), Aldehyde Dehydrogenase (ALDH), Cytochrom P450 (CYP), Glutathione Transferasen (GST), NAD(P)H dehydrogenase, quinone (NQO), Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR)) werden ebenfalls im Zusammenhang mit Detoxifizierungsprozessen diskutiert (Hines et al. 2008; Kishi et al. 2008; Ginsberg et al. 2009). Diese sind bei einer Untersuchung individueller Expositionswirkungen von Umweltschadstoffen sowie möglicher Gen-Gen- bzw. Gen-Umwelt-Interaktionseffekte unbedingt zu berücksichtigen. Es ist denkbar, dass auch weitere, bisher noch nicht identifizierte Gene an der Metabolisierung von Schadstoffen beteiligt sind. Durch eine Konservierung der DNA aller Studienteilnehmer sollten diese auch zu späteren Zeitpunkten genotypisiert und in die Untersuchungen eingeschlossen werden können. Dies wird auch für weitere in der Geburtskohorte zu untersuchenden Fragestellungen relevant sein.

Die Allelfrequenzen von für die Detoxifizierung relevanten Genen, wie z.B. PON1, sind bisher in verschiedenen Studien erfasst worden. So wird in der europäischen Bevölkerung die Allelhäufigkeit für PON1_{Q192} auf etwa 65% und für PON1_{R192} auf etwa 35% geschätzt. An der Position 55 des PON1-Gens lauten die Häufigkeiten für die Allele PON1_{M55} und PON1_{L55} etwa 40% bzw. 60% (Deakin et al. 2002). Dabei ist allerdings zu beachten, dass je nach Art des Pestizids sowohl PON1_{Q192}, als auch PON1_{R192} als Risikoallele aufgefallen sind (Costa 2002). Für den Polymorphismus L55M scheint das Allel M die Enzymaktivität von PON1 herabzusetzen und deshalb mit einer verminderten Detoxifizierung assoziiert zu sein (Garin et al. 1997; Mackness et al. 1998; Brophy et al. 2001).

Neben der Gewinnung von DNA aus Vollblut soll zusätzlich auch Nabelschnurblut bei der Geburt gesammelt werden, um DNA und RNA Keimbahnen zu erhalten. Hier könnten mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) extrahiert und für eine

spätere Umwandlung in Zelllinien gespeichert werden. Um die Reinheit des Nabelschnurblutes zu kontrollieren, ist in anderen Geburtskohorten (z.B. NCS) eine zusätzliche Blutabnahme beim Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt geplant. Da dies ethische Bedenken aufwerfen kann, sollte alternativ DNA aus einer Speichelprobe zu diesem Zeitpunkt gewonnen werden.

4.4.2 Genomische DNA

Da in der Geburtskohorte genomische DNA von mehreren Familienmitgliedern in einer großen und über das Bundesgebiet verteilten Stichprobe gewonnen werden soll, können verschiedene genetisch-epidemiologische Studiendesigns sowohl populationsbezogen, als auch familienbasiert angewandt werden (Laird & Lange 2006). Solche Untersuchungen können nicht nur dazu beitragen, Informationen über den Zusammenhang von genetischen Varianten auf Krankheitsrisiken zu detektieren, sondern auch die Interaktion von Genotyp mit umweltbedingten Risikofaktoren (z.B. Paraoxonase-1-Gen und Metabolismus von Umweltgiften, 5-HTTLPR Serotonin-Transporter-Gen und psychische Beeinträchtigungen).

Bereits während der Schwangerschaft sollen dazu venöse Blutproben der Eltern gesammelt werden um genomische DNA zu erhalten sowie PBMCs zu extrahieren und für eine spätere Umwandlung in Zelllinien zu speichern. Die Gewinnung genomischer DNA aus Vollblut wird für die meisten genetischen Untersuchungen bevorzugt verwendet.

4.4.3 Umweltbedingte Modifikationen der DNA

Dass die DNA im Lebensverlauf umweltbedingten Veränderungen unterliegen kann, wurde bereits vielfach nachgewiesen (Gyorffy et al. 2008; Kiyohara et al. 2010). Können solche Veränderungen nicht angemessen durch körpereigene DNA-Reparaturmechanismen behoben werden, kann diese genetische Instabilität zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko führen. Darüber hinaus können chemischen Expositionen mit DNA-Molekülen Verbindungen eingehen und die daraus entstehenden Addukte

können wiederum Rückschlüsse auf die Exposition zulassen (Autrup et al. 1999; Godschalk et al. 2003). Da solche Veränderungen der DNA zeitlichen Schwankungen unterliegen und von der Art und Häufigkeit der spezifischen Exposition abhängen, können hier nur wiederholte Blutentnahmen zu ihrer Erfassung beitragen. Da in der Geburtskohorte mehrfach Blutproben genommen werden sollen, sind gute Voraussetzungen zur Erforschung solcher umweltbedingten DNA-Modifikationen gegeben.

4.4.4 Epigenetik

Gegenstand der epigenetischen Forschung sind die DNA umgebenden molekularen Strukturen und Regulationsmechanismen, die der Genexpression zugrunde liegen. Von diesen ist derzeit der Prozess der DNA-Methylierung am eingängigsten untersucht, durch welchen die Aktivitäten bestimmter Gene stabil und andauernd modifiziert werden, ohne dass die DNA-Sequenz selbst verändert wird (Jaenisch & Bird 2003). Epigenetische Profile werden zwar auch vererbt, können allerdings in bestimmten Phasen des Lebensverlaufs umweltbedingten Änderungen unterliegen, von denen angenommen wird, dass auch sie unter bestimmten Umständen an die nächste Generation weitergegeben werden (Champagne 2010; Foley et al. 2009). Als auf das epigenetische Profil einflussnehmende Umweltfaktoren während der prä-, peri-, und postnatalen Entwicklungsphasen wurden z.B. Ernährung, Alkohol- und Tabakkonsum der Mutter während der Schwangerschaft, Einsatz künstlicher Reproduktionstechnologien und Exposition gegenüber Umweltschadstoffen benannt (Anway et al. 2005; Belinsky et al. 2002; Bönsch et al. 2006; Davis C. D. & Uthus E. O. 2004; Niemitz & Feinberg 2004; Herceg 2007). Neueste Erkenntnisse verweisen auch auf die Möglichkeit, dass epigenetische Störungen durch die soziale Umwelt in bestimmten Lebensphasen hervorgerufen werden können (Champagne 2010). Veränderungen im epigenetischen Profil wurden bisher vor allem mit Krebserkrankungen in Verbindung gebracht (Esteller 2008), aber auch ein Beitrag zur Entstehung anderer Krankheiten, wie Asthma, Allergien, Typ 2 Diabetes, Adipositas und psychiatrischen Störungen, wird vermutet (Abdolmaleky et al. 2008; Hatchwell &

Greally 2007; Miller & Ho 2008; Steinke et al. 2008). Epigenetische Mechanismen bieten so einen spezifischen Ansatz zur Erforschung von Gen-Umwelt-Interaktionen.

Die wiederholte Blutentnahme bei Mutter, Vater und Kind bietet eine gute Möglichkeit zur Erforschung epigenetischer Profile. Da diese Modifikationen zeitabhängig sind und in unterschiedlichen Lebensphasen verschieden starken Veränderungen unterliegen, sollte der Fokus hier auf der prä-, peri- und postnatalen Entwicklungsphase des Kindes liegen. Könnten durch mögliche Kooperationen sogar Paare mit Kinderwunsch frühzeitig in die Kohorte eingeschlossen werden, wäre auch eine Bestimmung präkonzeptioneller epigenetischer Profile möglich.

4.4.5 Ribonukleinsäure (RNA)

In verschiedenen Studien konnten Unterschiede im Grad der Variation von aus Blutproben gewonnenen Genexpressionsprofilen beobachtet werden, insbesondere zwischen Gesunden und Personen mit Krebserkrankungen oder bakteriellen Infektionen (Radich et al. 2004; Whitney et al. 2003). Dies lässt vermuten, dass Genexpressionsanalysen der RNA als mögliche Biomarker für Krankheiten fungieren können. Darüber hinaus scheinen sich Genexpressionsprofile auch durch Umweltexpositionen beeinflussen zu lassen, wie z.B. durch Effekte des Tabakkonsums (Beane et al. 2007; Lampe et al. 2004).

In der Geburtskohorte sollten also auch Vollblut und PBMCs für Untersuchungen der Genexpression gesammelt werden. Aus Vollblutproben gewonnene RNA kann dabei gleich mehrere Zelltypen repräsentieren, was die Erforschung verschiedener Fragestellungen ermöglicht (Debey & Schoenbeck 2004).

4.4.6 Zelllinien

Die Generierung von Zelllinien aus biologischen Proben stellt eine wertvolle Ressource für genetisch-epidemiologische Studien dar. Für den Einsatz in der Geburtskohorte wird empfohlen, PBMCs der Studienteilnehmer zu isolieren und innerhalb von 30 Stunden nach der Entnahme zu kryokonservieren. So können Zelllinien auch zu einem späteren

Zeitpunkt angelegt werden, wenn möglicherweise die Herstellungskosten ihrer Generierung gesunken sind und das Auftreten bestimmter Outcomes in der Geburtskohorte eine fallbezogene Auswahl von zu untersuchenden Subgruppen ermöglicht. Eine Kryokonservierung PBMCs ermöglicht ein späteres Anlegen von Zelllinien bis zu einem Zeitraum von bis zu 12 Jahren (Kleeberger et al. 1999).

4.5 Psychosoziale Expositionen

4.5.1 Allgemeines zur Erfassung psychosozialer Expositionen

Psychosoziale Faktoren haben einen weitreichenden Einfluss auf die Gesundheit von Kindern und spielen eine maßgebliche Rolle für deren Entwicklung (Chida et al. 2008; Haczku & Panettieri 2010; Tamayo et al. 2010). Daher sind psychosoziale Einflüsse auch für die meisten Outcomes als wichtige Einflussgrößen anzusehen und zu erfassen. Eine wichtige Voraussetzung für die Erfassung psychosozialer Einflüsse ist eine konstante Erfassung über die verschiedenen Entwicklungsstadien mit einem einheitlichen Konzept. Hierbei muss die zumutbare Länge der Untersuchungen bedacht werden, so dass eine umfassende Erhebung aller in Frage kommenden psychosozialen Expositionen zu jedem Untersuchungszeitpunkt durchführbar erscheint. Für die Eingrenzung zu erhebender psychosozialer Einflussgrößen und ihrer Erhebungszeitpunkte kann an Erfahrungen anderer Geburtskohortenprojekte (z.B. ALSPAC, NCS und Generation R) angeknüpft werden. Kriterien wie Zeit, Aufwand, Kosten und die Beachtung kritischer Entwicklungsphasen können für die Planung zugrunde gelegt werden. Die Datenerfassung kann auf verschiedenen Ebenen erfolgen. So sollten auf der kommunalen Ebene demographische Daten des jeweiligen Stadtteils genutzt, z.B. Einwohnerdichte, Arbeitslosen-/Sozialhilfequote, Alterstruktur, Migrantenanteil, Haushaltsgrößen, Kriminalität, Einkommensstruktur, oder stadtteilbezogene Informationen mit Hilfe von Geoinformationssystemen generiert werden, z.B. Grünflächen/Parks, *Walkability* bzgl. Sport- und Kulturstätten (Barnes 1997). Des Weiteren sollten die Studienteilnehmer zu individuellen psychosozialen Aspekten (z.B. gesundheitsbezogene Verhaltensweisen, familiäre Umwelt, soziale Unterstützung, Kinderbetreuung und Schule) befragt werden.

In Anhang E sind für jeden der vorgeschlagenen Erhebungszeitpunkte die empfohlene Erfassung psychosozialer Expositionen bei Mutter, Vater und Kind aufgelistet. Aus Anhang F wird zudem ersichtlich, welche psychosozialen Expositionen jeweils für die unterschiedlichen Themenbereiche erfasst werden sollten.

4.5.2 Demographie, Nachbarschafts- und Stadtteilcharakteristika

Zu den demographischen Angaben, die individuell erfasst werden sollen, gehören Basisdaten wie das Alter der Eltern, ihr Beziehungsstatus und ihre Herkunft bzw. Migrationshintergrund, aber auch sozioökonomische Daten wie Haushaltseinkommen, Bildung und Beruf. Diese sollten direkt bei Einschluss in die Studie erhoben und im weiteren Verlauf der Studie aktualisiert werden. Die Frage, ob der biologische Vater ebenfalls kontaktiert werden darf, ist ebenfalls direkt bei Einschluss in die Studie zu stellen. Im weiteren Verlauf der Studie sollen auch für das Kind wichtige Bezugspersonen identifiziert und befragt werden (z.B. Großeltern, Pflegeeltern, nicht-biologischer Vater).

Die Erfassung von Daten aus der Nachbarschaft bzw. des Stadtteils, in dem die Schwangere lebt und später ein Großteil der Kindesentwicklung stattfindet, wurde unter anderen Gesichtspunkten bereits in den Kap. 4.1.5 und 4.2.3 dargelegt. Weitere Daten auf kommunaler Ebene (z.B. Einwohnerdichte, Arbeitslosen-/Sozialhilfequote, Altersstruktur, Migrantenanteil, Haushaltsgrößen, Kriminalität, Einkommensstruktur etc.) sollten – wenn verfügbar – ebenfalls für den Zeitraum der Schwangerschaft generiert sowie im weiteren Verlauf der Studie aktualisiert werden. Da auch hier zu vermuten ist, dass die grundlegenden Merkmale der Stadtteilcharakterisierung über relativ lange Zeiträume stabil bleiben werden, müssen diese auch nur in bestimmten Abständen oder z.B. nach Umzügen aktualisiert werden.

4.5.3 Psychischer Stress und soziale Unterstützung

Typischerweise wird psychischer Stress in epidemiologischen Studien über Selbsteinschätzungen des subjektiv empfundenen Stress per Fragebogen erhoben (Kopp et al. 2010). Als ein Grund hierfür kann die einfache Durchführbarkeit und der Vorteil der niedrigen Kosten sowie des geringen zeitlichen Aufwandes gegenüber Interviews, für die oft Schulungen und erfahrenes Personal zur Auswertung benötigt werden, genannt werden. Zudem können gerade hier wichtige Informationen über subjektives Stressempfinden verloren gehen. Oft werden gekürzte Stress-Skalen verwendet. Dabei sollten die eingesetzten Skalen mit guten psychometrischen Eigenschaften mehr als vier

oder fünf Items umfassen, um das jeweilige Konstrukt angemessen operationalisieren zu können. Ein gekürztes Messinstrument kann so vergleichbar akkurate Ergebnisse liefern wie die ungekürzte Fassung, eine bessere Interpretation ermöglichen und weniger Belastung für die Studienteilnehmer bedeuten (Bowling 2005; Connor et al. 2007).

Die den psychischen Stress hervorrufende Überforderung kann durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden, wie z.B. durch Arbeit, die familiäre Situation, finanzielle Probleme, soziale Isolation, wobei das individuelle emotionale Empfinden von Stress als Vermittler für physiologische Beeinträchtigungen wirkt. Dabei hängt letztlich die Auswirkung von den Stress provozierenden Faktoren von den persönlichen Ressourcen zur Stressbewältigung ab. Aus diesem Grunde ist es wichtig, sowohl die auslösenden Faktoren, als auch den empfundenen Stress zu erfassen. Durch die bereits beschriebene Bestimmung von aussagefähigen Biomarkern (s. Kap. 4.3.4) kann zusätzlich ein Maß für die physiologische Stressantwort erhoben werden.

Bei den Befragungen sollen entwicklungsphasenspezifische Faktoren berücksichtigt werden, wie z.B. Aspekte der Schwangerschaft, später dann der Kindererziehung. Im weiteren Verlauf der Studie wird dabei der Stress des Kindes eine immer stärkere Gewichtung erhalten. Da Stresssituationen ständigen Veränderungen unterliegen können, allerdings auch oftmals chronisch verlaufen, sollten Fragen zum Stressempfinden in regelmäßigen Abständen wiederholt gestellt werden. Gleiches gilt für die Erfassung für Ressourcen der Stressbewältigung, wie z.B. soziale Unterstützung. Mütterlicher Stress kann mit bereits validierten Fragebögen abgefragt werden, wie sie in diversen anderen Geburtskohorten erfolgreich eingesetzt wurden (z.B. ALSPAC, DNBC und NCS). Dabei sollten verschiedene Dimensionen mit verschiedenen Instrumenten erfasst werden: Subjektiv wahrgenommener Stress (z.B. *Cohen's Perceived Stress Scale*), Stress während der Schwangerschaft (z.B. *Prenatal Life Events Scale*), elterlicher Stress (z.B. *Parenting Stress Index – PSI*), arbeitsbedingter Stress (z.B. *Work and Family Conflict Scale*), finanzieller Stress und Lebensereignisse. Die Abfrage sollte parallel zu den Analysen von Kortisol stattfinden, also im 1. und 3. Trimester sowie im 6. und 12. Lebensmonat des Kindes. Zusätzlich auch im 3. und 6. Lebensjahr.

4.5.4 Familiäre Umwelt

Das familiäre Umfeld nimmt nachhaltig Einfluss auf die kindliche Entwicklung und prägt maßgeblich soziale und emotionale Verhaltensweisen. Neben den Eltern spielen mit steigendem Alter auch andere Bezugspersonen (Lehrer, Freunde) eine immer stärkere Rolle (Bugental & Goodnow 1998). Elterliche Erziehungspraktiken und sonstige Einflüsse des privaten Umfeldes sind zudem eine wichtige Quelle für die kognitive Stimulation in der frühen Kindheit und stehen in Korrelation mit der Entwicklung von Schreib-, Sprach- und mathematischen Fähigkeiten (Snow 1993; Bradley et al. 1989).

Als wichtige Faktoren des familiären Umfeldes sind z.B. die Haushaltsstruktur, Qualität der Beziehungen zwischen Haushalts- und Familienmitgliedern, Erwartungen der Eltern, Persönlichkeit der Eltern, häusliche Gewalt, Arbeitsteilung im Haushalt und psychische Gesundheit der Eltern sowie deren kognitiven Fähigkeiten zu erheben. Elterliche Erziehungsstile und -praktiken sind ebenfalls als wichtiger Einfluss auf verhaltensbezogene Outcomes zu erfassen. Hier sollten auch Fragen gestellt werden, zu gewollte Schwangerschaften, wie oft welche Aktivitäten mit dem Kind durchgeführt werden, wie regelmäßig Mahlzeiten eingenommen werden, wie die Einstellung der Eltern gegenüber ihren Aufgaben ist usw. Da die Beziehungsstrukturen innerhalb von Familien Veränderungen (z.B. Trennung der Eltern) unterliegen können, ist die familiäre Umwelt in regelmäßigen Abständen und für die relevanten Entwicklungsphasen zu erfassen. Der genaue Fragenkatalog ist dabei dem jeweiligen Entwicklungsstand anzupassen. Entsprechende Erhebungsinstrumente liegen z.B. aus ALSPAC und der NCS vor, aber auch aus der Mannheimer Risikokinder Studie (Laucht et al. 2000). Hier wurde das familiäre Umfeld mit dem Mannheimer Elterninterview (Esser 1989), der Münchener Ereignisliste (Maier-Diewald 1983) und weiteren Instrumenten erfasst. In der NCS werden mit der *Infant/Toddler Home Observation for Measurement of the Environment* (IT-HOME) erhoben, die eine direkte Beobachtung der Studienteilnehmer vorsieht. Erhebungen dieser Art sind allerdings sehr zeitaufwendig und personalintensiv.

4.5.5 Kinderbetreuung / Schule

Für die Entwicklung des Kindes spielt neben der familiären Umwelt auch die **Kinderbetreuung** eine Rolle. Diese kann sowohl positive als auch negative Folgen für die kindliche Entwicklung haben. So weisen Kinder in qualitativ hochwertigen Kinderbetreuungseinrichtungen bzgl. ihrer kognitiven Entwicklung oft bessere Testergebnisse auf als Kinder, die ausschließlich zu Hause betreut werden oder Zeit in Einrichtungen geringerer Qualität verbringen (Clarke-Stewart & Miner 2008). Kinder in der Kinderbetreuung weisen zudem auch bessere soziale Fähigkeiten in der Interaktion mit anderen auf, jedoch ist die Qualität der Einrichtungen auch mit Verhaltensproblemen bei Kindern assoziiert (Huston 2001). Dabei müssen die zu beobachtenden Effekte natürlich in Verbindung mit dem familiären Umfeld gesehen werden. Da im Verlauf der Studie zu erwarten ist, dass die Kinder immer mehr Zeit in externen Betreuungseinrichtungen – vornehmlich Kindergarten und Schule – verbringen werden, sind deren Einflüsse auf die psychosoziale Entwicklung ebenfalls zu erfassen. Dabei sind sowohl strukturelle (z.B. verbrachte Zeit in der Kinderbetreuung extern oder zu Hause, Ausbildung und Erfahrung der Betreuer, Anzahl der Kinder pro Betreuer), als auch qualitative Merkmale (z.B. kognitiv stimulierende Betätigung, angewandte Disziplinarmaßnahmen, mögliche Stressoren) zu berücksichtigen. Strukturelle Merkmale können dabei gut über Befragungen der Eltern, später auch z.B. der ErzieherInnen oder LehrerInnen erfasst werden. Da direkte Beobachtungen höchstwahrscheinlich zu kostenintensiv sind, kommen als Instrumente z.B. die der *Early Childhood Longitudinal Study* (ECLS) in Frage (Walston et al. 2008). Die Erhebungen sind regelmäßig durchzuführen und dem jeweiligen Entwicklungsstand anzupassen.

4.5.6 Gesundheitsbezogene Verhaltensweisen

Ab einem Alter von 6 Monaten sollte mit der Erfassung der **Mediennutzung** des Kindes begonnen werden. Diese stellt eine wichtige Einflussgröße auf eine Vielzahl von gesundheitsbezogenen Outcomes im Kindes- und Jugendalter dar (Strasburger et al. 2010). Hierbei sollten die Art des Mediums (Bücher, Smartphones, TV, Video, Radio,

mp3-Player, Spielkonsole usw.) erfasst werden, aber auch Dauer und Frequenz der jeweiligen Exposition erhoben werden. Zusätzlich sollte die Art des Inhalts erhoben werden. Medien können Überzeugungen und Verhaltensweisen von Kindern maßgeblich beeinflussen. Laut der Theorie des sozialen Lernens lernen Kinder und Jugendliche durch Beobachtung und Nachahmung. Damit kann auch prägen, was sie auf dem Bildschirm sehen, besonders wenn diese Verhaltensweisen realistisch erscheinen oder belohnt werden. Da die Vulnerabilität für bestimmte Medieninhalte im Laufe der Kindesentwicklung starken Änderungen unterliegt (Strasburger et al. 2009), sollte der tägliche Medienkonsum daher in regelmäßigen Abständen durch Fragebögen erfasst werden.

Aus diversen epidemiologischen Studien ist bekannt, dass **körperliche Aktivitäten** während der Schwangerschaft positiv auf die Gesundheit der Schwangeren wirken können, z.B. über ein vermindertes Risiko von Schwangerschaftsdiabetes und Präeklampsie. Allerdings gibt es inkonsistente Beobachtungen dazu, ob körperliche Übungen während der Schwangerschaft durchweg von Vorteil für die Gesundheit des Fötus sind (Kramer & McDonald 2008; Pivarnik et al. 2006). Die körperliche Aktivität der Mutter kann mit dem oft eingesetzten *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) gemessen werden, der die letzten sieben Tage vor der Befragung erfasst. Dieses Instrument erlaubt die Umrechnung der gesamten körperlichen Aktivität in metabolische Äquivalente, die einen Vergleich der Daten erlauben. Die Erfassung der körperlichen Aktivität der Mutter sollte in der frühen Schwangerschaft für die Studienteilnehmerinnen mit Einschluss zum 1. Trimester erfolgen, zusätzlich und für alle anderen Teilnehmer im 3. Trimester.

Auch die körperliche Aktivität von Kindern ist mit einer Reihe gesundheitsbezogener Outcomes verknüpft. Insbesondere in der jüngsten Vergangenheit verstärkte sich das Interesse an der Art und Häufigkeit kindlicher Bewegung aufgrund ihres Einflusses auf Übergewicht und Diabetes (Hills et al. 2010). Informationen zur Abschätzung der körperlichen Aktivität zum Zeitpunkt des 6. und 12. Lebensmonats können durch Fragen zum Entwicklungsstatus und den dafür üblichen Aktivitäten (z.B. Krabbeln, Laufen) erfasst werden. Im weiteren Verlauf der Studie sollen ebenfalls dem

Entwicklungsstand angepasste Instrumente zur Erfassung der körperlichen Aktivitäten angewandt werden. So könnte für eine subjektive Bewertung der körperlichen Aktivität z.B. auch der MoMo-Fragebogen zum Einsatz kommen (Opper et al. 2007). Es gibt drei verschiedene MoMo-Fragebögen, die nach Alter und Schulart gestaffelt sind. Mit dem Fragebogen werden sehr detailliert Informationen über Umfang, Art und Intensität der Aktivität erhoben. Die Auswertung der Fragebögen erfolgt durch die Bildung von Indices nach Setting (Schule, Alltag, Freizeitsport im Verein, Freizeitsport außerhalb des Vereins). Diese werden durch das Produkt der Dauer und der Häufigkeit gebildet. Die Indizes können dann mit dem Jahresfaktor und evtl. Intensität gewichtet werden. Der Fragebogen wurde evaluiert und im Rahmen der KiGGS-Basisuntersuchung vom Robert Koch-Institut verwendet.

Zusätzlich kann der Einsatz eines portablen Accelerometer zur genaueren Abschätzung der täglichen Bewegung in einer Teilstichprobe im Alter von 5 und 6 Jahren angedacht werden. Es könnte hier der Akzelerometer Actigraph oder Actibelt zum Einsatz kommen. Akzelerometer sind quantitative Messgeräte, die Körperbewegungen über deren Beschleunigungen messen. Man erhält so genannte ActivityCounts, über welche die physische Aktivität über die Zeit geschätzt werden kann. Das Gerät wird an einem Gürtel auf Hüfthöhe getragen und die Messungen in drei Ebenen erfolgen für sieben aufeinander folgende Tage. Die erhobenen Daten werden auf einem internen Speicher gesichert und dann auf den Computer übertragen und ausgewertet. Über ein Computerprogramm können zusätzlich weitere Parameter wie z.B. die Anzahl der gegangenen Schritte pro Tag abgeschätzt werden. Zur Messung der Qualität der Bewegung wird über die Erhebungszeit ein Aktivitätstagebuch geführt.

Alternativ kommt der Pedometer Omron Walking Style II zum Einsatz. Bei diesem Gerät wird die körperliche Aktivität über die Anzahl der täglich gegangenen Schritte abgeschätzt. Die Erhebung erfolgt ebenfalls über 7 Tage und die jeweilige Schrittzahl wird auf einem Datenblatt dokumentiert.

Die Qualität und die Dauer des **täglichen Schlafes** werden zunehmend als wichtiger Einflussfaktor der Kindesentwicklung anerkannt. Auswirkungen der Schlafqualität auf das affektive Verhalten und die kognitive Leistungsfähigkeit wurden bereits

beschrieben (Cao & Guilleminault 2008; Davis et al. 2004; O'Brien & Gozal 2004). Bisher ist wenig darüber bekannt, ob Schlafanomalien während der Schwangerschaft auch mit negativen Folgen für die Gesundheit verbunden sind (Facco et al. 2010). Die Schwangerschaft selbst wird mit Veränderungen im Schlafverhalten in Verbindung gebracht. So wurde ein häufigeres Auftreten von z.B. Schlaflosigkeit und dem *Restless Legs Syndrom* bei Schwangeren berichtet (Pien & Schwab 2004; Sahota et al. 2003; Santiago et al. 2001). Schlafqualität und -dauer am Tag und in der Nacht sollten daher sowohl bei der Mutter während der Schwangerschaft, als auch beim Kind regelmäßig erfasst werden.

Der **Alkoholkonsum** der Mutter soll ebenfalls per Fragebogen während der Schwangerschaft erfasst werden. Als Vorlage kann hier der *Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)* der WHO dienen (WHO ASSIST Working Group 2002). Zu den relevanten Fragen zum Alkoholkonsum gehören Menge, Häufigkeit und Art des Alkohols, sowohl retrospektiv für das Jahr vor dem Zeitpunkt der Schwangerschaft, als natürlich auch im Verlauf der Schwangerschaft selbst (1. und 3. Trimester). Übermäßiger Konsum (*binge drinking*) der Mutter und des Vaters soll auch nach Geburt des Kindes erfasst werden. Zu diesen Erhebungszeitpunkten ist auch die **Einnahme von Drogen** zu erfassen. Auch hier kann der ASSIST als Vorlage dienen, da er eine große Bandbreite illegaler Drogen abdeckt. Im späteren Verlauf soll auch der Konsum von Drogen durch das Kind erhoben werden.

Für die Erfassung des **Rauchens und Passivrauchens** als gesundheitsbezogene Verhaltensweise wird an dieser Stelle auf Kap. 4.1.5 verwiesen.

Die **Medikamenteneinnahme** und **Impfungen** bei Kindern und Jugendlichen sind Hauptformen der Prävention und Therapie von Krankheiten, wie durch den KIGGS belegt werden konnte (Robert Koch-Institut 2008).

So wurde bei der Basisuntersuchung des KIGGS durch die Angaben der Eltern bzw. der Jugendlichen eine Medikamenteneinnahme von 50,8% bei den 0- bis 17-Jährigen für die letzten 7 Tage vor der Befragung angegeben. Bei den 0- bis 2-Jährigen waren es sogar 74,9%, bei denen Arzneimittel verabreicht wurden. Dabei sind es insgesamt

Präparate zur Behandlung akuter respiratorischer Erkrankungen und Arzneimittel zur Prävention von Krankheiten, wie z.B. Karies- und Rachitisprophylaktika, die bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden (Glaeske & Jahnsen 2006).

Bezüglich der Impfquoten konnten laut KIGGS trotz eines insgesamt hohen Niveaus deutliche Defizite bei der Immunisierung gegen Krankheiten, wie z.B. Keuchhusten, Hepatitis B, Masern, Mumps, Röteln sowie den Auffrischimpfungen gegen Tetanus und Diphtherie festgestellt werden (Robert Koch-Institut 2008). Darüber hinaus scheinen teilweise deutliche Unterschiede in der Durchimpfung verschiedener Sozialstatusgruppen und Kindern mit bzw. ohne Migrationshintergrund zu bestehen.

Die Modalitäten der Medikamenteneinnahme und der Inanspruchnahme einer Impfung stellen wichtige gesundheitsbezogene Verhaltensweisen dar, sie können aber auch Auskunft über sonst nicht erfasste Krankheiten geben oder eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber bestimmter Infektionen, in dem bestimmten Präparaten entsprechende Outcomes zugeordnet werden. Die Erfassung der Medikamenteneinnahme der Kinder soll zunächst über die Befragung der Mutter ab dem 6. Lebensmonat des Kindes erfolgen. Ab dem 12. Lebensmonat soll sie dann jährlich befragt werden. Zu den Untersuchungszeitpunkten können die Medikamente und sonstigen Präparate (7-Tage Prävalenz) mitgebracht und eingescannt werden (s. auch Kap 4.1.5). Der Impfstatus ist regelmäßig aus den Impfausweisen der Kinder und Jugendlichen zu entnehmen.

Die **Inanspruchnahme medizinischer Versorgung**, insbesondere die Teilnahme an den **Früherkennungsuntersuchungen** U1 bis U9, sollte ebenfalls erfasst werden. Die Früherkennungsuntersuchungen sind Teil des Leistungskataloges der gesetzlichen Krankenversicherung und werden kostenlos angeboten. Dabei werden die Untersuchungen U1 und U2 in der Regel noch in der Geburtsklinik durchgeführt, die Untersuchungen U3 bis U9 dann in den meisten Fällen durch niedergelassene Kinderärzte. Obwohl die Teilnahme an den Untersuchungen insgesamt sehr hoch ist, nimmt sie mit zunehmendem Alter ab (Robert Koch-Institut 2008). Die Teilnahme an den Früherkennungsuntersuchungen ist eine wichtige Gesundheitsvorsorge deren Ziel es ist, Entwicklungsstörungen möglichst früh zu entdecken, um durch die rechtzeitige Einleitung geeigneter Therapien die betroffenen Kinder vor Folgeschäden zu bewahren

oder diese zu verringern. Da die in den U1 bis U9 Untersuchungen erhobenen Daten ebenfalls für die Studie genutzt werden sollen, sind diese nach jedem Untersuchungszeitpunkt zu erfragen. Zusätzlich sollen durch die Erfassung der Krankenkassendaten in regelmäßigen Abständen auch die dort gesammelten Informationen zugänglich gemacht werden. Dies gilt auch für die medizinische Versorgung der Mutter während der Schwangerschaft. Hier ist vor allem nach Art und Häufigkeit der Schwangerschaftsuntersuchungen zu fragen.

Ein **übermäßiges Weinen** des Säuglings ist medizinisch als Weinen definiert, das mindestens drei Stunden am Tag, drei Tage in der Woche und für mindestens drei Wochen anhält (Barr et al. 1992). Das Weinen oder Schreien des Säuglings ohne direkt erkennbaren Grund gehört zu den häufigsten Beschwerden, für die Eltern im ersten Lebensjahr professionellen Rat einholen (St James-Roberts & Halil 1991). Als negative Folgen dieses Verhalten des Säuglings wurden Auswirkungen auf seine kognitive Entwicklung, auf spätere Hyperaktivität sowie auf die Mutter-Kind-Interaktion vermutet, aber nur wenige dieser Annahmen werden bisher durch Ergebnisse empirischer Studien gestützt (Forsyth & Canny 1991; Wolke et al. 2002). Daher sollte auch diese psychosoziale Einflussgröße aufgrund ihres möglichen Zusammenhangs mit der neurologischen Kindesentwicklung erfasst werden. Analog zu anderen Studien und zur Abdeckung des Zeitraums, in welchem ein übermäßiges Weinen verstärkt auftritt, sollte eine entsprechende Befragung zum 3. Lebensmonat stattfinden (Wolke 2000).

5 Outcome-Erfassung

5.1 Hintergrund

Im Folgenden sind die in der Geburtskohorte zur Erfassung empfohlenen Outcomes aufgeführt, die entsprechend der fünf Hauptthemenbereiche gegliedert sind. Da die Vorteile einer Geburtskohortenstudie eine flexible Verknüpfung von umweltbezogenen Einflüssen und gesundheitsbezogenen Endpunkten jenseits eng begrenzter Fragestellungen ermöglicht (Golding 2009a), sollen hier weitere Outcomes erwähnt werden, die für zukünftige Forschungsvorhaben relevant werden können.

Neben der Auswahl der gesundheitsbezogenen Outcomes werden in diesem Kapitel auch Empfehlungen für die Zeitpunkte sowie die Art und Weise ihrer Erfassung aufgeführt. Soweit dies möglich ist und sinnvoll erschien, werden bereits existierende Erhebungsinstrumente vorgeschlagen oder beispielhaft benannt. Erfahrungen aus vergleichbaren Geburtskohortenprojekten sowie insbesondere Empfehlungen durch ENRIECO liegen den Vorschlägen zugrunde (ENRIECO WG reports - *bisher unveröffentlicht*). Hierdurch sollen nicht nur optimale Instrumente identifiziert, sondern auch eine nationale und internationale Vergleichbarkeit der Studienergebnisse sowie die Möglichkeit der Teilnahme an internationalen Konsortien gewährleistet werden. Die Vorschläge zur Outcome-Erfassung wurden während des 2. Fachgespräches im November 2010 vorgestellt und diskutiert. Die Diskussionsergebnisse sind in den vorliegenden Bericht eingearbeitet. Einen Überblick der vorgesehen Erhebungen findet sich in Anhang E, eine Zuordnung der letztlich zu erfassenden Outcomes zu den jeweiligen Themenbereich in Anhang F und eine Übersicht zu den Untersuchungszeiten in Anhang H.

5.2 Neurologische Entwicklungsstörungen bzw. kognitive Fähigkeiten

5.2.1 Auswahl der Outcomes

Beispiele neurologischer Entwicklungsstörungen sind Krankheiten wie Autismus, zerebrale Kinderlähmung, ADHS und Schizophrenie, aber auch Beeinträchtigungen und Entwicklungsverzögerungen kognitiver, motorischer oder sprachlicher Fähigkeiten. Das Ziel der Erfassung neurologischer Entwicklungsstörungen in der Geburtskohorte ist es, zu verschiedenen Zeitpunkten in der Kindesentwicklung sowohl die Abweichungen von altersspezifischen Entwicklungsständen zu detektieren, als auch klinische Manifestationen neurologischer Erkrankungen zu erfassen.

Die Erhebung solcher Störungen in der klinischen Forschung wird üblicherweise über die Erfassung der Krankheitsgeschichte, des stattgefunden Arztkontaktes und den Einsatz spezieller Diagnoseinstrumente bewerkstelligt. Die Festlegung auf eine bestimmte Diagnose läuft dabei stets anhand einer Klassifizierung wie der *Classification of Diseases-Clinical Modification of the World Health Organization* (ICD-10) oder der *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV). Die für eine solche Diagnostik benötigten Kriterien, aber auch die Erfassung relevanter subklinischer Merkmale sollen über einen kombinierten Einsatz von Screeningverfahren und Befragungen beschafft werden, so wie es auch in vergleichbaren Geburtskohorten praktiziert wurde (Daniels et al. 2007; Gunnell et al. 2005; Henrichs et al. 2010; Kesmodel et al. 2010; van Batenburg-Eddes et al. 2010).

In der Geburtskohorte sollten folgende Bereiche neurologischer Entwicklungsstörungen bedacht werden:

- **neurologische und psychische Auffälligkeiten** (Autismusspektrums-Störung, Schizophrenie, Depression, Angst, ADS / ADHS, sonst. Verhaltensauffälligkeiten bzw. Entwicklungsstörungen).
- **kognitive Funktionen** (Allgemeine Intelligenz, Sprachvermögen, Gedächtnisleistung, Exekutive Funktionen).

- **sensorische/motorische Funktionen** (Hörvermögen, visuelle Fähigkeiten, Fein-/Grobmotorik).
- **soziale/emotionale Fähigkeiten** (soziales Verhalten, emotionale Probleme).

Diese Auswahl richtet sich unter anderem nach den Vorschlägen von Dietrich et al. (2004 & 2005) für eine Erfassung von neurologischen Outcomes zur Erforschung des Einflusses von diversen Umweltschadstoffen, den geburtskohortenspezifischen Empfehlungen von Denham et al. (2009), Golding (2009a), McClellan et al. (2009) und White et al. (2009) und den Empfehlungen der Expertinnen und Experten der Fachgespräche.

5.2.2 Erhebungszeitpunkte und -methoden

Eine Früherkennung wichtiger Symptome neurologischer Entwicklungsstörungen wird nur dann möglich sein, wenn zuverlässige Testinstrumente und Elternbefragungen zum Einsatz kommen. Direkte Diagnosetools am Kind sind hierbei zu bevorzugen, allerdings muss darauf geachtet werden, dass diese oft zeitaufwendig sind und damit die Untersuchungsbelastung der Teilnehmenden erhöhen können.

Das rasche Wachstum des Kindes bis in das junge Erwachsenenalter bedingt, dass nicht zu jedem möglichen Zeitpunkt die Wirkungen einer bereits stattgehabten Exposition gegenüber neurotoxischen Stoffen auffällig wird und diese erst später in Erscheinung tritt (Dietrich et al. 2005). So können z.B. nicht feststellbare Effekte im Säuglingsalter keine Beweise dafür sein, dass Umweltschadstoffe keinen Einfluss auf neurologische Outcomes haben. Viele neurokognitive Prozesse entfalten ihre volle Funktionsweise erst zu späteren Zeitpunkten, weshalb bei älteren Kindern (ab dem 7.-8. Lebensjahr) eine breitere Palette an kognitiven, sensorischen, motorischen und emotionalen Fähigkeiten erhoben werden sollte. Eine regelmäßige Erfassung von relevanten Outcomes ist also nötig, um ein realistisches Szenario möglicher Schadwirkungen durch Umweltschadstoffe erhalten zu können.

Es muss darauf geachtet werden, dass die Erfassung der neurologischen Outcomes unter optimalen Bedingungen ablaufen kann. Gerade für Neugeborene und Säuglinge gilt,

dass die Validität eines Tests stark von einer gut kontrollierten Umgebung während der Testdurchführung abhängig ist. So sollten z.B. Lichtverhältnisse, Raumtemperatur, Bequemlichkeit der Möblierung, Anwesenheit einer Vertrauensperson, Lärm und besonders der Einfluss der testenden Person möglichst standardisiert werden (Dietrich et al. 2005). Dies wird schwieriger zu bewerkstelligen sein, wenn die Erhebungen in verschiedenen Untersuchungszentren durchgeführt werden oder – z.B. aus Gründen zur Verringerung des *loss to follow-up* – Hausbesuche stattfinden. Es wird dazu geraten, in jedem Untersuchungszentrum aus Gründen der Standardisierung alle anfallenden Tests von nur einer Person durchführen zu lassen, da gerade bei neuropsychologischen Tests starke Abweichungen der Ergebnisse durch unterschiedlich Testende hervorgerufen werden können (Gregory et al. 1976). Für die meisten, der in großen Studien eingesetzten Verfahren ist es zwar nicht erforderlich, unbedingt einen promovierten Psychologen einzusetzen, allerdings sollte die Person Erfahrung mit dem Einsatz der jeweiligen Testinstrumente haben, eine gewisse Affinität zur Studienpopulation mitbringen, ein umfassendes Training in der Testanwendung erhalten und in regelmäßigen Abständen in Form von Supervision eine Qualitätskontrolle durchlaufen (Brandt & Gorp 1999). Die Testdurchläufe sollten aus letzterem Grund per Video aufgezeichnet und mit Hinblick auf die Einhaltung des Studienprotokolls überprüft werden (Chandlee et al. 2002).

Ein weiterer Faktor, der berücksichtigt werden muss, ist die akute Verfassung des Kindes zum Zeitpunkt der Untersuchung. Besteht der dringende Verdacht auf evtl. die Testergebnisse beeinflussende Krankheiten (z.B. Infektionen der Atemwege, Mittelohrentzündung), sollte ein neuer Untersuchungstermin ausgemacht werden. Da die meisten Testverfahren normale sensorische Fähigkeiten bei den Kindern voraussetzen, sollte vor der Erhebung ein Seh- und Hörtest durchgeführt werden. Diese können auch selbst als Zielvariable genutzt werden.

Bei der Wahl geeigneter Erhebungsinstrumente zur Erfassung neurologischer Entwicklungsstörungen ist es vorteilhaft genau jene zu wählen, die sowohl gute prognostische Werte aufweisen, als auch gegenüber dem Einfluss von Umweltschadstoffen sensitiv sind. Dies setzt gewisse Informationen über die Effekte der jeweiligen Stoffe auf das zentrale Nervensystem voraus. Für viele Schadstoffe

existieren allerdings solche Informationen nicht und sollen erst durch die weitere Erforschung generiert werden. Aus diesem Grunde wird dazu geraten, bei der Erforschung einer breiten Auswahl von potentiell neurotoxischen Chemikalien ein ebenso breites Spektrum an neurologischen Outcomes zu benennen und die besten Testverfahren zu ihrer Erfassung zu wählen (Bernstein 1994; Dietrich et al. 2005). Eine solche Testbatterie soll nach Möglichkeit sowohl weit definierte Outcomes zur Erfassung des kognitiven und neuromotorischen Status berücksichtigen, als auch feinere Instrumente zur Erfassung spezifischer Fähigkeiten bieten, für deren Beeinflussung durch bestimmte Umweltchemikalien bereits ein begründeter Verdacht besteht.

Auch die für eine Untersuchung zur Verfügung stehende Zeit ist ein wichtiges Kriterium bei der Wahl geeigneter Testverfahren neurologischer Outcomes. Beschränkte Energiereserven und Aufmerksamkeitsspannen bei Neugeborenen und Kleinkindern gebieten kurze Testzeiten, ausreichende Pausen zwischen mehreren Erhebungen und möglicherweise mehrere Untersuchungstermine innerhalb mehrerer Tage oder sogar Wochen. Kleinkinder mit einem Alter von weniger als einem Jahr können in der Regel nicht länger als ca. 45 Minuten standardisiert getestet werden, bei zweijährigen Kindern wird eine Zeitspanne von ca. 75 Minuten angenommen (Dietrich et al. 2005). Mit zunehmendem Alter können längere Zeitspannen veranschlagt werden, wenn den Kindern ausreichende Pausen und Verpflegung geboten werden. Sofern validierte Kurzversionen der für den Einsatz in der Geburtskohorte des Bundes vorgesehenen Erhebungsinstrumente existieren, sollten diese gegenüber den Vollversionen bevorzugt werden.

Für das Säuglings- und Kleinkindalter bieten sich zunächst allgemeine Entwicklungstests an, da eine isolierte Betrachtung verschiedener Funktionsbereiche in diesem Alter als noch nicht zulässig erachtet werden (Straßburg et al. 2008). Dennoch soll die Berücksichtigung mehrerer Entwicklungsdimensionen gewährleistet sein, um nicht nur Aussagen über den globalen Entwicklungsstand treffen zu können. Insgesamt sollen nicht nur Merkmale zur Erfüllung bestimmter Diagnosekriterien erfasst werden, sondern auch subklinische Symptome unterhalb diagnostischer Schwellenwerte. Mit Bezug auf die zuvor genannten Kriterien, eine gute Interpretierbarkeit und einem standardisierten Einsatz von geographisch dispers verteilten Studienregionen sowie in

Anlehnung an Empfehlungen für Erhebungszeitpunkte und Testverfahren vergleichbarer Kohortenprojekte (Dietrich et al. 2005; Wilhelm et al. 2008; Golding 2009a; White et al. 2009) sollen folgende Erhebungsinstrumente in der Geburtskohorte des Bundes zur Bestimmung neurologischer Outcomes eingesetzt werden:

Erhebung neurologischer / psychischer Störungen und Beeinträchtigungen der mentalen Gesundheit

Bei der Erfassung psychopathologischer Merkmale im Rahmen einer Geburtskohorte stellt sich zunächst das Problem, dass es für psychiatrische Störungen im Kindesalter oft keine validen Diagnosekriterien gibt (Shaffer et al. 1996). So werden z.B. für die Diagnose einer Depression für Kinder die gleichen Kriterien zugrunde gelegt wie für Erwachsene. Zusätzlich gibt es auch zwischen unterschiedlichen Störungstypen oftmals keine genauen Abgrenzungskriterien, so dass bestimmte Symptome meist mehreren Krankheitsbildern zugeordnet werden können (Reeves et al. 1987). Um dieser Unsicherheit in der Diagnostik psychiatrischer Störungen begegnen zu können, sollte eine breite Erfassung möglicher Symptome und der sie begünstigenden Faktoren angestrebt werden. Das übliche Vorgehen einer solchen Erfassung beinhaltet den Einsatz von diagnostischen Interviews und Fragebögen, letztere ausgefüllt vom Kind selbst, den Eltern oder anderen Personen mit engem Bezug zum Kind, wie z.B. Lehrer (McClellan & Werry 2000). In Anlehnung an McClellan et al. (2009) sollten dabei die Fragebögen zum Screening in der gesamten Geburtskohorte; die wesentlich aufwendigeren Interviews zur Diagnosestellung aber nur in einem Subsample durchgeführt werden. Dieses Subsample kann aus den durch die Screeninginstrumente ermittelten Risikoprobanden bestehen. Aufgrund ihrer weltweiten Public-Health-Relevanz und der Vermutung, dass ihre Ursachen auch in der frühen Entwicklung zu finden sind, sollen dann vor allem Störungen des Autismus-Spektrums, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen und Schizophrenie als primäre Outcomes ermittelt und weiter verfolgt werden (McClellan et al. 2009). Als Screeninginstrumente einer generellen Psychopathologie sollen z.B. das *Toddler Social Emotional Assessment* (ITSEA), welches bis zum einschließlich 3. Lebensjahr zur Erfassung der sozialen und emotionalen Fähigkeiten angewandt werden soll und der

Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) ab dem 4. Lebensjahr (s. auch Erhebung der sozialen und emotionalen Fähigkeiten) dienen. Über den Verdacht auf ADHS können die Instrumente zur Ermittlung der Erhebung der Aufmerksamkeit bzw. Konzentrationsfähigkeit herangezogen werden (s. auch Erhebung der Aufmerksamkeit bzw. Konzentrationsfähigkeit).

Da Schizophrenie üblicherweise erst im späteren Verlauf des Jugendalters, oft auch erst im frühen Erwachsenenalter auffällig wird, kann hier über geeignete Screening- und Diagnoseverfahren zu einem späteren Zeitpunkt entschieden werden, um die bis dato empfehlenswerteste Methode einzusetzen.

Zusätzlich sollen zu jedem Erhebungszeitpunkt mögliche ärztliche Diagnosen und psychopathologische Befunde erfragt werden, auch zu sonstigen Störungen wie z.B. Autismus-Spektrum-Störungen, Depression und Angst. Im später Verlauf kann auch das *Development and Well-Being Assessment* (DAWBA) für ein psychopathologisches Screening eingesetzt werden (Goodman et al. 2000).

Screeningzeitpunkte für generelle Psychopathologie:

- s. Erhebung der sozialen und emotionalen Fähigkeiten

Screeningzeitpunkte für ADHS:

- s. Erhebung der Aufmerksamkeit bzw. Konzentrationsfähigkeit

Screeningzeitpunkte für Schizophrenie:

- ist zu einem späteren Zeitpunkt festzulegen

Das Konzept der **Grenzsteine der Entwicklung**, die durch jährliche Fragebögen erhoben werden können, ist in der Kinderärztlichen Praxis weit verbreitet und wird von verschiedenen Gesundheitsministerien empfohlen (Michaelis 1994). Durch Abfrage in der Kohorte könnte die Bindung der Familien verbessert werden. Darüber hinaus böte dies eine Chance zur Überprüfung der prognostischen Validität dieses Instruments. Derzeit wird an einer aktualisierten Version gearbeitet, die bis zum Beginn der Studie vorliegen wird.

Zeitpunkte der Abfrage ärztlicher Diagnosen und Befunde und Grenzsteine der Entwicklung:

- bis 10. Lebenstag; Befragung in der Klinik (oder zu Hause)
- 6. Lebensmonat; Fragebogen zu Hause
- 12. Lebensmonat; Befragung im Untersuchungszentrum
- 24. Lebensmonat; Fragebogen zu Hause
- 36. Lebensmonat; Befragung im Untersuchungszentrum
- 4. Lebensjahr; Fragebogen zu Hause
- 5. Lebensjahr; Fragebogen zu Hause
- 6. Lebensjahr; Befragung im Untersuchungszentrum

Erhebung neurologischer Beeinträchtigung bei Neugeborenen

In den ersten Lebenswochen laufen eine Vielzahl von Reifungsprozessen im Gehirn des Kindes ab. So verändert sich das spontane Bewegungsmuster in dieser Zeit von „*writhing*“ nach „*fidgeting*“. Erfassung dieser General Movements (GM) mit 3 Monaten – also kurz bevor der Säugling beginnt, gezielte Bewegungen zu erlernen – erlaubt eine sehr viel bessere Prädiktion abnormer neurologischer Befunde in späterem Alter. Basierend auf der Komplexität, Variabilität und Flüssigkeit der Bewegungen werden diese als normal-optimal, normal-suboptimal, leicht abnorm und definitiv abnorm beurteilt. Risikokinder mit definitiv abnormem Bewegungsmuster entwickeln zu über 80% eine Zerebralparese, wobei bei den übrigen Kindern Störungen wie z.B. *minor neurological dysfunctions* (MND) oder intellektuelle Defizite bestanden. Leicht abnorme GM waren unter anderem mit MND, ADHD und aggressivem Verhalten assoziiert, wobei die Prädiktion bei mäßiger Spezifität deutlich niedriger war (Hadders-Algra 2004). Bei Kindern in der Allgemeinbevölkerung ist folgende Befundverteilung zu erwarten: 20-30% normal-optimal, 50-60% normal-suboptimal, 20-30% leicht abnorm und <3% definitiv abnorm. In einer populationsbasierten Studie in Nordholland hatten, bei einer überraschend hohen Prävalenz der Cerebralparese, 3,7% der Kinder definitiv abnorme GM wobei sich ein positiver Wert für eine Cerebralparese von 12% ergab, während der negative prädiktive Wert annähernd 100% erreichte (Bouwstra et al. 2009). In einer randomisierten Ernährungsstudie variierte der Anteil der Kinder mit

leicht abnormen GM in Abhängigkeit vom LCPUFA-Gehalt der Nahrung signifikant (Bouwstra et al. 2003). Zur Analyse der GM im Alter von 3 Monaten sollte darüber nachgedacht werden, diese anhand einer 5- bis 10-minütigen Videosequenz erfolgen zu lassen. Da diese Auswertung zentral und blind gegenüber etwaigen Expositionen erfolgt, ist eine sehr standardisierte Analyse mit hoher Reliabilität nötig. Die Machbarkeit einer Videoaufzeichnung unter Anleitung zu Hause sowie die generelle Durchführbarkeit eines solchen Verfahrens in einer großen Geburtskohorte muss allerdings erst überprüft werden, so dass dieses Verfahren zunächst nur für eine Teilstichprobe empfohlen werden kann.

Erhebungszeitpunkte der *General Movements* (GM):

- Im Alter von 3 Monaten in Form einer Videoaufzeichnung – unter Anleitung zu Hause (Rücksendung des Videos per Post oder online) für eine Teilstichprobe.

Erhebung der allgemeinen Intelligenz und Fähigkeiten

Eine Erfassung der generellen Intelligenz, also den allgemeinen mentalen Fähigkeiten, ist im späteren Vorschul- oder im Schulalter valider möglich als im Kleinkindesalter. Insbesondere ist die prognostische Aussagekraft der Untersuchungen im Kleinkindalter gering. Die Tests zielen besonders auf die Identifikation ausgeprägter Pathologie und diskriminieren besonders im unteren Bereich der Verteilung.

Die weltweit im Kleinkindesalter am meisten verwendeten Tests sind die verschiedenen *Bayley Scales of Infant Development* (Bayley 2006). Dieses Testverfahren misst den allgemeinen Entwicklungsstand von Kindern im Alter von 1 bis 42 Monaten und ist sowohl international, als auch im deutschen Sprachraum weit verbreitet. Die Übertragbarkeit der dem Test zugrunde gelegten Normen des ursprünglich US-amerikanischen Verfahrens scheint durch diverse Validierungsverfahren gerechtfertigt (Straßburg et al. 2008). Dieses Instrument ist häufig in vergleichbaren Studien zu Wirkungen von z.B. Blei, Methylquecksilber und PCB eingesetzt worden. Dennoch sind die *Bayley Scales* als breites Testinstrument zu sehen. Für die Ermittlung feinerer Einflüsse spezifischer Schadstoffe auf genau definierte Fähigkeiten sollten später andere Instrumente eingesetzt werden.

In vergleichbaren Studien wird dieser Test im Alter von 12 Monaten durchgeführt (z.B. NCS). Die Dauer eines solchen Tests beträgt ca. 30 Min. und muss unter standardisierten Bedingungen von einer darin ausgebildeten Person während des Aufenthalts im Untersuchungszentrum durchgeführt werden. Eine autorisierte deutsche Übersetzung der *Bayley Scales of Infant Development-II* liegt seit 2007 vor (Reuner et al. 2007). In dieser sind allerdings nur die kognitiven und motorischen Bewertungsskalen übernommen, die Skala der Verhaltensbeurteilung wurde nicht übersetzt. Mittlerweile liegt auch eine dritte Edition der *Bayley Scales* vor (Bayley 2006), von der es allerdings noch keine deutsche Adaption oder autorisierte Übersetzung gibt. Derzeit wird international schon mit der aktualisierten Fassung *Bayley III* gearbeitet, die wahrscheinlich in 3-4 Jahren auch in einer deutschen Fassung vorliegen wird.

Die Nachteile der *Bayley Scales* sind, dass sie eher dafür geeignet sind, mittelgradige und schwere Störungen früh zu erkennen. Für die im Kontext der geplanten Studie notwendige Erfassung subtilerer Störungen könnte der Test daher ungeeignet sein. Es stellt sich hier also die Frage, ob in der Kohorte mit erheblichem Aufwand im Kleinkindalter eine ausführliche Testung auf eher subtile zu erwartende Störungen erfolgen sollte, die sich sehr viel besser bei einer Intelligenztestung im Vorschul- und Schulalter erkennen lassen. Der Einsatz des *Bayley* wäre nur dann gerechtfertigt, wenn entweder die Kohorte nur mit kurzer Laufzeit bewilligt würde, mit einer hohen Rate an *losses to follow-up* gerechnet wird oder die Notwendigkeit besteht, Studienergebnisse zum allgemeinen Entwicklungsstand bereits im frühen Verlauf der Geburtskohorte zu erhalten.

Für die Erfassung der allgemeinen Intelligenz und des Entwicklungsstandes im Alter von 6 Jahren kann die *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence III* (WPPSI-III) eingesetzt werden (Wechsler 2002). Es existiert mittlerweile eine deutsche Version dieses Testverfahrens (Petermann 2009). Die *Wechsler Scales* sind das am häufigsten eingesetzte Instrument zur Erfassung der allgemeinen Intelligenz in diesem Altersbereich und harmonisiert mit weiteren Wechsler-Tests für spätere Altersklassen, die ebenfalls häufig eingesetzt werden und somit auch für den Einsatz im weiteren Verlauf der Geburtskohorte des Bundes in Frage kommen. Ein Kritikpunkt des WPPSI-

III ist, dass seine Differenzierungsstärke vor allem im mittleren Leistungsbereich liegt. Das bedeutet, für extreme Fälle sind die im Test gestellten Aufgaben größtenteils zu schwer oder zu leicht und so können über hochbegabte bzw. geistig beeinträchtigte Kinder keine präzisen Aussagen mehr getroffen werden. Beim Einsatz im Alter von drei Jahren ist der WPPSI III für viele begabte Kinder zu einfach, während schwächere Kinder die Kooperation häufig wegen Überforderung verweigern. Da dieses Problem aber auch für einige alternative Testverfahren, wie z.B. dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder besteht, sollte die WPPSI-III besonders im Hinblick auf seine weite Verbreitung und seinen Einsatz in einer Vielzahl von Studien aus Gründen der Vergleichbarkeit eingesetzt werden. Der Test wird von geschultem Personal durchgeführt, als Testdauer werden ca. 40 Min. veranschlagt. Eltern sind im Vorschulalter besonders interessiert an den Ergebnissen eines IQ-Tests. Im Interesse hoher Teilnahmeraten macht es deshalb Sinn im Vorschulalter eine IQ Testung durchzuführen.

Für den weiteren Verlauf der Studie müssen zum jeweiligen Zeitpunkt geeignete Testverfahren ermittelt und für den Einsatz in der Geburtskohorte des Bundes bewertet werden. Momentan sind der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder IV (HAWIK-IV; ca. 60-80 Min. Durchführungszeit) ab einem Alter von 6 Jahren oder die WPPSI-III in der Version für 4 bis 8-jährige (ca. 40-50 Min. Durchführungszeiten) die Instrumente mit der weitesten Verbreitung (Petermann et al. 2007; Straßburg et al. 2008). Ab dem Alter von 7 Jahren wird zusätzlich auch die Erhebung von möglichen Lernschwierigkeiten durch Screeningverfahren zur Ermittlung der akademischen Fähigkeiten interessant. Hier bieten sich neben der Abfrage der schulischen Leistungen (z.B. Schulnoten) vorrangig akademische Testverfahren, d.h. standardisierte Schulleistungstests, an.

Erhebungszeitpunkte der allgemeinen Intelligenz und Fähigkeiten des Kindes:

- Ggf. *Bayley Scales of Infant Development* im Alter von 12 Monaten
- WPPSI-III im Alter von 6 Jahren
- HAWIK-IV möglichst erst im Alter von 8 Jahren

Erhebung des Sprachvermögens

Die Ursachen von Störungen der Sprachentwicklung sind überaus heterogen (z.B. Störungen des Hörvermögens, Intelligenzdefekte, Autismusstörungen, unzureichende sprachliche Anregung). Bei Testung im Kleinkindesalter ist darüber hinaus die immense physiologische Variabilität in der Entwicklung zu berücksichtigen. Ob möglicherweise auch die Exposition gegenüber toxischen Einflüssen die Sprachentwicklung beeinflussen kann ist unklar, jedoch wegen der heterogenen Ursachen schwer zu erfassen: Die Exposition gegenüber toxischen Substanzen ist sehr wahrscheinlich mit sonstigen Determinanten eines „sprachlich ungünstigen Milieus“ assoziiert. Den Effekten auf Sprache kann somit ein Effekt auf den IQ zugrunde liegen. Es ist fraglich, ob unzureichende Sprachanregung durch die erfassten Sozialdeterminanten / Migrantens-Status abgebildet werden.

Tests zur Erfassung von rezeptiven und expressiven Sprachleistungen bei Kindern wurden vor allem mit dem Ziel entwickelt, Sprachauffälligkeiten zu identifizieren. Die Differenzierung im mittleren und oberen Bereich ist weniger gut. Elternfragebögen (geringer diagnostischer Aufwand) erlauben es in der Regel nur expressive Sprachstörungen zu erfassen. Die Erfassung rezeptiver Sprachstörungen ist ungleich aufwändiger und erfordert eine Testung. Fast alle Patienten mit einer rezeptiven Sprachstörung haben auch eine expressive Störung. Nicht jedoch alle Patienten mit einer expressiven Sprachstörung haben auch eine rezeptive Störung. Die vorhandenen deutschsprachigen Tests sind nur zum Einsatz bei muttersprachlich deutschen Kindern geeignet. Die biographische Relevanz einer gestörten Sprachenentwicklung resultiert zu einem nicht unerheblichen Teil aus der Assoziation mit Lese-Rechtschreibstörungen.

Die Elternfragebögen für die Früherkennung von Risikokindern (ELFRA) überprüfen expressive Sprache auf einer stetigen Skala und messen expressive Sprache. Somit lassen sich Einflüsse auch im Durchschnittsbereich abbilden. Diese bieten den Vorteil, dass sie nicht in Anwesenheit eines Interviewers, sondern von den Eltern zu Hause ausgefüllt werden können (Sachse & von Suchodoletz 2007). Damit muss die Erfassung des Sprachvermögens nicht während der Kontakte im Untersuchungszentrum durchgeführt werden. Ein weiterer Vorteil der ELFRA ist die Dauer des Tests, die in der Regel nur ca. 15 Min. in Anspruch nehmen. Es existiert mit dem ELFRA-1 ein

Instrument für den 10. bis 12. Lebensmonat des Kindes, mit dem ELFRA-2 eines für den 21.-24. Lebensmonat. Diese sollten ursprünglich in den U6 und U7 Vorsorgeuntersuchungen eingesetzt werden, aber viele Pädiater halten sich nicht an eine entsprechende Empfehlung (Sachse & von Suchodoletz 2007), so dass hier durch den Einsatz von ELFRA ein eventueller Mehrwert für die Teilnehmenden geschaffen werden kann. Es konnte gezeigt werden, dass eine hohe Übereinstimmung zwischen den Screeningergebnissen der ELFRA-2 und aufwendigeren Methoden zur validierten Ermittlung von Sprachentwicklungsstörungen, wie z.B. den Sprachentwicklungstests für zweijährige Kinder (SETK-2) oder den *Reynell Developmental Language Scales III* (RDLS-III), besteht (Sachse et al. 2007a). Die Ergebnisse des ELFRA-2 erlaubenmäßige Prognosen der zukünftigen Sprachentwicklung eines Kindes (Kothe et al. 2005). Für den ELFRA-1 liegen hierzu allerdings bedeutend schlechtere Ergebnisse vor, so dass nur der Einsatz des ELFRA-2 empfohlen wird (Sachse et al. 2007b).

Die sehr viel kürzeren SBE-2(3)-KT Fragebögen differenzieren vor allem im unteren Bereich. Im Rahmen der Kohorte ist der Einsatz des SBE-2-KT – ein frei verfügbarer Test – sinnvoll, um diesen an einer größeren Fallzahl zu validieren. Der Einsatz des SBE-3-KT im Alter von 3 Jahren ist notwendig, weil sowohl ELFRA 2 wie SBE-2-KT aktiven Wortschatz, aber nicht grammatikalisch korrekte Sprache erfassen.

Ein einfacher Sprachtest für das Vorschulalter ist der Heidelberger Auditive Screening in der Einschulungsdiagnostik (HASE). Dieser ist jedoch nicht Fragebogen basiert, aber durch angeleitetes Personal im Untersuchungszentrum durchführbar (http://www.ph-heidelberg.de/wp/schoeler/Datein/Abschlussbericht_EVER-HASE_Feb-2007.pdf, am 23.10.10.). Vor dem Hintergrund ihrer differenziellen Validität (Schöler 1999) wurden die drei Aufgaben *Nachsprechen von Sätzen (NS)*, *Wiedergeben von Zahlen-Folgen (WZ)* und *Nachsprechen von Kunstwörtern (NK)* in das *Heidelberger Auditive Screening in der Einschulungsuntersuchung (HASE)* (Brunner & Schöler 2002) einbezogen. Die vierte Aufgabe, das *Erkennen von Wortfamilien (EW)* ergänzt die Aufgaben zur Erfassung von auditiven Informationsverarbeitungsleistungen (deren Störung als zugrunde liegend für eine Reihe von Sprach- und Schriftspracherwerbsproblemen gelten), um die Erfassung der Fähigkeit, „vom Klang eines Wortes zu abstrahieren und trotz ähnlicher Klanggestalt nach semantischer

Zusammengehörigkeit zu kategorisieren“ (Brunner & Schöler 2002). *EW* wurde aus dem *Heidelberger Vorschulscreening (HVS)* (Brunner et al. 2001) übernommen.

- Das *Nachsprechen von Sätzen (NS)* überprüft Sprachverständnis, akustische Wahrnehmung und Produktion (kulturelle Effekte haben Einfluss).
- Die *Wiedergabe von Zahlen-Folgen (WZ)* überprüft verbales Gedächtnis (kulturelle Faktoren haben weniger Einfluss).
- Das *Erkennen von Wortfamilien (EW)* überprüft das Sprachverständnis (IQ und kulturelle Einflüsse sind von Bedeutung).
- Das *Nachsprechen von Kunstwörtern (NK)* sowie eines Zauberwortes überprüft akustische Wahrnehmung und Sprachproduktion (kulturelle Effekte haben keinen Einfluss).

Eine computergestützte Version und CD zum Abspielen der vorgegebenen Wörter liegt vor (Dauer: ca. 15 Minuten; kann auch bei nicht muttersprachlich deutschen Kindern eingesetzt werden; wurde im Rahmen von Schuleingangsuntersuchungen eingesetzt und überprüft: prognostische Validität bzgl. schulischer Leistungen (Lesefähigkeit, Rechtschreibung) sowie sprachlicher Kompetenz in der 3. Schulklasse belegt; als Screening Test zur Vorhersage von möglicher Lese-Rechtschreibschwäche (LRS) zwar vertretbare Sensitivität aber geringer positiver prädiktiver Wert).

Für die weitere Erfassung des Sprachvermögens könnte der Sprachstandserhebungstest für Fünf- bis Zehnjährige (SET 5-10) eingesetzt werden. Dieser Test nimmt eine an die jeweilige Entwicklungsstufe angepasste, umfassende Beurteilung des Sprachstandes vor. Das Verfahren dient damit der differenzierten Erfassung der sprachlichen Fähigkeiten sowie der Überprüfung der Verarbeitungsgeschwindigkeit und der auditiven Merkfähigkeit. Besonderes Augenmerk liegt auf der Erfassung der sprachlichen Leistung bei Risikokindern, das Spektrum der Anwendung erstreckt sich auf verschiedene Gruppen, z.B. auch Kinder mit Migrationshintergrund (Petermann & Fröhlich 2010). Die Durchführung erfolgt hochstandardisiert, die Durchführungsdauer beläuft sich insgesamt auf ca. 45 Min. (SET 5-10). Insgesamt scheint der Test von Kindern gut angenommen zu werden, die standardisierte Durchführung und Auswertung soll eine einfache und ökonomische Handhabung gewährleisten

(Petermann & Fröhlich 2010). Da der SET 5-10 allerdings erst vor kurzem entwickelt wurde, sollten die bis zum Einsatz in der Geburtskohorte (angedacht ist dies im Rahmen der Untersuchung im 6. Lebensjahr des Kindes) vorliegenden Erfahrungen anderer Studien überprüft und anschließend über das geeignetste Testverfahren entschieden werden.

Es stellt sich im Kontext eingangs ausgeführter Fakten zur Sprachentwicklung und deren Störungen die Frage, ob im Rahmen dieser Studie eine gesonderte Erfassung der Sprachentwicklung im Schulalter – die über eine Erfassung im Rahmen der Intelligenztests hinausgeht – angestrebt werden soll.

Da Störungen der sprachlichen Entwicklung in engem Zusammenhang mit spezifischen Störungen der schulischen Leistungsfähigkeit stehen, sollte eine Testung diese Dimension berücksichtigen. Hierzu wurden kürzlich neue Testverfahren entwickelt, z.B. soll der BUEGA - einsetzbar ab der 1. Klasse - im Grundschulalter relevante Teilleistungsstörungen sowie Aufmerksamkeitsstörungen ökonomisch erfassen. Folgende Leistungsbereiche werden geprüft: verbale Intelligenz, nonverbale Intelligenz, expressive Sprache, Lesen, Rechtschreibung, Rechnen und Aufmerksamkeit. Im ebenfalls erst kürzlich erschienen P-ITA werden die Leistungsbereiche verbale Intelligenz, Wortschatz, Expressive Sprache, Phonologische Bewusstheit, Verbales Kurzzeitgedächtnis, Lesen (sinnhaft und sinnfrei) sowie Rechtschreibung (sinnhaft und sinnfrei) geprüft.

Erhebungszeitpunkte des Sprachvermögens des Kindes:

- 24. Lebensmonat (ELFRA-2 + SBE -2- KT); Fragebogen zu Hause.
- 36. Lebensmonat (SBE- 3-KT); Fragebogen zu Hause.
- 6. Lebensjahr (HASE + ggf. BUEVA (BUEGA), P-ITA); im Untersuchungszentrum.
- 8. Lebensjahr: HAWIK-IV

Erhebung der Fein- und Grobmotorik

Eine erste Erhebung der Fein- und Grobmotorik könnte durch die Integration der motorischen Aspekte in der deutschen Version der *Bayley Scales of Infant*

Development-II statt (Reuner et al. 2007) erfolgen. Da diese aber nur sehr grob ist und nur im unteren Bereich differenziert, wären diese Testergebnisse allein für die zentrale Frage der Studie nicht aussagekräftig. Die Erfassung der motorischen Fähigkeiten in der Geburtskohorte sollte durch einen standardisierten, weltweit anerkannten Test, die *Movement Assessment Battery for Children II* (M-ABC-2), erfolgen. Die M-ABC-2 gehört international zu den am häufigsten eingesetzten Testverfahren zur Erfassung der motorischen Leistungsfähigkeit und seit 2008 liegt eine deutsche Fassung des Verfahrens vor (Petermann 2008). Die M-ABC-2 ist für die Erfassung der motorischen Leistungsfähigkeit von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren konzipiert. Auffällige Befunde sind ein Kriterium für die *Diagnose Developmental Coordination Disorder* (DCD) (im DSM-IV) bzw. *Specific developmental disorder of motor functions* (SDDMF) in der ICD-10 Klassifizierung. Da diese Diagnose aber erst ab einem Alter von 5 Jahren gestellt werden sollte (EACD European Academy of Childhood Disability, consensus statement August 2010), sollte die Testung erst im 6. Lebensjahr durchgeführt werden. Die Testdurchführung dauert ca. 20-30 Min., in dieser Zeit werden Handgeschicklichkeiten, Ballfertigkeiten sowie die Fähigkeit zur Balance erhoben. Für alle drei Komponenten und für die Ermittlung des Gesamtwerts werden dem Alter angepasste Standardwerte und Prozentränge angegeben. Da mit der M-ABC-2 die motorische Leistungsfähigkeit über ein großes Altersspektrum erfasst werden kann, werden insgesamt drei Testbatterien für unterschiedliche Altersbereiche angeboten. Alle Testbatterien sind nach demselben Prinzip aufgebaut und so werden jeweils die gleichen Fähigkeiten über ähnliche Aufgabentypen bestimmt. Dadurch kann ein genaues Profil über die motorischen Fähigkeiten des Kindes erstellt werden. Qualitative Beobachtungen, die während der Testdurchführung gemacht werden, können auch in die Beurteilung mit einfließen. Die M-ABC-2 wurde in diversen Studien an Kindern zur Erfassung der motorischen Fähigkeiten eingesetzt (Tsai et al. 2008; Evensen et al. 2009; Kooistra et al. 2009; Rosenbaum et al. 2009).

Erhebungszeitpunkte der Fein- und Grobmotorik des Kindes:

- 6. Lebensjahr (M-ABC-2); im Untersuchungszentrum.

Erhebung der visuellen Fähigkeiten

Die Erfassung krankheitsbedingter Visusstörungen erfordert eine augenärztliche Visusbestimmung, die frühestens ab dem Alter von 3 Jahren, besser jedoch im Alter ab 5 Jahren erfolgen kann. Eine solche augenärztliche Untersuchung sollte auch aus Zeitgründen nicht Bestandteil der Untersuchung im frühen Verlauf der Geburtskohorte sein und kann für spätere Untersuchungen erneut angedacht werden. Visuelle Verarbeitungsstörungen, die im Schulalter relevant sein können, können im HAWIK-IV aus den zehn Kerntests, die ein breites Spektrum zentral visueller Wahrnehmungsleistungen erfassen, erkannt werden. Dazu gehören Figur-Grund-Unterscheidung, visuell-räumliches Vorstellungsvermögen, die Fähigkeit zur Analyse und Synthese visueller Stimuli, visuelles Kurzzeitgedächtnis, visuomotorische und visuokonstruktive Leistungen. Die Auswertung ermöglicht neben der Ermittlung eines Gesamt-IQs eine Profilanalyse und die Zusammenfassung einzelner Untertests u.a. zu den Indexwerten: Wahrnehmungsgebundenes logisches Denken und Sprachverständnis (Karch 1999).

Die Abfrage bestehender Befunde zu visuellen Einschränkungen kann allerdings in regelmäßigen Abständen per Fragenbogen erfasst werden, wie es auch für die Erhebung von Störungen des Hörvermögens empfohlen wird.

Erhebungszeitpunkte der visuellen Fähigkeiten des Kindes:

- 8. Lebensjahr als Teilauswertung im HAWIK –IV; im Untersuchungszentrum.

Erhebung des Hörvermögens

Grundsätzlich zu sind verschiedene Formen von Hörstörungen im Kindesalter zu unterscheiden:

- Frühkindliche Hörstörungen, die selten – 1-2% – jedoch meist mittelschwer oder schwer und damit von hoher Relevanz sind: Ohne Frühdiagnostik und Therapie verläuft die Hörbahnreifung unzureichend und eine normale Sprachentwicklung bleibt aus. Deshalb wurde in Deutschland ein apparatives Hörscreening bereits unmittelbar nach der Geburt eingeführt.

- Erworbene Hörstörungen im Rahmen von Infektionen sind häufig – fast alle Kinder machen mindestens eine Mittelohrentzündung durch. Diese können z.B. bei Hörtestungen im Rahmen von Schuleingangsuntersuchungen bei 1-20% der Kinder nachgewiesen werden – je nachdem ob in der Infekt-Saison oder außerhalb untersucht wird. Diese Störungen sind zeitlich begrenzt.
- Das Konzept der auditiven Wahrnehmungsstörungen wurde in den letzten Jahren in Deutschland intensiv diskutiert. Möglicherweise sind diese Störungen im Kontext schulischer Leistungen von Bedeutung und einer gezielten Therapie zugänglich. Die Diagnose dieser Störungen erfordert aufwändige Untersuchungen. Ein einfacher Screening-Fragebogen mit gesicherter Validität, der im Rahmen der Kohorten-Studie eingesetzt werden könnte, existiert nicht. Eine entsprechende Untersuchung könnte aber bei Kindern mit LRS oder ADHS durchaus sinnvoll sein.

Fraglich ist, ob Kinder mit angeborenen bzw. frühkindlich erworbenen Hörstörungen in der Kohorte identifiziert werden sollten. Dies ist das Ziel des in Deutschland seit 2009 eingeführten universellen Neugeborenen-Hörscreenings (Hoth 2009). Hierbei handelt es sich um eine nicht honorierte Pflichtleistung der Geburtskliniken. Probleme sind insbesondere die flächendeckende Qualitätssicherung und die Durchführung der Kontrolluntersuchungen auffälliger Screening-Befunde (Nennstiel-Ratzel et al. 2007). Deshalb sollte im Alter von einem Jahr die Durchführung des Screenings und die Abklärung auffälliger Befunde abgefragt werden. Nicht alle genetischen Störungen können durch das OAE-Screening erkannt werden, andere manifestieren sich erst im Laufe der Kindheit (Fortnum et al. 2001).

Da Eltern meist den Erstverdacht für Hörstörungen ihrer Kinder haben (Thompson & Thompson 1991), sollte dieser Verdacht bei jeder Untersuchung abgefragt werden (z.B. über Fragen wie: „Wurde ein Neugeborenen-Hörscreening durchgeführt?“, „Ist ein Tracking auffälliger Befunde erfolgt?“, „Elternverdacht auf Hörstörung?“).

Die etwaige weitere Abklärung muss im Gesundheitssystem erfolgen. Gesicherte inzidente Hörstörungen sollten dann ebenfalls erfragt werden. Für den weiteren Verlauf der Studie (also für Alter > 6 Jahre) kann sich für die Erfassung des Hörvermögens am

Vorgehen des KUS orientiert werden, in dem auch Hörtests eingesetzt wurden (Umweltbundesamt 2009b).

Erhebungszeitpunkte für das Hörvermögen des Kindes:

- Ab 12. Lebensmonat jährlich; per Fragebogen.

Erhebung der sozialen und emotionalen Fähigkeiten

Im Zuge der sozialen und emotionalen Entwicklung von Kindern erlangen diese eine Reihe von Fertigkeiten zur Regulation und zum Ausdruck von eigenen Gefühlen sowie dem Erkennen von Gefühlsäußerungen anderer. Kommt es beim Erwerb sozialer und emotionaler Kompetenzen zu Entwicklungsverzögerungen, kann dies zu einem auffälligen Sozialverhalten und schulischen Problemen führen (Wiedebusch & Petermann 2006). Eine Fremdeinschätzung durch die Eltern wird bei Vorschulkindern als das geeignetste Screeningverfahren angesehen und Elternfragebögen werden dabei als hoch effizient eingestuft (Martin 1991). Für die Befragung der Eltern spricht auch, dass sie die meiste Zeit mit dem Kind verbringen und so Verhaltensweisen ihres eigenen Kindes in verschiedenen Situationen am genauesten beobachten (Harris-Solomon 2001; Squires et al. 2001). Für eine erste umfassende Erhebung diverser Aspekte emotionaler und sozialer Fertigkeiten von Kleinkindern steht das *Infant Toddler Social Emotional Assessment* (ITSEA) bzw. dessen Kurzversion *Brief Infant Toddler Social Emotional Assessment* (BITSEA) zu Verfügung (Briggs-Gowan et al. 2004), wie es auch in der NCS eingesetzt werden soll (Denham et al. 2009). Mit diesem Instrument können sozial-emotionale Probleme und Fertigkeiten im Altersbereich vom 12. bis 36. Lebensmonat erfasst werden. Die Bearbeitungszeit beträgt dabei ca. 10 Min. und die Sensitivität ca. 80–100% sowie Spezifität ca. 80% (Wiedebusch & Petermann 2006).

Für den weiteren Verlauf der Studie wird der Einsatz des *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ) empfohlen (Goodman 1997). Dieses Verfahren wurde bereits erfolgreich im KiGGS und in ALSPAC angewandt (Robert Koch-Institut 2008; Araya et al. 2009; Evans et al. 2009). Der SDQ ist ein in Großbritannien entwickeltes Instrument zur Erfassung von Verhaltensstärken und -auffälligkeiten bei Kindern und

Jugendlichen im Alter von 4 bis 16 Jahren. Der kurze Fragebogen kann in etwa fünf Minuten von Eltern und Lehrern sowie in einer Selbstbericht-Version von Jugendlichen ausgefüllt werden. Das bereits umfassend validierte englische Original wird zunehmend in der klinischen Praxis und Forschung eingesetzt. Das Instrument wird seit 1997 im deutschsprachigen Raum verwendet (SDQ-Deu). In ersten Validierungsstudien zeigte sich für die Eltern-, Lehrer- und Selbst-Versionen, dass der SDQ-Deu hochsignifikant mit erheblich längeren Standardinstrumenten, wie z.B. *Child Behavior Checklist*, korreliert (Klasen et al. 2003). Im SDQ werden fünf Verhaltensbereiche erfasst (Emotionale Probleme, Verhaltensprobleme, Hyperaktivität, Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen, prosoziales Verhalten), für die jeweils eine eigene Auswertung erfolgen kann. Im KiGGS wurden über die Eltern Kinder ab 3 Jahren erfasst. Für den weiteren Verlauf der Geburtskohorte des Bundes ist eine Selbstbefragung der Kinder und Jugendlichen mit dem SDQ vorgesehen.

Da gerade auf dem Feld der Erfassungsmethoden sozialer und emotionaler Fertigkeiten bei Kindern im deutschsprachigen Raum Weiterentwicklungen hin zu einer detaillierteren Erfassung spezifischer Domänen zu erwarten sind (Wiedebusch & Petermann 2006), sollten Neuerungen für den Einsatz in der Geburtskohorte des Bundes zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt überprüft werden. Für eine tiefere Erhebung der seelischen Verfassung ggf. in einem Subsample kann auch über den Einsatz von weiteren Instrumenten in Anlehnung z.B. an die BELLA Studie (eine Studie zum seelischen Wohlbefinden und Verhalten von Kindern und Jugendlichen in Deutschland), die im Rahmen von KiGGS durchgeführt wurde, nachgedacht werden (Ravens-Sieberer et al. 2007).

Für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern, die nicht unmittelbar zur Kategorie der sozialen und emotionalen Fähigkeiten zu zählen ist und auch für weitere Themenbereiche eine Rolle spielt, können die KIDSCREEN Fragebögen eingesetzt werden, die für Kinder und Jugendliche im Alter von 8 bis 18 Jahren entwickelt und normiert wurden (Ravens-Sieberer & the European KIDSCREEN Group 2006). Diese Zusammenstellung von Befragungen wurde in verschiedenen europäischen Ländern unter besonderer Berücksichtigung kindlicher Konzepte von

Gesundheit und Wohlbefinden konstruiert und kann als Screening, Monitoring und Evaluationsinstrument eingesetzt werden.

Erhebungszeitpunkte der sozialen und emotionalen Fähigkeiten des Kindes:

- 24. Lebensmonat (Elternbefragung mit (B)ITSEA; ggf. Ergebnisse der EEE U7); Fragebogen zu Hause.
- 5. Lebensjahr (Elternbefragung mit SDQ); Fragebogen zu Hause.
- 6. Lebensjahr (Elternbefragung mit SDQ); Fragebogen zu Hause.

Erhebung der Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit

Unter diese Kategorie werden eine Vielzahl genauer spezifizierte kognitive Prozesse gefasst, die nicht alle für die Untersuchung in der Geburtskohorte des Bundes in Frage kommen können. Um hieraus eine adäquate Auswahl zu treffen, wurde sich besonders an den Empfehlungen für die NCS orientiert (White et al. 2009). Die dort zu erfassenden Merkmale sollen im Alter von 3 bis 6 Jahren aus einer Kombination der *Conners' Rating Scale – Revised* (CRS-R) und dem *Conners Continuous Performance Test II* (CPT-II) erhoben werden (Conners 1990, 1995). Die Rating Scales von Conners sind das bekannteste Verfahren zur Erfassung von kindlichen Aufmerksamkeitsstörungen und Hyperaktivität und gehen über die im SDQ gestellten Fragen zur Aufmerksamkeit bzw. Aktivität hinaus. Sie liegen für Eltern und Lehrer in Fragebogenform als Kurz- (ca. 15 Min.) sowie Langversionen (ca. 45 Min.) vor und beinhalten Verhaltensbeschreibungen, die jenen in der ICD-10 ähneln. Die CRS-R sind in unterschiedlichen Übersetzungen auch im deutschsprachigen Raum verfügbar. Es wird zunächst die Befragung der Eltern mit der Kurz-Version (CPRS-R:S) empfohlen, da diese eine geringere zeitliche Belastung für die Eltern darstellt. Im späteren Verlauf der Studie kann über die zusätzliche Befragung von Lehrern und Selbstbefragungen der Kinder entschieden werden.

Der CPT-II ist ein computerbasiertes Verfahren, das der Erfassung der selektiven Aufmerksamkeit, der Daueraufmerksamkeit sowie des impulsiven Verhaltens eines Kindes dient. Hier werden wechselnde visuelle oder akustische Stimuli mit einem definierten Zielreiz, auf den die Testperson reagieren soll, eingesetzt. Es kann ab dem

Alter von 6 Jahren eingesetzt werden, allerdings erscheint der Einsatz des CPT II wenig sinnvoll, da zwar die Sensitivität recht hoch ist, die Spezifität aber sehr gering ausfällt. Ähnlich verhält es sich auch mit der *Kitap*: Bei diesem Verfahren kommen noch gravierende Re-Test-Reliabilitätsmängel hinzu (Kienle et al. 2005).

ADHS Questionnaire: Erhebungszeitpunkte für die Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit des Kindes:

- 4. Lebensjahr (Elternbefragung mit CPRS-R:S); Fragebogen zu Hause.
- 5. Lebensjahr (Elternbefragung mit CPRS-R:S); Fragebogen zu Hause.
- 6. Lebensjahr (Elternbefragung mit CRS-R); Fragebogen zu Hause.

5.3 Reproduktive Entwicklung

5.3.1 Auswahl der Outcomes

Standardisierte **anthropometrische Messungen** gelten als Standardverfahren bei der Ermittlung endokrin-sensitiver Endpunkte (Arbuckle et al. 2008). Genauere Informationen zur Anthropometrie werden in Kap. 5.3.2 bereitgestellt.

Frühe Endpunkte der reproduktiven Gesundheit

Früh- oder Fehlgeburten sind als wichtige Outcomes zu betrachten, da die *in utero*-Exposition gegenüber EDC (wie auch vielen anderen umweltbedingten Expositionen) in einer Frühgeburt resultieren kann. Man spricht von einer Frühgeburt, wenn das Kind vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche zur Welt kommt.

Der **ano-genitale Abstand** ist ein geschlechtsspezifisches Merkmal, welches durch den pränatalen Einfluss von Hormonen beeinflusst werden kann. Durchschnittlich ist der AGD bei Männern etwa doppelt so lang wie bei Frauen (McEwen & Renner 2006; Swan et al. 2005).

Sowohl bei Neugeborenen als auch bei Erwachsenen wird der ano-genitale Abstand als ein nicht-invasives Maß zur Bestimmung des Grades der Feminisierung angesehen; je kürzer der AGD ist, desto höher der Grad der Feminisierung (Main et al. 2010). Der AGD kann bei Neugeborenen gut gemessen werden und ist z.B. reliabler als die Messung der Penislänge bei Jungen. Da der AGD unabhängig von der Körpergröße und vom Gestationsalter ist, wird er als ein sinnvolles Maß für den Grad der Feminisierung angesehen (Callegari et al. 1987).

Die Messung von **endogenen Sexualhormonen** ist in einer Geburtskohorte von besonderer Bedeutung. Östrogene sind in der Embryonal- und Juvenilphase für die Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane und sekundären Geschlechtsmerkmale verantwortlich. Androgene sind vorwiegend für die Entwicklung der männlichen Geschlechtsorgane und sekundären Geschlechtsmerkmale verantwortlich. Das in den Hoden produzierte Hormon Testosteron beeinflusst bei erwachsenen Männern die

Produktion, Beweglichkeit und Lebensdauer der Spermien. Follikelstimulierendes Hormon (FSH) und luteinisierendes Hormon (LH) fördern beim Mann die Spermienbildung. Für Kinder wurden Grenzwerte für die Sexualhormonspiegel veröffentlicht, die bei der Beurteilung der gemessenen Serumspiegel herangezogen werden können (Elmlinger et al. 2002).

Hypospadien und **Kryptorchismus** als Teil des TDS, sind Fehlbildungen des Urogenitaltraktes und stellen somit wichtige Outcomes zur Beurteilung der reproduktiven Gesundheit dar. Fehlende oder hypoplastische Hoden sollten als Outcome miterfasst werden. Der sog. Pendelhoden, der sich nur zeitweilig außerhalb des Skrotums befindet, zählt dagegen nach überwiegender Auffassung nicht zum TDS (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2010). Da er leicht im Rahmen der Untersuchung eines Kryptorchismus diagnostiziert werden kann, sollte er jedoch als Outcome mit berücksichtigt werden.

Zu den Störungen der sexuellen Entwicklung wird auch das Vorliegen eines **Mikropenis** gezählt. Bei Kindern im Alter von 0-5 Monaten gilt eine Länge unter 1,9 cm (gestreckt) als unterer Grenzwert, beim geschlechtsreifen Mann eine Länge unter 2,5 cm, wobei in der Regel die altersspezifische Verteilung in einer bestimmten Bevölkerung zugrunde gelegt wird. Eine Abweichung von mehr als 2,5 Standardabweichungen vom altersspezifischen Längen-Mittelwert gilt nach dieser Definition als zu klein (Lee et al. 1980). Die **Penislänge** ist ein akzeptiertes klinisches Maß für die Androgenisierung (Arbuckle et al. 2008). Die **Penisbreite** kann als zusätzliches Maß mit in Betracht gezogen werden.

Menschen mit einem **atypischen männlichen oder weiblichen Geschlecht** werden als Menschen mit einer „Störung der sexuellen Entwicklung“ bezeichnet (Marino 2010). Von Hermaphroditismus, auch Intersexualität oder Sexualdifferenzierungsstörung, spricht man, wenn ein Mensch anatomisch, genetisch und hormonell nicht eindeutig dem weiblichen oder dem männlichen Geschlecht zugeordnet werden kann. Pseudohermaphroditismus bezeichnet einen Zustand, bei dem das chromosomale und

das gonadale Geschlecht nicht mit dem Aussehen der Genitalien und der sekundären Geschlechtsmerkmale übereinstimmen.

Die Ausbildung eines unklaren Geschlechts ist ein wichtiger Endpunkt der sexuellen Entwicklung. Die große Heterogenität von Entwicklungsstörungen mit Ausbildung eines unklaren Geschlechts (chromosomal, gonadal, anatomisch) und die für einzelne Krankheitsbilder niedrigen Prävalenzen erschweren jedoch eine systematische Beurteilung im Rahmen einer Geburtskohorte.

Späte Endpunkte der reproduktiven Gesundheit

Eine **Pubertas praecox**, also der frühzeitige Pubertätsbeginn, ist definiert als Beginn der Thelarche (Einsetzen des Brustwachstum bei Mädchen) vor dem 8. Lebensjahr bzw. einem verstärkten Hodenwachstum bei Jungen vor dem 9. Lebensjahr.

Aufgrund der zahlreichen epidemiologischen und experimentellen Befunde, die eine Assoziation nahe legen, sollte im weiteren Studienverlauf der geplanten Kohorte auch untersucht werden, ob und welcher Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber EDC und dem **Eintrittsalter der Pubertät** besteht.

Als Ursache für einen Rückgang der männlichen Fertilität wird häufig eine abnehmende **Zahl und Qualität der Spermien** diskutiert (Aitken et al. 2006). In den 40iger-Jahren waren 60 Millionen Spermien pro ml Ejakulat der Normbereich unter fertilen Männern (MacLeod 1946). Aktuell wird die Zahl auf 20 Millionen Spermatozoen pro ml beziffert (für Männer ohne urogenitale Erkrankung und mit einer sexuellen Abstinenz von mind. 48 Stunden). Werte darunter zählen als Oligozoospermie (World Health Organization 1999). Samenzahl bzw. -qualität können bei 18-Jährigen Jungen untersucht werden, um die noch nicht eindeutige Evidenz früherer Studien auf eine gesicherte Basis stellen zu können.

Das **polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS)** stellt ein Krankheitsbild dar, welches durch das Auftreten von mindestens zwei der drei Kriterien Zyklusunregelmäßigkeiten, Virilisierung und polyzystische Ovarien definiert ist.

Das Polyzystische Ovarialsyndrom ist ein später Endpunkt der weiblichen reproduktiven Gesundheit. Bei diesem liegen mindestens zwei der drei nachfolgend genannten Symptome bei Frauen im geschlechtsreifen Alter vor: *polyzystische Ovarien* (Zysten in den Eierstöcken), chronische Zyklusstörungen in Form einer Oligo-/Amenorrhoe und/oder Virilisierung als klinische Zeichen eines Hyperandrogenismus ohne zugrunde liegende Erkrankung der Hypophyse, Nebennieren oder der Ovarien.

Obwohl aufgrund der geringen Inzidenz von **Hodentumoren** eine Bearbeitung in der Geburtskohorte nicht zu bewerkstelligen ist, sollte das Vorliegen eines Hodentumors erfasst werden (s. auch Kap. 5.7.1).

Andere Endpunkte, die indirekt die reproduktive Gesundheit beeinflussen können:

- **Neurologische Outcomes:** Verhaltensbezogene Endpunkte, die beim Menschen schwer zu untersuchen sind, weisen auf den fundamentalen Einfluss der Geschlechtshormone bei der Differenzierung des Gehirnes und der sexuellen Entwicklung hin. Autismus und ADHS sollten als mögliche verhaltensbezogene Outcomes für eine Exposition gegenüber EDC mit untersucht werden.
- **Übergewicht und metabolisches Syndrom:** Experimentelle und epidemiologische Studien unterstützen einen positiven Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom sowie einen adiposigenen Effekt von EDC. Als Endpunkte mit hoher Prävalenz und möglicher Assoziation zu einer Exposition gegenüber EDC sollten Übergewicht und Körperfettmasse bzw. die Entwicklung eines metabolischen Syndroms in die Kohortenstudie aufgenommen werden (s. hierzu auch Kap. 5.6).
- **Schilddrüsenfehlfunktionen:** Da eindeutige Hinweise auf eine thyroideale Disruption durch EDC vorliegen (Zoeller 2010), sollten die Schilddrüsenhormonspiegel als Outcome in die Kohorte einbezogen werden. Die kongenitale Hypothyreose aufgrund einer dys- oder aplastischen Schilddrüse kann mit einer Prävalenz von ca. 1% erwartet werden und deshalb in dieser Studie als mögliches relevantes Outcome nach EDC-Exposition untersucht werden. Angeborene hyperthyreote Stofflagen sind mit einer Prävalenz von

<0,1/100.000 zu selten und können deshalb nicht in der geplanten Geburtskohorte untersucht werden.

Andere Endpunkte ohne Bezug zur reproduktiven Gesundheit:

Allergische Erkrankungen, Asthma (Bornehag & Nanberg 2010) und ein **Diabetes mellitus Typ I** (van den Hazel et al. 2006) werden in den Kapiteln 5.5 und 5.6 als Outcomes ausführlicher diskutiert.

5.3.2 Erhebungszeitpunkte und -methoden

Anthropometrie

Die Messung von Körpergröße und -gewicht sowie anderen Markern der Fettzusammensetzung im Körper zählt zu den Standardverfahren in der geplanten Kohortenstudie.

Die Durchführung standardisierter anthropometrischer Messungen zum Zeitpunkt der Geburt, nach 3 und 6 Monaten, einem Jahr und danach jährlich wird als wichtiges Outcome bei der Ermittlung endokrin-sensitiver Endpunkte empfohlen (Arbuckle et al. 2008). Ein Geburtsgewicht unterhalb des 10. Perzentils wird häufig als Ausdruck einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (IUGR) interpretiert (van den Hazel et al. 2006). Größe (mit beiden Beinen ausgestreckt) und Gewicht sollten daher als zentrale anthropometrische Maße unmittelbar nach der Geburt ermittelt werden. Zur Messung der abdominalen und kranialen Zirkumferenz wird eine Messung oberhalb des Nabels bzw. einer waagerechten Linie oberhalb der Augenbrauen und der Ohren empfohlen (Arbuckle et al. 2008). Diese können auch durch die Eltern oder niedergelassenen Ärzte nach entsprechender Anleitung selbst gemessen und postalisch gemeldet werden.

Eine Möglichkeit, den Körperfettanteil zu messen, besteht mittels Hautfaltenkaliper. Die Messung der Körperfettzusammensetzung mittels Bioimpedanz (BIA) könnte ebenfalls für Neugeborene durchgeführt werden (Arbuckle et al. 2008), obwohl die Validität der Methode umstritten ist, die Kinder bei der Untersuchung ruhig liegen müssen und standardisierte Referenzwerte für diese Altersgruppen fehlen. Eine weitere Methode um die Körperzusammensetzung zu bestimmen, ist die DEXA (*dual-energy x-ray*

absorptiometry). Im Gegensatz zu den anderen beschriebenen Methoden kann die DEXA drei Körperkomponenten abbilden: Knochenmasse, Fettmasse und fettfreie Masse. Zusätzlich kann auch die regionale Fettverteilung abgebildet werden (Bolanowski & Nilsson 2001). Bei der DEXA Methode können mittels zweier energetischer Röntgenquellen Materialien mit unterschiedlicher Dichte durch unterschiedliche Schwächungscharakteristiken abgebildet werden. Auch wenn die geringe Strahlendosis dieser Messmethode für Kinder als unbedenklich eingestuft wird (Goran et al. 1996), sollte ein möglicher Einsatz in einer epidemiologischen Studie mit Kindern zuvor nach ethischen Gesichtspunkten diskutiert werden.

Frühe Endpunkte der reproduktiven Gesundheit

Genitale Untersuchungen bei Säuglingen sollten zu drei Zeitpunkten durchgeführt werden: a) während den ersten Tagen nach der Geburt b) im Alter von 2-4 Monaten während der Minipubertät (wenn die Hormon-Level ihren höchsten Stand erreicht haben) und c) mit 6 Monaten in der Post-Minipubertäts-Phase (Quigley 2002). Die klinischen Untersuchungen der Neugeborenen sollten durchgeführt werden, während diese noch gestillt werden (während der ersten 4-6 Lebensmonate).

Bei der genitalen Untersuchung von Jungen ist es wichtig, die einzelnen Untersuchungen in einer festgelegten Reihenfolge durchzuführen, da wiederholte Berührungen des Penis zu einer (teilweise) Erektion und Retraktion der Hoden führen können. Es sollte daher mit der Messung der Hodenposition begonnen werden, gefolgt von Penisbreite, Penislänge und dem ano-genitalen Abstand (AGD) (Arbuckle et al. 2008). Auch hier könnten aus Gründen der Kosten und Machbarkeit die Messungen durch die Eltern oder niedergelassenen Ärzte nach entsprechender Anleitung selbst durchgeführt werden. Dieses Vorgehen wäre vorab in einer Machbarkeitsstudie zu prüfen.

Es gibt unterschiedliche Methoden, die **Penislänge** zu messen – gestreckt und nicht gestreckt. Die Penislänge kann mit einem Kaliper oder einem Holzstab gemessen werden (Arbuckle et al. 2008). Der Nachteil einer Kaliper-Messung ist, dass das Instrument nach jeder Untersuchung sterilisiert werden muss. Die Penislänge sollte zu

mehreren Zeitpunkten gemessen werden – u. a. direkt nach der Geburt, wodurch die endokrine Umgebung *in utero* erfasst werden soll. Eine zweite Messung sollte nach 3-6 Monaten erfolgen, welches dann die endokrine Umgebung *in utero* und in der Mini-Pubertät widerspiegelt (Arbuckle et al. 2008). Eine dritte Messung kann mit 6 Monaten in der Post-Minipubertäts-Phase erfolgen.

Für die Messung des **AGD** bei Geburt sollte sowohl bei Mädchen als auch bei Jungen ein Kaliper verwendet werden. Alle Messungen sollten mindestens einmal wiederholt werden. Bei Jungen gibt es verschiedene Methoden, den AGD zu messen. Am besten zu standardisieren und am reliabelsten ist die Messung von der Mitte des Anus bis zum anterioren Penischaft. Bei Mädchen wird der AGD von der Mitte des Anus bis zum Frenulum labiorum pudendi/ Fourchette gemessen (Arbuckle et al. 2008).

Der beste Zeitpunkt, um **endogene Sexualhormone** bei Säuglingen im Blut nachzuweisen, ist im Alter von 2-4 Monaten, da diese sich dann in der Minipubertät befinden, während der die Hormonlevel ihren höchsten Stand erreicht haben. Bei Jungen können dabei Informationen über die Leydigzell-Funktion (Follikel stimulierendes Hormon (FSH), Testosteron, luteinisierendes Hormon (LH)) und die Sertoli Zellen Funktion gewonnen werden. Hormonelle Messungen in der Minipubertät bei Mädchen zeigen eine verstärkte Aktivität der Hypophysen-Keimdrüsen-Achse, allerdings mit einer hohen Varianz (Arbuckle et al. 2008). Hormone, die bei Mädchen während der Minipubertät erhöht sind, umfassen FSH, Östradiol, LH und Inhibin A und B. In einer Geburtskohorte ist jedoch von einer geringen Response bezüglich einer venösen Blutabnahme in diesem Alter auszugehen, außerdem bringt die Blutabnahme bei Säuglingen ethische Bedenken mit sich. Es sollte daher zumindest geprüft werden, ob eine Blutabnahme durch z.B. die niedergelassenen Kinderärzte bei einer Teilstichprobe durchführbar ist. Auch dieses Vorgehen wird vorab in einer Machbarkeitsstudie zu prüfen sein.

Ein Problem stellen die schlechten Bestimmungsgrenzen von derzeit verfügbaren Hormonproben für Östradiol und Testosteron und deren Kreuzreaktion mit anderen

Hormonen dar (Arbuckle et al. 2008). Dies ist vor allem bei der Untersuchung von Nabelschnurblut wichtig.

Endogene Sexualhormone sollten in einer Geburtskohorte im Nabelschnurblut und im Serum der Mutter am Ende des 1. und 3. Trimesters und im Serum des Kindes zum Zeitpunkt der U6 (12 Monate) und der J2 (18 Jahre) bestimmt werden.

Der Schweregrad einer **Hypospadie** muss erfasst werden. Dabei wird zwischen verschiedenen Schweregraden unterschieden, wobei über 75% der Hypospadiiefälle zur weniger gravierenden distalen Form (glandulär, koronar, distal penil) zählen und ca. 15% zur proximalen Form (proximal penil, penoskrotal, skrotal und perineal) (Manzoni et al. 2004).

In der geplanten Studie sollte zur Feststellung eines **Kryptorchismus** die niedrigste Hodenposition nach äußerlicher „Ziehung“ gemessen werden. Die Untersuchung muss immer bimanuell vorgenommen werden. Die Diagnostik geschieht durch Inspektion, beidhändige Palpation, Ultraschalluntersuchung und ggf. ergänzend durch eine Laparoskopie. Danach kann die Hodenposition in fünf Kategorien eingeordnet werden: skrotal, hoch skrotal, supraskrotal, in der Leistengegend und nicht tastbar. Jungen mit mindestens einem hochgestellten Hoden sollten als kryptorchid eingeordnet werden. Da in vielen Fällen der Hoden noch innerhalb des ersten Lebensjahres vollständig deszendiert, sollte eine endgültige Klassifizierung als Kryptorchismus erst nach Vollendung des ersten Lebensjahres erfolgen.

Ob eine **Störung der Sexualentwicklung** oder ein unklares Geschlecht vorliegen, sollte in den ersten Tagen nach der Geburt festgestellt werden. Zum einen sollte eine physische Untersuchung durchgeführt werden, um die äußeren Geschlechtsmerkmale zu bestimmen. Weiterhin ist eine genetische Analyse notwendig, um das chromosomale Geschlecht zu identifizieren.

In den letzten Jahrzehnten hat es einen Anstieg von **Frühgeburten** in Deutschland und anderen Ländern gegeben. Daher ist es wichtig, das Auftreten von vorzeitigen Geburten

als Endpunkt zu erfassen. Früh- und Fehlgeburten werden im Detail in Kap. 5.4 behandelt.

Späte Endpunkte der reproduktiven Gesundheit

Der **Pubertätsbeginn** stellt ein wichtiges spätes Outcome in Bezug auf die reproduktive Gesundheit dar. Die Pubertät stellt die Periode des Übergangs von Kindheit zum Erwachsenen sein dar und ist durch die Entwicklung von sekundären Sexualmerkmalen, beschleunigtem Wachstum sowie Verhaltensänderungen gekennzeichnet. Sie schließt mit der Erlangung der Fortpflanzungskompetenz ab. Die Untersuchungen sollten zwischen dem 6. und 18. Lebensjahr erfolgen.

Die Tanner-Klassifikation (Marshall & Tanner 1969, 1970) wird als ein gutes Maß angesehen, um das Pubertätsstadium zu erfassen. Sie erfasst Charakteristika von Schambehaarung, Penis- und Skrotumsgröße bei Jungen und Schambehaarung und Brustwachstum bei Mädchen auf einer Skala von 1 (präpubertär) bis 5 (erwachsen). Studien haben gezeigt, dass Kinder mit Hilfe dieser Klassifikation selbstständig ihr Pubertätsstadium akkurat einschätzen können (Brooks-Gunn et al. 1987; Duke et al. 1980). Die Tannerstadien sollten jährlich dokumentiert werden (Gladen et al. 2000). Wünschenswert wäre eine Erfassung und Dokumentation der Tannerstadien im Rahmen der körperlichen Untersuchungen der U9, U10, U11 sowie J1 und J2.

Ein weiterer wichtiger Pubertätsmarker bei Mädchen ist das Einsetzen der Menarche. Bei Jungen sind zusätzlich noch der Stimmbruch und das Eintreten eines Bartwuchses, der eine regelmäßige Rasur erfordert, als Indikatoren für den Pubertätsbeginn zu bestimmen.

Zusätzlich zu den physischen Merkmalen der Pubertät gibt es einige hormonell messbare Veränderungen. Diese Veränderungen können oft schon vor sichtbaren physischen Veränderungen festgestellt werden. Bei Mädchen können die reproduktiven Hormone, das luteinisierende Hormon, das Follikel stimulierende Hormon, 17β -Östradiol, Inhibin A und B gemessen werden (s. auch „Endogene Sexualhormone“).

Um ein möglichst präzises Ergebnis über die **Samendichte** ab dem 18. Lebensjahr zu erhalten, sollte die Samenprobe mit einer gravimetrischen Methode analysiert werden, bei der das Gefäß vor und nach der Ejakulation gewogen wird unter der Annahme, dass

das Ejakulat eine Dichte von 1 g/ml hat (Matson & Yovich 2010). Die unterstellte Dichte von 1 g/ml trifft nur auf einige wenige Fälle nicht zu, somit ist die gravimetrische Methode einer volumetrischen Methode vorzuziehen (Matson & Yovich 2010).

Die Diagnosestellung des **PCOS** im Alter heranwachsender Mädchen kann individuell schwer sein und erfordert ein alters- bzw. entwicklungsangepasstes Vorgehen (Diamanti-Kandarakis et al. 2011). Zeitpunkt der Diagnosestellung ist nach dem Eintritt der Geschlechtsreife zum Zeitpunkt der J1 und J2. Bei der Diagnose des PCOS stützt man sich neben der Beurteilung klinischer Symptome wie Zyklusunregelmäßigkeiten mehr als 2 Jahre nach der Menarche und Zeichen der Virilisierung (*Ferriman-Gallwey-Score*) auf laboranalytische Methoden. Diese umfassen laut Richtlinie der *Society of Reproductive Medicine Testosteron* (frei und gesamt), DHEAS (Dihydroepiandrosteronsulfat), 17-Hydroxyprogesterone, TSH (Thyroid-stimulierendes Hormon), Prolaktin, Glucosespiegel (nüchtern) und Insulin (nüchtern). Neben den aufgeführten im Blut zu messenden Markern sollte zum Zeitpunkt der J1 und J2 ein Fragebogen mit Fragen zum Menstruationszyklus eingesetzt und eine ärztliche Untersuchung zur Feststellung von polyzystische Ovarien durchgeführt werden. Die Ultraschalluntersuchung, welche bei erwachsenen Frauen transvaginal durchgeführt wird, ist bei Heranwachsenden aufgrund des nicht möglichen transvaginalen Zugangs nur eingeschränkt möglich.

5.4 Geburts- bzw. schwangerschaftsbezogene Outcomes

5.4.1 Auswahl der Outcomes

Ereignisse in der Schwangerschaft und zum Zeitpunkt der Geburt werden die ersten gesundheitsbezogenen Endpunkte in der Geburtskohorte darstellen. Dabei sind Outcomes wie z.B. Frühgeburtlichkeit oder strukturelle kongenitale Anomalien von besonderem Interesse, weil sie oft mit einem hohen Leidensdruck für die Betroffenen verbunden sind und möglicherweise den Ausgangspunkt für weitere Morbidität im Lebensverlauf bilden. So sind z.B. Frühgeburten – allgemein als eine Geburt vor der 37. Schwangerschaftswochen definiert – mit einer ganzen Reihe von ungünstigen Entwicklungen assoziiert.

Von der Anzahl aller **angeborenen Fehlbildungen** lässt sich auch in einer Geburtskohorte mit Einschluss zu Beginn der Schwangerschaft nur ein unbestimmter Teil identifizieren. Denn betroffene Embryonen können bereits vor der klinischen Feststellung einer Schwangerschaft einen Abort erleiden, der von der unerkannten Fehlbildung herrühren kann. Auch können Fehlbildungen oftmals durch Screeningverfahren während der Vorsorgeuntersuchungen erkannt werden und dann möglicherweise in einem Abbruch der Schwangerschaft münden. Die alleinige Detektierung angeborener Fehlbildungen bei der Geburt erscheint damit nicht ausreichend, um alle Fehlbildungen einer Kohortenstudie zu identifizieren. Die klassische Definition von angeborenen Fehlbildungen umfasst strukturelle Fehlbildungen, Syndrome und chromosomalen Anomalien des Fötus oder des Neugeborenen im Sinne der ICD-10 Q00.0 bis Q89.9 Klassifizierung. Solche Geburtsdefekte werden mit einer Prävalenz von 4,7 bis 6,4 % durch das Geburtenregister des Mainzer Modells angegeben (Queißer-Luft et al. 2011). Zusätzlich lässt sich eine Reihe von funktionalen Störungen, die während der Kindheit oder erst im Erwachsenenalter festgestellt werden, letztlich auf bereits bei Geburt vorhandene Fehlbildungen zurückführen, ohne dass sie zuvor diagnostiziert werden konnten. Darüber hinaus muss festgelegt werden, ob in der Geburtskohorte nur größere Anomalien zu registrieren sind, oder ob auch kleinere Anomalien gezählt werden sollen,

die weniger medizinische, funktionelle oder kosmetische Folgen haben, aber als Indikatoren für spätere gesundheitliche Probleme dienen können. Die genaue Definition und Diagnose angeborenen Fehlbildungen in verschiedenen Geburtskohorten oder Registern variiert aufgrund uneinheitlicher Vorgehensweisen beträchtlich (EUROCAT 2005). Die Genauigkeit der Diagnose von angeborenen Fehlbildungen wird letztlich von der Inanspruchnahme des pränatalen Screenings und der Qualität der ärztlichen Untersuchungen abhängen. Entsprechende Screeningverfahren umfassen dabei Ultraschalluntersuchungen und biochemische Tests. Finale Diagnosen werden allerdings meistens erst durch klinische Untersuchung, Autopsien oder chirurgische Berichte sowie ergänzende Untersuchungen möglich. Da auch kleinere Anomalien für die Erforschung der Einflüsse von teratogenen Umweltschadstoffen relevant sind, erfordert ihre Identifikation ein standardisiertes Protokoll zur Bewertung der Art und Schwere der Fehlbildung. Dies gilt besonders, wenn bestimmte Fehlbildungen eine weite Spannweite von leichten bis schweren Formen aufweisen kann, wie z.B. bei Hypospadie oder Kryptorchismus (EUROCAT 2005). Diverse Fehlbildungen wurden bisher mit Umweltfaktoren assoziiert, wie Defekte des Neuralrohrs, angeborene Herzfehler oder Gliedmaßendefekte (Thulstrup & Bonde 2006; Ritz 2010). Da diverse solcher Defekte, wie z.B. Lippen-Kiefer-Gaumenspalten oder Hypospadie, in der Regel nicht zu Schwangerschaftsabbrüchen führen, sind diese bei der Geburt gut zu erfassen und bieten so angemessene Möglichkeiten zu ihrer Erforschung in der Geburtskohorte. Durch das ENRIECO Projekt wird empfohlen, die Diagnose der angeborenen Fehlbildungen zumindest bei medizinischen Schwangerschaftsabbrüchen zu erfassen, nach Möglichkeit auch bei Totgeburten zusätzlich zu den Lebendgeburten. Daher sind alle Befunde zu **spontanen** und **artifizielle Aborten, Totgeburten** und zur **Säuglingssterblichkeit** zu erfassen.

Die optimale Vorgehensweise, um auch die **Fruchtbarkeit von Paaren** in einer Geburtskohorte zu erforschen, beinhaltet den Einschluss der Studienteilnehmerinnen vor dem Beginn ihrer Schwangerschaft. Nur so können auch generell unfruchtbare Paaren erfasst werden. Da dies aufgrund der besonderen logistischen Herausforderungen nur aufwendig zu gestalten ist (s. Kap. 2), ist ein solches Design

fraglich, wenn der Fokus der Studie auf dem Schwangerschaftsverlauf und der Gesundheit der Kinder liegt. Bei Kohorten mit präkonzeptionellem Einschluss resultiert die Teilnahme der Paare oftmals nur bei einem begrenzten Anteil in einem überschaubaren Zeitabschnitt in einer Schwangerschaft bzw. Lebendgeburt. Es wird allerdings empfohlen, auch wenn kein präkonzeptioneller Einschluss in die Kohorte geplant ist, unmittelbar nach Einschluss in die Geburtskohorte Variablen wie *time to pregnancy* zu erfassen sowie Fragen zum Menstruationszyklus und der Einnahme von Kontrazeptiva zu stellen, da diese auch als Einflussgröße fungieren können.

Das **Gestationsalter** bzw. die **Schwangerschaftsdauer** sind wichtige gesundheitsbezogene Indikatoren, da eine Schwangerschaft mit voller Laufzeit auf die perinatale Mortalität und Morbidität bedeutenden Einfluss ausübt. So entfallen auf Frühgeburten ca. 75% der perinatalen Mortalität und mehr als die Hälfte der langfristigen Morbidität (Goldenberg et al. 2008). Die Prävalenz der **Frühgeburten** liegt für Deutschland bei 7-9% aller Lebendgeburten. Für Hessen konnte ein Anstieg der Frühgeburten von 6,72 im Jahr 1990 auf 7,72 % im Jahr 2000 ermittelt werden (Schneider & Spätling 2010).

Die Bestimmung des Gestationsalters ist allerdings unabhängig von der angewendeten Methode meist ungenau, da es sich bei der Empfängnis - außer bei medizinisch unterstützten Befruchtungen – um ein schwer zu registrierendes Ereignis handelt. So kann der Tag der Empfängnis nur rückwirkend geschätzt werden und ist in den seltensten Fällen genau bekannt. Deshalb wird empfohlen, dass Informationen zum Gestationsalter sowohl basierend auf dem Zeitpunkt der letzten Regelblutung, als auch anhand von Ultraschalluntersuchung gesammelt werden sollten. Informationen über den Beginn der Wehen (induzierte Wehen oder Spontangeburt) sollten ebenfalls erfasst werden.

Auch eine **vorzeitige Ruptur der Eihäute** sollte als Outcome erfasst werden. Vorzugsweise sollten hierzu verfügbare Immuno-basierte Techniken verwendet werden, eine ärztliche Diagnose entspricht der Mindestanforderung. Mütterliche Berichte sollten

nicht herangezogen werden, aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit einer falschen Zuordnung.

Fetales Wachstum und **Geburtsgröße** sind ebenfalls wichtige Outcomes, bei denen bereits ein Einfluss durch diversen Umweltschadstoffen nachgewiesen wurde (Choi et al. 2006; Fei et al. 2007; Washino et al. 2009). Hier wird durch ENRIECO die Klärung folgender Parameter bei der Geburt empfohlen: Bauchumfang, Kopfumfang und Länge. Für den Kopfumfang wird eine zusätzliche Messung ein paar Tage nach der Geburt empfohlen. Dabei sollte die Aufnahme des genauen Zeitpunkts der Messung nicht vergessen werden. Die Beurteilung weiterer fetaler Parameter (biparietaler Durchmesser, Femurlänge, Bauchumfang, Kopfumfang) mittels Ultraschall wird ebenfalls empfohlen. Die Messungen sollten mehrfach während der gesamten Schwangerschaft erfolgen, optimalerweise mindestens einmal pro Trimester.

5.4.2 Erhebungszeitpunkte und –methoden

Datenerhebung im 1. Trimester

Hier sollten Variablen wie *time to pregnancy* erfasst werden und damit möglicherweise zusammenhängende Fragen zum Menstruationszyklus und der Einnahme von Kontrazeptiva gestellt werden. Mögliche Outcomes des 1. Trimesters können ebenfalls über die Erhebung der anamnestischen Risiken bzw. die Befundrisiken erfasst werden (s. Kap. 3.3.2).

Datenerhebung im 2. Trimester

Es sollte hier nach dem Verlauf der Schwangerschaft sowie möglichen Komplikationen befragt werden. Zudem wird in der 20. Schwangerschaftswoche grundsätzlich noch eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Nach den Vorsorgerichtlinien ist es Ziel dieser Untersuchung festzustellen, ob eine zeitgerechte Entwicklung des Kindes bzw. der Kinder vorliegt.

Standardmäßig werden folgende Parameter untersucht:

- Biparietaler Durchmesser (BPD)

- Frontooccipitaler Durchmesser (FOD)
- Kopfumfang (KU)
- Abdominalumfang (AU), ggfs. antero-posteriorer Bauchumfang (APD)
- Femurlänge (FL)

Weiterhin wird in dieser Untersuchung nach der Fruchtwassermenge, der körperlichen Entwicklung, dem Körperumriss, den fetalen Strukturen, der Herztätigkeit sowie den fetalen Bewegungen gesehen. Evtl. vorliegende kontrollbedürftige Untersuchungsergebnisse werden im Mutterpass dokumentiert und ggf. eine Konsiliaruntersuchung veranlasst. Eine solche Konsiliaruntersuchung ist das sogenannte Zweittrimesterscreening. Hierbei wird untersucht, ob Organfehlbildungen vorhanden sind, weiterhin werden Untersuchungen der fetalen und maternalen Perfusion (Doppleruntersuchungen) durchgeführt. Dieser „Fehlbildungsschall“, der in der 20.-24. SSW erfolgen sollte, wird bei GKV versicherten Patientinnen jedoch lediglich bei Vorhandensein von Risikofaktoren sowie dem Vorliegen auffälliger Befunde indiziert. Die Ergebnisse inkl. der Doppleruntersuchungen sind standardisiert und könnten im Rahmen der telefonischen Befragung abgefragt bzw. die Befundberichte angefordert werden.

Datenerhebung im 3. Trimester

Auch hier sollte nach dem Verlauf der Schwangerschaft und dem Auftreten evtl. Komplikationen wie Blutungen, vorzeitige Wehen und vorzeitiger Blasensprung gefragt werden. Nach den Vorsorgerichtlinien ist in der 30. SSW eine erneute Ultraschalluntersuchung durchzuführen. Neben den bereits o.a. fetalen Maßen, ist es Ziel dieser Untersuchung, nach einer zeitgerechten Entwicklung zu sehen. Die Befunderhebung erfolgt kongruent zu der Erhebung im 2. Trimester, wird hier aufgrund eines erhöhten Risikos oder einer Auffälligkeit eine erweiterte Ultraschalluntersuchung durchgeführt, so sollten auch diese Ergebnisse aufgenommen werden.

Wünschenswert für die geplante Geburtskohorte ist eine erweiterte Ultraschalldiagnostik für alle Teilnehmerinnen um die 20. und 30. SSW nach den DEGUM-Kriterien (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin). Hierdurch würde sich auch eine Vergleichbarkeit der Daten ergeben.

Datenerhebung bei Geburt

- Zeitpunkt der Geburt (Schwangerschaftswoche)
- Geburtsgewicht, Länge, Kopfumfang
- Geschlecht des Kindes
- APGAR 1/5/10 min
- Art der Entbindung: Spontanpartus, vaginal operative Entbindung, primäre Sectio, sekundäre
- Sectio
- Kindslage: Schädellage, Beckenendlage, Quer-/Schräglage
- Nach Katalog A/B dokumentierte wichtigste Risikonummern (s.u.)
- auffällige Fehlbildungen/Besonderheiten: ja/nein
- Nabelschnurarterien pH-Wert, Nabelschnurvenen pH-Wert
- Blutuntersuchung des Nabelschnurblutes auf Interleukine (IL): IL1, IL2, IL6, IL8, TNF α
- Art des Blasensprunges: spontan/Amniotomie
- Dauer der Geburt ab Beginn regelmäßiger Wehen
- Dauer der Pressperiode
- Gewichtszunahme der Mutter in der Schwangerschaft
- Hämoglobinwert der Mutter vor der Entbindung
- Hämoglobinwert der Mutter nach der Entbindung
- Erhebung der Daten der U1-Untersuchung
- Erhebung der Daten der U2-Untersuchung

Datenerhebung unmittelbar nach der Geburt

- Erfassung der Daten routinemäßiger Erhebung in der Klinik
- perinatale Probenentnahmen
- Blutuntersuchung des Nabelschnurblutes auf: IL1, IL2, IL6, IL8, TNF α
- Blutuntersuchung des maternalen Blutes auf: IL1, IL2, IL6, IL8, TNF α
- Asservierung einer Plazentaprobe

Kontakt während der 1. Woche

- Übernahme der U2-Ergebnisse
- U2 Neugeborenen-Untersuchung vom 3. bis 10. Lebenstag
- Erhebung der Vorgeschichte
 1. Atemstillstand oder Krämpfe
 2. Schwierigkeiten beim Trinken, Schluckstörungen
 3. Guthrie-Test durchgeführt
 4. Rachitis/Fluoridprophylaxe besprochen
- Verdachtsdiagnosen der letzten Früherkennungsuntersuchung
- Eingehende Untersuchungen
 1. Körpermaße
 2. Reifezeichen
 3. Haut
 4. Brustorgane
 5. Bauchorgane
 6. Geschlechtsorgane
 7. Skelettsysteme
 8. Sinnesorgane
 9. Motorik und Nervensystem

5.5 Asthma, Allergien und Atemwegserkrankungen

5.5.1 Auswahl der Outcomes

Allergische Erkrankungen umfassen das allergische Asthma bronchiale, die allergische Rhinokonjunktivitis, die atopische Dermatitis (wenn mit Sensibilisierung gepaart) und die Nahrungsmittelallergie. Als gesonderte Entität sind Urticaria, Kontaktekzem und Insektengiftallergie zu sehen. All diese Erkrankungen haben in der Zeit von 1945 und 2000 im Kindes- und Jugendalter in Deutschland zugenommen. Surveys wie KiGGS (Robert Koch-Institut 2008) zeigen, dass es im Bereich der Pollenallergie vielleicht in den letzten 10 Jahren noch Zunahmen gegeben hat, jedoch die Prävalenzen des atopischen Ekzems und des Asthma bronchiale (allergisch und nicht allergisch) scheinen hinsichtlich der Prävalenz im frühen (Ekzem) bzw. späteren Kindesalter (Asthma bronchiale) relativ stabil bei 4-8% bzw. 5-10% zu liegen. Heuschnupfen finden wir in etwa bei 8% der einzuschulenden Kinder und in etwa 25% bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Nahrungsmittelallergien finden sich bei ca. 0,5% aller deutschen Säuglinge und Kleinkinder, im späteren Kindesalter nimmt diese Prävalenz ab. Von den Kindern mit atopischem Ekzem leiden ca. 25-30% unter einer Nahrungsmittelallergie, aber 50% unter einer Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene, die nicht immer klinisch relevant sein muss. Am häufigsten ist die Eiallergie, gefolgt von Milch- und Erdnussallergie bzw. Sensibilisierung. Letztere hat erstaunlicherweise in den vergangenen 10 Jahren in Deutschland analog zu den angloamerikanischen Ländern deutlich zugenommen, während sie in Griechenland in den ersten zwei Lebensjahren so gut wie gar nicht vorkommt. Zu Kontaktekzem und Urticaria gibt es für das frühe Kindesalter keine verlässlichen Prävalenzdaten in Deutschland, daher wäre es dringend wünschenswert, Daten hierzu zu generieren.

In der multizentrischen Allergiestudie (MAS-90) handelt es sich um eine hinsichtlich des elterlichen Atopierisikos angereicherte Kohortenstudie. Hier zeigte sich für das atopische Ekzem zum 3. Geburtstag eine Prävalenzrate von 12%, für Asthma bronchiale zwischen dem 6. und 10. Geburtstag eine Prävalenz von ca. 10% und für die allergische Rhinokonjunktivitis im Adoleszentenalter (13 Jahre) eine Prävalenz von über 30% (siehe Abb. 3.4.2-1) (Illi et al. 2004; Illi et al. 2006; Lau et al. 2002; Nickel et al. 2002).

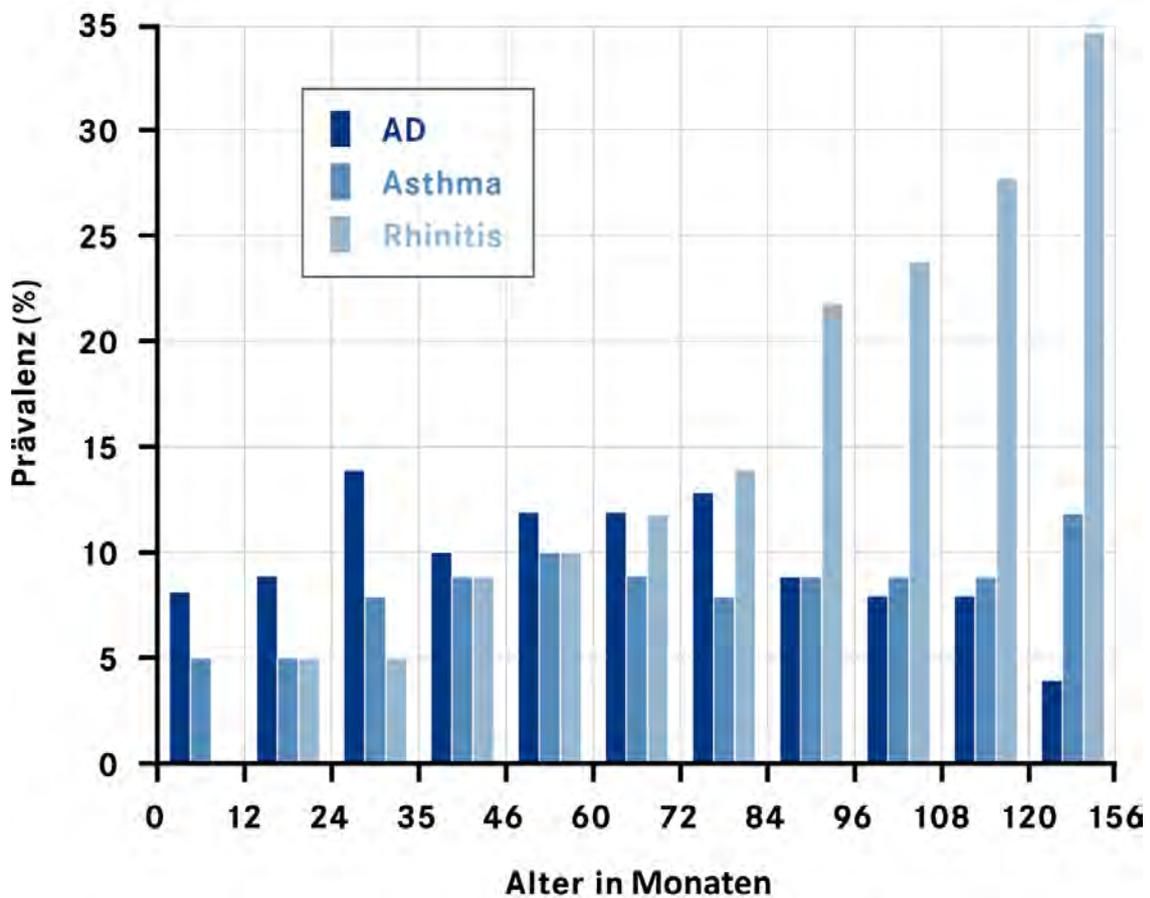


Abb. 5.5-1: Prävalenz atopischer Erkrankungen und Asthma in der MAS-90 Studie.

Informationen zu Symptomen und ersten Anzeichen im Zusammenhang mit **Asthma** sollen zu verschiedenen Zeitpunkten im Studienverlauf gesammelt werden. Hierbei soll vor allem per Fragebogen ab dem Alter von 6 Monaten geprüft werden, ob ein Kind erste Anzeichen für asthmatische oder allergische Erkrankungen entwickelt. Da sich gerade asthmatische Krankheitsbilder stark voneinander unterscheiden, können oftmals keine klaren Empfehlungen zur Diagnose von Asthma vorgenommen werden (British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2009). Asthmatische Erkrankungen können in milder, aber auch extremer Form vorliegen. Außerdem treten die Symptome oft episodisch auf, so dass klinische Messungen z.B. der Lungenfunktion in asymptomatischen Phasen oft keine ausreichende Auskunft über den Krankheitsstatus liefern. In der epidemiologischen Forschung gibt es daher keinen Konsens zum Nutzen solcher zeit- und kostenintensiven Messungen (Chan-Yeung 2000).

Die Diagnosestellung von Asthma stellt eine besondere Herausforderung bei jungen Kindern dar (Warner & Naspitz 1998). Wiederkehrenden Atembeschwerden, anhaltender Husten, Atemnot und Engegefühl in der Brust sind die charakteristischen Symptome von Asthma in dieser Altersgruppe (British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2009). Episodische respiratorische Symptome der Atemnot sind bei kleinen Kindern und Säuglingen allerdings sehr häufig, können aber auch durch von Asthma unabhängigen Störungen verursacht werden. Darüber hinaus können sich allergische und asthmatische Symptome im Laufe der Entwicklung ändern. Eine möglichst hochfrequente Erfassung durch Befragungen wird daher empfohlen.

Bei der Erfassung **atopischer Ekzeme** ist zu beachten, dass die Outcome-Definition nicht nur abhängig von IgE-Werten oder den Ergebnissen von vorab durchgeführten Prick-Tests sein sollte, um mögliche Verzerrungen zu vermeiden. Ein solches Vorgehen trifft im klinischen Kontext nur für die Diagnosekriterien von Neurodermitis zu (Williams et al. 1994), wohingegen für andere Arten von Ekzema klinische Kriterien einer persönlichen oder familiären Atopieanamnese übernommen oder IgE-Werte bzw. Hauttests hinzugezogen werden (Hanifin & Rajka 1980). Es wird deshalb empfohlen, auf deskriptive Information durch die Eltern oder im späteren Verlauf der Studie durch das Kind zurückzugreifen.

Bei der Klassifikation der **allergischen Rhinitis** wird zunächst zwischen infektiöser und nicht-infektiöser Rhinitis unterschieden und letztere in allergisch und nicht-allergisch unterteilt (Settipane & Charnock 2007). In der Praxis wird eine allergische Rhinitis nur dann diagnostiziert, wenn ein ursächliches Allergen identifiziert werden kann. Eine solche Vorgehensweise ist für den Einsatz in einer epidemiologischen Studie problematisch, da die Diagnose von der Gründlichkeit der Suche nach den verursachenden Allergenen abhängt. Um die Exposition gegenüber bestimmten Allergenen und mögliche nicht-spezifische Komponenten bei der Entstehung einer allergischen Rhinitis auseinanderhalten zu können, ist es notwendig, Fragen zu Symptomen zu stellen, die mit separaten Fragen über möglicherweise verursachende Allergene und zu Ergebnissen vergangener Allergentests kombiniert werden können.

Zusätzlich zu den Befragungen könnte dann eine Bestätigung durch Allergietests (z.B. spezifische IgE-Werte oder Prick-Tests) im weiteren Verlauf der Studie erfolgen, wobei zuvor die Machbarkeit beim Einsatz in einer großen Geburtskohorte zu überprüfen ist.

Als zu erfassende Outcomes werden deshalb vorgeschlagen:

- Atopisches Ekzem
- Nahrungsmittelsensibilisierung (fx5)
- Inhalationssensibilisierung (sx1)
- Immunologische Laborparameter
- Nahrungsmittelallergie, Erfassung auch von gastrointestinalen Symptomen (Erbrechen, Reflux, Diarrhoe, Koliken, eosinophile Colitis)
- Obstruktive Bronchitis („wheeze“)
- Asthma bronchiale
- Allergische Rhinitis
- Allergische Konjunktivitis
- Urticaria
- Kontaktekzem
- Evtl. auch chronischer Husten

5.5.2 Erhebungszeitpunkte und -methoden

Abfrage von Ekzemen, Nahrungsmittelsensibilisierung, Urticaria, *Wheezing*, Nahrungsmittelallergie (auch gastrointestinale Symptome):

- Zum Zeitpunkt: 6 Monate, 1., 2., 3. und 6. Geburtstag.

Bei Verdacht auf eine manifeste Nahrungsmittelallergie wäre der Goldstandard eine stationäre oder tagesklinische doppelblinde, plazebokontrollierte Nahrungsmittelprovokation (DBPCFC). Hierbei könnten bereits vorliegende Befunde abgefragt werden.

Abfrage von Asthma bronchiale, allergische Rhinitis, allergische Konjunktivitis, chronischer Husten:

- Zum Zeitpunkt: 2., 3. 4., 5. und 6. Geburtstag.

Hierzu sollte eine Anamnese des Kindes im Alter von 12 Monaten, 3 Jahren und 6 Jahren erfolgen. Die anderen Zeitpunkte sollten per postalisch verschicktem bzw. Online-Fragebogen erfasst werden.

Blutentnahmen (spezifisches IgE) sollten im Alter von 12 Monaten, 3, und 6 Jahren erfolgen, immunologische Untersuchungen hinsichtlich der Reifung der angeborenen und erworbenen Immunität sowie der Polarisierung sollen ebenfalls zum Zeitpunkt 12 Monate, 3 und 6 Jahre erfolgen:

- Im ELISA werden IgE, IgG1, IgG2 im Serum gemessen.
- Per FACS sollen T-Zellmarker (CD3, CD4, CD8, CD25, LAP, TLR2 and TLR4) und T_{Reg} cells (FoxP3, CD4, CD25) gemessen werden.
- RNA sollte aus PBMCs extrahiert und die Expression von Transkriptionsfaktoren (FOXP3, GATA3, TBET, RORgT) und Zytokinen (IL-4, IL-10, IFN- γ , IL-17) in der PCR analysiert werden.

DNA sollte im Alter von 12 Monaten, 3 und 6 Jahren gewonnen werden.

Erhebungsinstrumente hinsichtlich der Outcomes Allergie und Asthma liegen vor. Ab dem 4. Geburtstag sind für Ekzem, Rhinitis, Konjunktivitis und Asthma der ISAAC Fragebogen erprobt worden und werden international verwandt. Hinsichtlich Ekzema und Nahrungsmittelallergien kann man auf die EURO-Prevallstudie zurückgreifen (Keil et al. 2010). Der Schweregrad des atopischen Ekzems kann mit dem SCORAD (Scoring atopic dermatitis) oder mit dem EASI (*Eczema Area and Severity Index*) Score erfasst werden (Rullo et al.; Schmitt et al. 2007). Der ISAAC wird auch durch ENRIECO und GA²LEN (*Global Allergy and Asthma European Network*) aufgrund seiner Validität und weiten Verbreitung empfohlen (Keil et al. 2006).

5.6 Adipositas und Insulinresistenz bzw. Diabetes

5.6.1 Auswahl der Outcomes

In den meisten Studien wird **Adipositas** durch das Verhältnis von Gewicht zu Höhe definiert, d.h. über den Body Mass Index (BMI). Der BMI korreliert zwar insgesamt mit dem Körperfettanteil, er ist jedoch kein genaues Maß für die relative Verteilung der zentralen und peripheren Fettanteile des Körpers. Diese Eigenschaften können allerdings unmittelbare Risikofaktoren für eine Vielzahl gesundheitlicher Beeinträchtigungen sein (Bergman et al. 2006). Soweit dies machbar ist, sollten daher zu der üblichen Erfassung von Körpergröße und -gewicht auch die Körperzusammensetzung erhoben werden.

Obwohl **Typ 2 Diabetes** zunächst möglicherweise ein zu seltenes Outcome für die Geburtskohorte darstellt, kann für **Insulinresistenzen** eine ausreichende Häufigkeit bei Jugendlichen angenommen werden. Die Insulinresistenz wird als eine dem metabolischen Syndrom zugrunde liegende Anomalie angesehen, die das Risiko für Typ 2 Diabetes im späteren Lebensverlauf beträchtlich erhöht. Da die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Erwachsenen ungefähr vierfach höher ist als die von Typ 2-Diabetes, kann auch hierüber eine ausreichende Häufigkeit dieses Outcomes bei Kindern in der Geburtskohorte vermutet werden (Laaksonen et al. 2002).

Als Minimum sollten folgende Outcomes erfasst werden:

- Geburtsgewicht mit Schwangerschaftsdauer
- Größe und Gewicht bei jeder Untersuchung (zusätzlich Kopie des U-Hefts)
- Blutglukose spontan

Definition von Übergewicht und Adipositas (AGA/DAG/DGKJ Leitlinien 2000, www.a-g-a.de):

- Übergewicht: $BMI_{AGA} > 90.$ Perzentile
- Adipositas: $BMI_{AGA} > 97.$ Perzentile
- Extreme Adipositas: $BMI_{AGA} > 99,5.$ Perzentile

Da Insulinresistenz und BMI korrelieren, lässt sich aus dem BMI das Maß der Insulinresistenz abschätzen, falls eine Nüchternblutabnahme nicht möglich ist.

Die zusätzliche Erfassung folgender Outcomes wäre wünschenswert, müsste vorab aber hinsichtlich Ethik und in einer Machbarkeitsstudie auf Durchführbarkeit bzw. in den Fokusgruppenbefragungen auf Akzeptanz überprüft werden:

- Hautfaldendicke ab dem 1. Lebensjahr
- HOMA-IR (*homeostatic model assessment to quantify insulin resistance*) für Insulinresistenz im Alter von 6 Jahren (nüchtern Blutzucker und nüchtern Serum aus Vollblut zur Bestimmung des Insulinspiegels; Zusatz eines Proteinaseinhibitors sinnvoll, mgl. baldige Verarbeitung nach Blutabnahme, damit Insulin nicht abgebaut wird),
- OGTT (oraler Glukosetoleranztest) im Alter von 6 Jahren; hiermit lassen sich alle Parameter der Insulinresistenz und Betazellfunktion auf optimalste Weise bestimmen (mit venöser Blutabnahme bei den Zeitpunkten -10min, 0min, 30min, 60min, 90min, 120min), Inselautoantikörper zur Frühdiagnose eines Typ 1 Diabetes bei 1, 3 und 6 Jahren (50µl Serum oder Plasma für Insulinautoantikörper (IAA), Glutamatdecarboxylaseantikörper (GADA), Thyrosinphosphataseantikörper (IA-2A), Zinktransporter-Antikörper (ZnT8A)),
- Hämoglobin A1c (HbA1c),
- Nüchternblutzucker ab dem Alter von 3 Jahren.

5.6.2 Erhebungszeitpunkte und Methoden

Es wird empfohlen, die Gewichtsentwicklung engmaschig durch die Erhebung der Daten der Kindervorsorgeuntersuchungen zu erfassen.

Hautfaldendicke (Stärke der subskapulären Hautfalte sowie der Trizepshautfalte)

Die Bestimmung erfolgt mittels eines Kaliper an genau definierten Messstellen. Die Dicke des Unterhautfettgewebes an der subskapulären Hautfalte soll an der rechten Körperseite, am lateralen unteren Skapulawinkel in Richtung des Rippenverlaufs durchgeführt werden. Am Trizeps liegt diese Stelle an der Rückseite des rechten

Oberarms über dem Musculus triceps brachii, in einer gedachten horizontalen Verlängerungslinie des unteren Skapulawinkels.

Waist-to-hip Ratio (Taillenumfang / Hüftumfang)

Taillenumfang: Die Messung mit einem Rollmaß erfolgt zwischen Beckenkamm und unterem Rippenbogen, wobei der Proband mit einem Fußabstand von ca. 15 cm stehen und ruhig weiteratmen sollte. Der Taillenumfang wird auf 0,1 cm genau gemessen werden.

Hüftumfang: Zur Bestimmung des Waist-to-Hip Ratio ist es notwendig, auch den Hüftumfang bei jeder Nachuntersuchung zu bestimmen. Die Messung, die ebenfalls mit einem Rollmaß durchgeführt wird, wird auf Höhe des Trochanter majores durchgeführt. Auch hier soll auf 0,1 cm genau gemessen werden.

Die anthropometrischen Messungen sollten zu den möglichen Untersuchungszeitpunkten, also im Alter von 1, 3 und 6 Jahren vorgenommen werden.

HOMA-IR für Insulinresistenz im Alter von 6 Jahren

Insulinsensitivität soll mittels HOMA-IR ($\text{Glukose} \times \text{Insulin} / 22.5$) bestimmt werden. Für die Bestimmung des HOMA-IR Indexes müssen die Teilnehmenden nüchtern sein. Die Bestimmung kann im Rahmen des OGTTs durchgeführt werden. Hierzu werden der Nüchterninsulinwert und der Nüchternblutzuckerwert bei 0 Min. zur Berechnung herangezogen.

Falls ein OGTT nicht durchgeführt werden kann, kann alternativ eine Nüchternblutentnahme zur Bestimmung des HOMA-IR durchgeführt werden. Hierzu wird ein Serumröhrchen zur Bestimmung des Nüchterninsulinwertes benötigt. Die quantitative Insulinbestimmung im Nüchternserum kann mittels eines ultrasensitiven ELISA (Mercodia AB, Uppsala, Schweden) erfolgen. Es ist zwingend notwendig, zeitgleich mit der Blutentnahme für die Messung der Insulinspiegel einen Nüchternblutglukosewert zu bestimmen. Da die Glukose im Blut nicht stabil genug ist, um einen 24-stündigen Transport zu überstehen, muss der Blutglukosespiegel bei der Untersuchung vom betreuenden Arzt bestimmt werden. Dabei wird die

Blutzuckerbestimmung im kapillaren oder venösen Blut durch ein qualifiziertes Labor bevorzugt.

Oraler Glukosetoleranztest (oGTT) im Alter von 6 Jahren (mit venöser Blutabnahme bei den Zeitpunkten -10 Min., 0 Min., 30 Min., 60 Min., 90 Min., 120 Min.):

Der Proband sollte sich mindestens drei Tage vor dem oGTT kohlenhydratreich ernähren (bei Erwachsenen mind. 150 g Kohlenhydrate täglich). Der Test sollte am frühen Morgen und nüchtern durchgeführt werden, d. h. nach einer Nahrungskarenz von 10-16 h. Im Zeitraum von zwölf Stunden vor dem Test sollte weder Kaffee, Tee oder Alkohol konsumiert werden noch geraucht werden. Pro Kilogramm Körpergewicht werden 1,75 g in Form einer Glukoselösung (75g/300ml; 1g = 4ml) verabreicht. Die Maximaldosis beträgt 75 g Glukose. Diese Lösung soll vom Probanden innerhalb von drei bis fünf Minuten getrunken werden und darf nicht erbrochen werden. Der Test sollte nicht später als 10:00 Uhr morgens beginnen. Während des Tests darf der Proband nicht essen, rauchen oder kalorien- bzw. koffeinhaltige Getränke zu sich nehmen.

Die Blutabnahme zur Bestimmung von Glukose (je 2 ml Natriumfluorid-Plasma) sowie zum quantitativen Nachweis von C-Peptid und Proinsulin (je 2,5 ml K3-Aprotinin-EDTA) erfolgt zu den Zeitpunkten -10 Min., 0, 30, 60, 90 und 120 Min. Um unnötige Punktionen zu vermeiden, wird ein peripherer Venenverweilkatheter gelegt.

Ob dieses Verfahren wirklich in der geplanten Geburtskohorte zum Einsatz kommen kann, ist auf Machbarkeit zu überprüfen. Er wird daher zunächst nur für eine Teilstichprobe empfohlen.

Inselautoantikörper zur Frühdiagnose eines Typ 1 Diabetes bei 1, 3 und 6 Jahren

Es werden 50µl Serum oder Plasma für die Bestimmung Insulinautoantikörper (IAA), Glutamatdecarboxylaseantikörper (GADA), Thyrosinphosphataseantikörper (IA-2A), Zinktransporter-Antikörper (ZnT8A) benötigt. Die Bestimmung sollte zentral in einem NIH-CDC-harmonisiertem Labor, z.B. in München (Bonifacio et al. 2010), erfolgen.

5.7 Weitere Outcomes

5.7.1 Krebserkrankungen

Um die Assoziation zwischen Umweltfaktoren und Krebs im Kindesalter zu untersuchen, werden aufgrund der Seltenheit von Krebserkrankungen vor allem Fall-Kontroll-Studien verwendet. Allerdings sind den Möglichkeiten der Fall-Kontroll-Studien durch die zumeist retrospektive Datenerfassung oft Grenzen gesetzt. Für die Erforschung in einzelnen Geburtskohortenstudien ist dieses Thema somit zunächst nicht geeignet. Es hat sich aber im Zuge der NCS ein Konsortium (I4C) gebildet, welches derzeit die meisten der großen internationalen Geburtskohorten zusammenbringt und so bereits Daten von über einer Mio. Studienteilnehmern zusammenbringt (Brown et al. 2007b). Ein solcher Zusammenschluss bietet die Möglichkeit, ausreichend Fälle zu untersuchen, bei denen die Nachteile einer retrospektiven Erfassung von Umweltexpositionen nicht bestehen.

Um sich ebenfalls an einem solchen Konsortium beteiligen zu können, wird die Erfassung aller Arten von Krebserkrankungen, die während der Entwicklung der teilnehmenden Kinder auftreten, empfohlen. Hierzu sollte jährlich abgefragt werden, ob eine Krebserkrankung festgestellt wurde, wenn ja, um welche Diagnose es sich dabei handelt und von wem diese gestellt wurde. Hiernach sollte es möglich sein, durch Befundrecherche die genaue Diagnosestellung nachvollziehen zu können.

5.7.2 Unfälle und Verletzungen

Unfälle und dadurch bedingte Verletzungen stellen die häufigste Ursache für Todesfälle bei Kindern dar (Ellsaser & Berfenstam 2000; Sethi et al. 2006). Auch wenn auf die Unfall- und Verletzungsgefahr kein unmittelbarer Einfluss von Umweltschadstoffen zu erwarten ist, sollten Unfälle und Verletzungen aus Gründen der weitreichenden individuellen, sozialen und ökonomischen Folgen, die aus ihnen entstehen können, erfasst werden (Robert Koch-Institut 2008). Die Geburtskohorte bietet zudem die Möglichkeit, Vergleichsdaten der durch den KiGGS produzierten Ergebnisse zu liefern. Hierzu bietet es sich an, der Erhebung die gleiche Definition der

Weltgesundheitsorganisation von Verletzungen zugrunde zu legen (Holder 2004). Hierbei wird zwischen den unbeabsichtigten (unintentionalen) und beabsichtigten (intentionalen) Verletzungen unterschieden. Zu den unbeabsichtigten Verletzungen gehören Unfälle im engeren Sinne, zu den beabsichtigten hingegen durch Gewalt hervorgerufene Verletzungen (Robert Koch-Institut 2008). An dieser Stelle sollte auch explizit nach möglichen Vergiftungen des Kindes, z.B. durch Haushaltschemikalien, gefragt werden.

5.7.3 Sonstige akute und chronische Erkrankungen

Es erscheint sinnvoll auch jene akuten und chronischen Krankheiten zu erfassen, die zwar nicht unmittelbar den Hauptthemenbereichen zugeordnet werden können, aber aufgrund verstärkter Belastungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder häufigem Auftreten als wichtige Faktoren zur Beschreibung der gesundheitlichen Situation im Kindes- und Jugendalter gelten. Diesbezüglich konnte in den vergangenen Jahrzehnten ein deutlicher Wandel festgestellt werden, der durch einen Rückgang akuter hin zu einem Anstieg chronischer Erkrankungen beschrieben werden kann (Hoepner-Stamos; Robert Koch-Institut 2008). Da die individuellen Erkrankungshäufigkeiten und Krankheitsspektren ebenfalls als wichtige Information zu werten sind, sollte neben der Erfassung der typischen Kinderkrankheiten (z.B. Keuchhusten, Masern, Mumps, Röteln, Scharlach, Windpocken) auch das Auftreten weiterer akuter Krankheiten (z.B. Lungenentzündung, Otitis media, Erkältungen, grippaler Infekt, Angina, Krupp/Pseudokrupp, Herpesinfektionen, akute Bronchitis, Durchfall/Erbrechen, Blasen-/Harnwegsentzündung, Bindehautentzündung) sowie chronischer Krankheiten (z.B. Anämie, Skoliose, Migräne, Herzkrankheiten, Epilepsie, Schilddrüsenkrankheiten, hoher Blutdruck, rheumatische Erkrankungen) erfragt werden. Für eine Reihe dieser Merkmale und Erkrankungen wird ebenfalls ein Einfluss von Umweltfaktoren, wie z.B. Lärm bei Bluthochdruck, vermutet (European Environment Agency & World Health Organisation 2002).

Es ist hier auch zu bedenken, dass manche Krankheiten rückwirkend Auskünfte über mögliche Geburtsdefekte geben können, wie es z.B. für erst im Zuge der späteren

Kindesentwicklung diagnostizierte Herzfehler der Fall sein kann. Zusätzlich können frühe Erkrankungen auch als Einflussfaktoren für die Entwicklung chronischer Krankheiten im weiteren Lebensverlauf gewertet werden. Welchen gesundheitsbezogenen Outcomes dann im fortschreitenden Jugend- sowie im Erwachsenenalter besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden soll, kann im späteren Studienverlauf entschieden werden.

Zur Erfassung einer Reihe von interessierenden Outcomes können z.B. die Befragungsinstrumente des KiGGS herangezogen werden. Es sollte dann in jährlichen Abständen das Auftreten der jeweiligen Erkrankungen für die vergangenen 12 Monaten abgefragt werden.

6 Organisation, Steuerung und Datenmanagement

6.1 Organisation und Steuerung

Wie in Kapitel 2 ausgeführt, verfolgt die Geburtskohorte einen bevölkerungsbezogenen Ansatz und ist bemüht, eine möglichst hohe Response zu erreichen, in dem ein Mehrwert für die Teilnehmerinnen und Teilnehmer geschaffen wird. Um dies erreichen zu können, ist es unter anderem erforderlich, in abgeschlossenen Regionen zu rekrutieren und darüber hinaus im jeweiligen Studienzentrum die Möglichkeit zu haben, medizinisch relevante Sachverhalte auch tatsächlich einsehen zu können. Beide Aspekte haben Konsequenzen für die Organisation der Studie.

Die Empfehlung einer räumlichen Abgeschlossenheit der Untersuchungsregionen legt die Einrichtung lokaler Studienzentren mit Leiterinnen und Leitern nahe, die auf Erfahrungen in der bevölkerungsbezogenen Kohortenforschung in der jeweiligen Region verweisen können. Die Studienzentrumsleiterinnen und -leiter sollten für die Einhaltung der zentral erarbeiteten wissenschaftlichen Standards verantwortlich sein, sich gemeinsam an der wissenschaftlichen Weiterentwicklung des Projekts beteiligen und gleichzeitig öffentliche Personen in der Region sein, denen die Eltern und die Akteure der örtlichen Netzwerke und des Gesundheitssystems vertrauen können. Die Studienzentren stellen bei Bedarf Namen und ausgesuchte medizinische Indikatoren zur Verfügung, damit Hilfestellungen bei individuellen medizinischen Problemen auch tatsächlich geleistet werden können. Um das Vertrauensverhältnis zu den Teilnehmenden zu festigen, sollten die Studienzentrumsleiterinnen und -leiter also über die für eine Befundung relevanten Daten verfügen können. Zu diesem Zweck wird neben einer übergeordneten Datenzentrale die Einrichtung eines lokalen Datenzentrums je Studienzentrum vorzusehen sein. Ähnlich werden neben einem Zentrallaboratorium bzw. je nach Analyse wechselnden Speziallaboratorien, in denen die Proben aller Studienzentren analysiert werden, auch lokale Labore der Studienzentren einzubeziehen sein, wenn es um die Analyse von Standardparametern geht, bei denen eine hohe Vergleichbarkeit zwischen den beteiligten Laboratorien angenommen werden kann. Die sich daraus ableitende organisatorische Grundstruktur zeigt Abbildung 6.1-1.

Bei dieser Form der Organisation kann durch die übergeordnete Rolle des Bundes und seiner Organe als Auftraggeber des Projektes der Bundescharakter der Geburtskohorte gewährleistet werden.

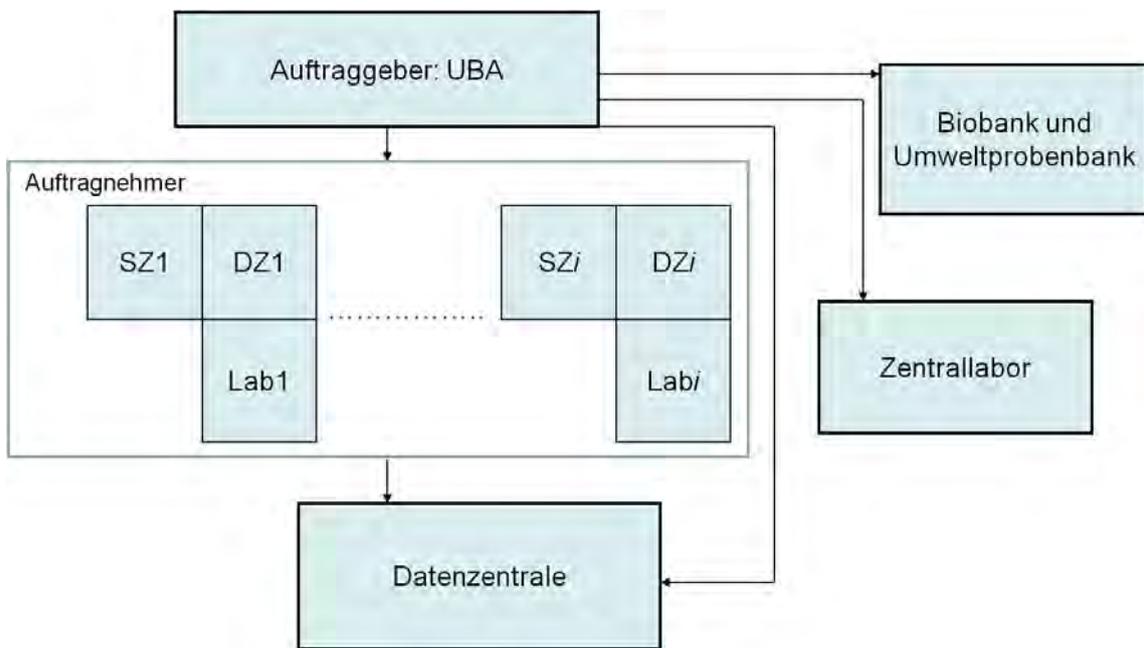


Abb. 6.1-1: Organisatorische Grundstruktur der Geburtskohorte des Bundes (SZ_{1,...,i}: Studienzentren, DZ_{1,...,i}: Lokale Datenzentren, Lab_{1,...,i}: Lokale Laboratorien).

Die wissenschaftliche Durchführung und Weiterentwicklung der Studie und die Verantwortung für die zentrale Datenbank obliegt dem Auftraggeber bzw. einem von ihm bestellten wissenschaftlichen Gremium, dem die Studienzentrumsleiterinnen und -leiter angehören. Eine Spiegelung der Datenbank ist vorzusehen.

Das Gremium u.a. der Studienzentrumsleiterinnen und -leiter sollte sich eine Geschäftsordnung geben. Die Studienzentren werden dann wissenschaftlich und organisatorisch für die Durchführung der Studie in ihrer Region verantwortlich sein. Sie sollten dort von einem lokalen Beirat beraten werden, dem Vertreterinnen und Vertreter der Eltern und lokaler Akteure der örtlichen Netzwerke und des Gesundheitswesens angehören. Die genaue Zusammensetzung dieses Beirates richtet sich dabei nach den Gegebenheiten vor Ort, die Teilnahme mindestens einer Person aus der Elternschaft sollte allerdings verpflichtend sein. Jeder Beirat entsendet dann ein Mitglied in einen zentralen Beirat der Studie, der das Gremium der Studienzentrumsleitenden in

wissenschaftlichen und ethischen Fragen beraten soll. Die Geschäftsstelle des zentralen Beirates obliegt dem Auftraggeber, der bei der Ausgestaltung der Arbeit des Beirates inkl. des Verfahrens zur Auswahl der vorsitzenden Person mitwirkt. Mindestens ein Mitglied dieses zentralen Beirates sollte aus der Elternschaft kommen. Die Wahl des zentralen Beirats könnte in Listenwahl durch den Kreis der lokalen Beiräte erfolgen.

6.2 Datenmanagement

Auf lokaler Ebene ist das jeweilige Datenzentrum vom Studienzentrum organisatorisch und räumlich zu trennen. Zu diesem Zweck sollten alle Teilnehmenden sowohl eine Probanden-ID, als auch eine Ident-Nr. (ID-Nr.) erhalten. Indexperson für die Konstruktion der Prob-ID sollte dabei die Mutter sein. Die ID-Nr. sollte dann durch einseitige Verschlüsselung so abgeleitet werden, dass bezogen auf die Kinder die Informationen bezüglich der Verwandtschaftsverhältnisse erhalten bleiben.

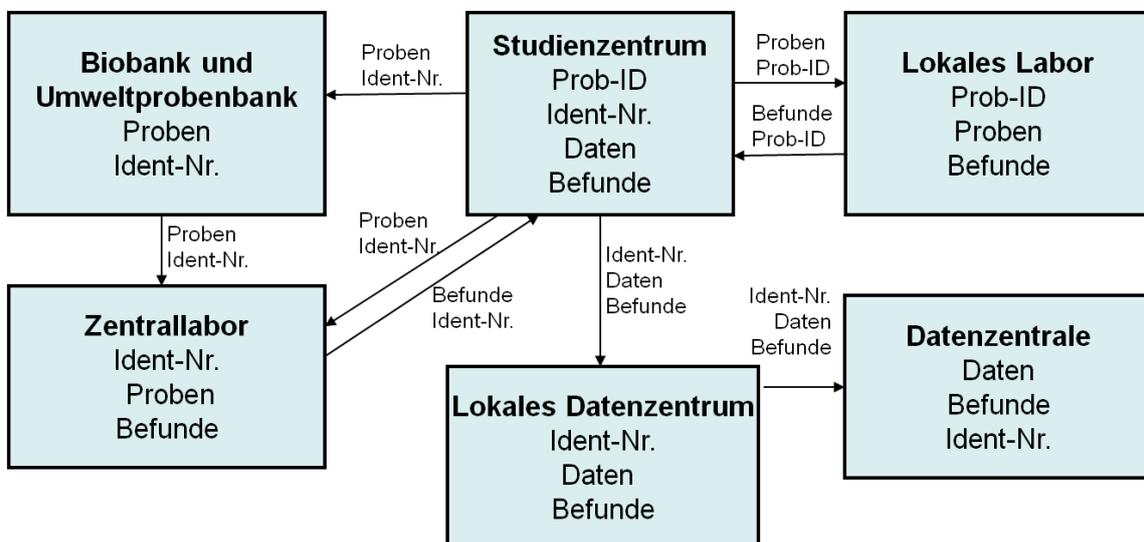


Abb. 6.2-1: Datenmanagement vor Abschluss der jeweiligen Erhebungsrunde.

Die Kommunikation zwischen dem jeweiligen Studienzentrum und dem Auftraggeber, der Umweltproben- bzw. Biobank sowie dem Zentral-/Speziallaboratorium sollte ausschließlich auf der Basis der ID-Nr. erfolgen, ebenso die zum lokalen Datenzentrum. Nur die interne Kommunikation mit dem lokalen Labor kann aufgrund der Prob-ID

erfolgen, genauso wie die Befundung, die vom lokalen Studienzentrum ausgeht (s. Abb. 6.2-1).

Nachdem alle Untersuchungsergebnisse im Studienzentrum eingegangen sind, erfolgt die Übergabe des kompletten Datensatzes (Untersuchungsergebnisse, Fragebogenergebnisse, ID-Nr. etc.) in elektronischer Form an das lokale Datenzentrum ohne Weitergabe der Prob-ID. Gleichzeitig werden alle Daten im Studienzentrum gelöscht, die nicht mehr unbedingt für die weitere Arbeit mit den Probanden und die dafür erforderlichen umweltrelevanten medizinischen Informationen benötigt werden (z.B. sensible Daten wie Einkommensverhältnisse etc.). Das lokale Datenzentrum übermittelt dann in regelmäßigen Abständen die eingegangenen Daten an die Datenzentrale. Abb. 6.2-2 gibt Auskunft darüber, welche Daten nach Abschluss der jeweiligen Erhebungsrunde wo verfügbar sind.

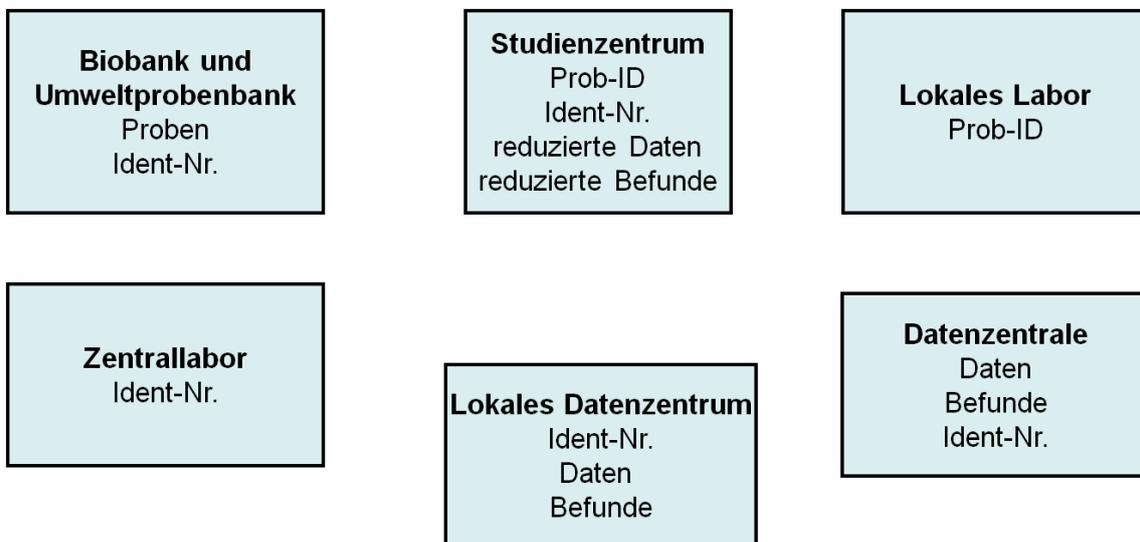


Abb.6.2-2: Datenbestand nach Abschluss der jeweiligen Erhebungsrunde.

Durch ein solches Konzept ist gewährleistet, dass die Verknüpfung von personenbezogenen Daten mit der Prob-ID sowie deren Verknüpfung mit der ID-Nr. nur in den lokalen Studienzentren möglich ist. Es wird so sichergestellt, dass die Probanden eindeutig identifizierbar sind und die Verwandtschaftsverhältnisse korrekt abgebildet werden, aber kein Unbefugter in der Lage ist, die Daten zur Person mit den

wissenschaftlichen Daten zusammenzubringen. Lediglich die für die Kommunikation mit den Teilnehmenden erforderlichen umwelt- und medizinischen Daten sind im Studienzentrum mit den Angaben zur Person verknüpfbar. Dabei sollte durch ein gestuftes Berechtigungskonzept dafür Sorge getragen werden, dass diese simultane Sicht nur den Personen erlaubt ist, die dies für ihre Arbeit unbedingt benötigen. Die mit der Datenauswertung beauftragten Institutionen werden die benötigten Daten also nur in Abstimmung mit dem Auftraggeber von der Datenzentrale beziehen.

Dieses Konzept ist auf die spezifische Situation der Konstellation Mutter-Vater-Kind, bzw. Kinder abgestellt und entspricht somit auch nicht anderen generischen Datenhaltungskonzepten. Vor dem Beginn von Machbarkeitsstudien ist dieses Konzept aus datenschutzrechtlicher Sicht zu bewerten (s. auch Kap. 2.6).

7 Ethik, Qualitätssicherung und Datenschutz

Die Nutzung von Daten für die epidemiologische Forschung unter Wahrung der Rechte der Probanden, ethischer Prinzipien und des Datenschutzes erfordert eine sorgfältige Anwendung geeigneter Methoden und Werkzeuge. In Langzeitstudien mit Kindern kommt Aspekten wie dem Einverständnis und dem Umgang mit sensiblen Informationen eine besondere Bedeutung zu, zudem gehören Biomaterialien zu den sensibelsten persönlichen Daten und müssen gemäß den ethischen Regeln und der ärztlichen Schweigepflicht sowie dem Datenschutzrecht sorgfältig geschützt werden.

Wie im ersten Fachgespräch (s. Protokoll des 1. Fachgesprächs, Anhang B) vereinbart, werden in diesem Kapitel Möglichkeiten für datenschutzrechtliche und qualitätssichernde Maßnahmen und ethische Aspekte dargestellt. Die tatsächlichen Maßnahmen sind entsprechend der gewählten Szenarien zu konkretisieren.

7.1 Ethik

Bei der ethischen Beurteilung von Chancen und Risiken von Biobanken sind mehrere Aspekte zu berücksichtigen. Neben der potentiellen Missbrauchsgefahr sind die Rechte von Spendern zu wahren. Auf diese Aspekte gehen die Unterkapitel 7.3 Einverständnis bzw. 7.5 Datenschutz ein. Darüber hinaus wird jedoch von Biobanken ein sowohl individueller als auch gesamtgesellschaftlicher Nutzen erwartet. Biobanken sind ein wichtiges Hilfsmittel in der effizienten medizinischen Forschung. Ethisch betrachtet muss demnach auch dafür Sorge getragen werden, dass dieses Potential auch umgesetzt werden kann. Dies beinhaltet auch die Vernetzung von Biobanken und den Austausch von Daten.

In diesem Zusammenhang kommt der Ethikkommission nicht nur eine qualitätssichernde Funktion zu (s. 7.2), sondern auch eine Sicherheit und Vertrauen schaffende Schwellenfunktion zur Öffentlichkeit.

Im Februar 2010 trat das Gendiagnostikgesetz – GenDG über genetische Untersuchungen am Menschen in Kraft. Dies regelt jedoch nicht rechtliche oder gar ethische Fragen hinsichtlich des Schutzes individueller Rechte oder spezifischer

Anforderungen an den Schutz der in Biobanken vorhandenen Proben. Um dem nachzukommen, empfiehlt der Deutsche Ethikrat ein Biobankgeheimnis, die Festlegung einer zulässigen Nutzung, die Einbeziehung von Ethikkommissionen, die Qualitätssicherung und die Transparenz von Zielen und Verfahrenweisen einer Biobank (Deutscher Ethikrat 2010).

Aufgrund der derzeit noch fehlenden rechtlichen Regelungen, sind Ethikkommissionen ein wichtiges Instrument zur Kontrolle und Verfahrensregelung. Empfohlen wird für die Einbeziehung einer Ethikkommission, dass der erforderliche ethisch-rechtliche Sachverstand ausreichend vertreten ist und Standards für die Beratung und die Bewertung durch Ethikkommission festgelegt oder zumindest empfohlen werden.

Die Einschaltung einer Ethikkommission soll gewährleisten, dass eine eng gefasste Einwilligung nicht überschritten, eine weit gefasste Einwilligung nicht unangemessen ausgefüllt wird und Ausnahmetatbestände, die eine Einwilligung entbehrlich machen, nicht illegitim in Anspruch genommen werden.

7.2 Qualitätssicherung

Zu den qualitätssichernden Maßnahmen in Rahmen der hier behandelten Aspekte gehört die Bestellung eines Beauftragten für den Datenschutz gemäß §§ 4f und 4g Bundesdatenschutzgesetz (BDSG).

Weiterhin sollte ein Beirat zur wissenschaftlichen Beratung, zur Kontrolle der Meilensteine der Studie und zur Änderung wichtiger Studieninhalte eingerichtet werden (vgl. Kap. 6.1). Zu seinen Aufgaben gehört es u.a. im Sinne von Frühwarnung auf Problemfelder hinzuweisen, Forschungsdefizite aufzuzeigen und Impulse zu geben. Der Beirat setzt sich in der Regel aus Expertinnen und Experten von Hochschulen, sonstigen wissenschaftlichen Einrichtungen und Politik bzw. Behörden zusammen.

Die Einschaltung einer Ethikkommission soll gewährleisten, dass eine eng gefasste Einwilligung nicht überschritten, eine weit gefasste Einwilligung nicht unangemessen ausgefüllt wird und Ausnahmetatbestände, die eine Einwilligung entbehrlich machen, nicht illegitim in Anspruch genommen werden.

Interne und externe Audits durch außenstehende Organisationen werden regelmäßig durchgeführt (siehe *Best Practise Guidelines* der OECD <http://www.oecd.org/dataoecd/7/13/38777417.pdf>, am 10.06.10). Weitere aufgabenspezifische Komitees können bei Bedarf ebenfalls eingerichtet werden, um die Beratung durch (externe) Experten sicherzustellen, vor allem in Bereichen, die (noch) nicht durch Gesetze oder Leitlinien geregelt sind oder in denen sich neue Aspekte darstellen.

Empfohlen wird, zur Planung des konkreten Vorhabens die von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DGEpi) empfohlene „Checkliste zur ethischen Begutachtung epidemiologischer Studien“ (<http://www.dgepi.de/infoboard/leitlinien.htm>, am 08.06.2010) heranzuziehen. Diese stellt die für epidemiologische Studien relevanten ethischen Grundsätze dar und erläutert diese. Die Checkliste und die ergänzenden Erläuterungen orientieren sich an Empfehlungen und Leitlinien u.a. des „*Council for International Organizations of Medical Sciences*“ (Council for International Organizations of Medical Sciences 1991) und der „*IEA European Epidemiology Group*“ (IEA 1991). Sie berücksichtigen darüber hinaus Stellungnahmen und Arbeitspapiere zur Durchführung von Anwendungsbeobachtungen und zur Erstellung von Studienprotokollen für klinische Studien, und sind abgestimmt mit dem gemeinsamen Papier zum Thema „Epidemiologie und Datenschutz“ der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie und des Arbeitskreises „Wissenschaft“ der Konferenz der Datenschutzbeauftragten des Bundes und der Länder.

7.3 Teilnahmebereitschaft / Einverständnis

Für eine hohe Teilnahmebereitschaft muss - neben dem Motiv des Altruismus bzw. der sozialen Verantwortung, hier der Unterstützung der Erforschung der Prävention umweltbedingter Erkrankungen - der individuelle Nutzen für die Gesundheit herausgestellt werden. Der persönliche gesundheitliche Benefit bzw. der von Familienmitgliedern ist ein bekannter motivierender Faktor für die Teilnahme an epidemiologischen Studien (Boyle et al. 2011). Den Müttern / Eltern muss erläutert

werden, dass sie von der Studienteilnahme selbst profitieren, da bei Ihrem Kind eingehende, kostenlose Untersuchungen durch hochqualifiziertes Personal durchgeführt werden, anhand derer sie erfahren, ob individuelle gesundheitliche Risiken bestehen oder worauf sie bei der weiteren Entwicklung achten sollten. Durch die regelmäßigen Untersuchungen ist eine schnelle Diagnose und Behandlung möglich, falls ein Kind erkranken sollte.

7.3.1 Nicht-Einwilligungsfähigkeit von Kindern

Für den einwilligungsunfähigen Menschen entscheidet grundsätzlich sein gesetzlicher Vertreter, bei Minderjährigen also die Eltern. Bei Kindern und Jugendlichen endet das Mandat des Vertreters, wenn sie einwilligungsfähig werden. Außerdem ist zu klären, in welchem Alter die Kinder die Einverständniserklärung erneuern müssen. In der frühen Adoleszenz haben Kinder bereits das Verständnis, eine selbständige Entscheidung über die Teilnahme an einem Forschungsvorhaben zu treffen (Diekema 2003). Im KiGGS wurde gemäß der Leitlinien des *Royal College of Paediatrics and Child Health* jedes Kind ab dem 7. Lebensjahr kindgerecht aufgeklärt und zusätzlich zur elterlichen Einwilligung zumindest informell um Zustimmung gebeten. Ab dem 14. Lebensjahr wurde eine schriftliche Einverständniserklärung vorgelegt (Kurth 2007).

Ries et al. (2010) beschreiben auf Basis von sechs Geburtskohorten weltweit, dass in allen diesen Studien das Einverständnis der Mutter zum Einschluss von Mutter und Kind eingeholt wurde und außerdem das Einverständnis des Vaters im Falle der Erreichbarkeit. Wenn es sich bei den Eltern um Ehepartner handelt, ist in Deutschland die Zustimmung eines Elternteils ausreichend, da der Arzt auf die Zustimmung des anderen Elternteils vertrauen kann. Bei geschiedenen oder getrennt lebenden Eltern mit gemeinsamem Sorgerecht müssen beide Elternteile die Zustimmung erteilen, doch der Elternteil, bei dem sich das Kind aufhält, darf in Angelegenheiten des täglichen Lebens entscheiden. Hierzu zählen die Behandlungen leichter Erkrankungen, die alltägliche Gesundheitsvorsorge und Routineimpfungen sowie eine Blutentnahme im Rahmen einer ärztlichen Routinebehandlung. Da es sich bei der geplanten Blutabnahme in der Geburtskohorte nicht um einen therapeutischen Eingriff im Rahmen der

Routinevorsorge handelt, ist bei gemeinsamen Sorgerecht die Einwilligung beider Sorgeberechtigten erforderlich, da sonst der nichtgefragte Elternteil einen Missbrauch des Sorgerechts durch den anderen geltend machen könnte (vgl. § 1629 Abs. 1 BGB).

Die Ethik-Kommission der Bundesärztekammer (BÄK) hält Forschung an nichteinwilligungsfähigen Personen, die nicht der betroffenen Person, jedoch anderen Personen der gleichen Alters- oder Krankheitsgruppe zugutekommt für vertretbar (Bergmann et al. 2004). Die in den vorgestellten Szenarien geplante Blutentnahme ist als minimal-invasive Maßnahme einzuordnen und ihr geringes Risiko kann durch folgende zusätzliche Maßnahmen gering gehalten werden:

- Die Blutentnahme geschieht durch Kinderärzte oder kindermedizinisch erfahrenen Ärzte.
- Es wird angeboten, die Injektionsstelle mit einem EMLA-Pflaster zu anästhesieren.
- Es wird nur ein Punktionsversuch unternommen.
- Die Probenmenge beträgt maximal 1% des Blutvolumens der Probanden.
- Die Untersuchungsbedingungen minimieren die Ängste von Kindern.
- Falls das Kind die Blutentnahme definitiv ablehnt, wird dies jederzeit berücksichtigt (Ries et al. 2010).

Insgesamt muss für die Durchführung der Geburtskohorte der Grundsatz gelten, dass das Wohl des Kindes zu jeder Zeit im Vordergrund steht. So darf nicht jede im Rahmen der Studie angebotenen Untersuchungen durchgeführt werden, wenn das Kind seinen Unmut hierzu äußert.

7.3.2 Einverständniserklärung

Die Probandenaufklärung und die Einverständniserklärung sind nach den Internationalen Ethikrichtlinien zu erstellen. Die Probandenaufklärung bzw. -information enthält demnach eine Erklärung zum Datenschutz sowie Informationen über den Ablauf der Datenerhebung, -aufbereitung und -auswertung. Die Probanden werden darauf hingewiesen, dass bei der Untersuchung bzw. Befragung die Bestimmungen des Datenschutzes eingehalten werden, keine Nachteile bei einer

Verweigerung entstehen sowie die Einwilligung des Probanden jederzeit widerrufbar ist. Die Aufklärung enthält bezüglich des Datenschutzes u.a. folgende Punkte:

- Die Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig. Wird die Teilnahme verweigert, werden alle Identifizierungsdaten aus den Unterlagen gelöscht.
- Die Vorschriften des Datenschutzgesetzes werden eingehalten.

Es besteht die Möglichkeit, Einwilligungserklärungen so zu formulieren, dass eventuelle inhaltliche Änderungen mit eingeschlossen sind (Epidemiologie und Datenschutz, <http://www.dgepi.de/doc/Epidemiologie%20und%20Datenschutz.pdf>, am 08.06.2010). Die UK Biobank sieht z.B. einen Globalkonsens vor, der von den Datenspendern einmalig für jegliche zukünftigen Forschungsaktivitäten erteilt wird. Auch der Nationale Ethikrat in Deutschland hat sich für einen Globalkonsens bei der Implementierung von Biobanken ausgesprochen und hat keine ethischen Bedenken, solange die Einwilligung jederzeit widerrufen werden kann (Biobanken für die Forschung, Stellungnahme vom 17. März 2004, Berlin 2004, www.ethikrat.org/themen/pdf/Stellungnahme_Biobanken.pdf, am 10.06.2010). Ansonsten besteht die Möglichkeit, dass der Datenspende wählen kann, ob seine Daten für ein Forschungsprojekt oder nur für einen spezifischen, klar definierten Forschungsbereich genutzt werden dürfen bzw. gewisse Forschung auszuschließen. In der NCS ist ein mehrstufiger Einwilligungsprozess von der Befragung bis zur Probenentnahmen mit Wahlmöglichkeit der damit vorgenommenen Untersuchungen vorgesehen.

In einer Machbarkeitsstudie sollten durch Gespräche mit Fokusgruppen die Einstellungen der Bürger und ihre Präferenzen für eine Teilnahme sowie die Gestaltung und Inhalte einer Einverständniserklärung ermittelt werden (s. auch Kap. 2.6). Am Beispiel der BioBank UK (<http://www.ukbiobank.ac.uk>, am 08.06.2010) zeigte sich, dass eine umfangreiche Konsultation der Öffentlichkeit zur Sammlung und Speicherung menschlichen Gewebes zu Zwecken der Forschung für die Einwilligung der Probanden und die Akzeptanz in der Bevölkerung von großer Bedeutung ist. Die Einschaltung eines wissenschaftlichen Beirates zur Phase der Machbarkeitsstudien wird nicht

zwingend notwendig sein. Vielmehr sollte zur Qualitätssicherung auch hier auf die Expertise der bereits an den Fachgesprächen beteiligten Experten zurückgegriffen werden.

Über die bereits genannten Leitlinien und Gesetze hinaus sind weiterhin die Leitlinien zur Guten Epidemiologischen Praxis zu beachten (DGEpi 2004).

7.4 Umgang mit sensiblen Informationen, Befundmitteilung

Eine sachgerechte Lösung hinsichtlich der Befundinformation kann daran ansetzen, dass einerseits die Probanden in Ausübung ihres Selbstbestimmungsrechts auf eine individuelle Rückmeldung verzichten können und andererseits die Forscher diesen Verzicht auch zur Bedingung der Teilnahme an der Forschung machen dürfen. Im ersten Fall benennen die Probanden Punkte, zu denen sie (nicht) informiert werden möchten. Hinsichtlich der Informiertheit der Einwilligung müssen gesteigerte Anforderungen gestellt werden, um den Betroffenen vor Zwangslagen und unbedachten existenziellen Erklärungen zu schützen. Der Einwilligung muss eine ausreichende Aufklärung und Beratung vorangehen. Die Beratung muss eine ausführliche Information über Zweck und Umfang der Untersuchung, über die Beteiligten und über die Abläufe enthalten. Bei pränatalen Untersuchungen sollte der Partner der Frau einbezogen werden (Weichert 2002).

Ein Recht auf Nichtwissen ist im Grundsatz allgemein anerkannt. Da das Wissen um genetischer Anlagen das eigene Befinden massiv beeinflussen kann, muss der Proband die Wahlfreiheit haben, von einer solchen Beeinflussung frei leben zu können, um sich vor evtl. seelischen Beeinträchtigungen zu schützen. Zur Ermöglichung des Nichtwissens hat der informierende Forscher / Arzt zunächst darüber aufzuklären, welcher Art die zu erwartenden wissenschaftliche Erkenntnis allgemein sind. Erst wenn der Proband über die Alternativen aufgeklärt wurde und er sich für eine Offenlegung entscheidet, dürfen ihm die individuellen Ergebnisse mitgeteilt werden (Weichert 2002).

Bei lebenswichtigen Informationen besteht jedoch in der Regel eine Verpflichtung, Kontakt mit den Probanden aufzunehmen. In der kanadischen „CHILD study“ werden

abnormale Befunde an die Eltern weitergegeben, wenn es sich um behandelbare Diagnosen handelt (<http://www.canadianchildstudy.ca> – am 11.06.2010).

Sofern eine Rückmeldung an den Probanden erfolgen soll, bedarf dieser eines besonderen Schutzes, da Informationen erhebliche Auswirkungen auf das subjektive Befinden und die objektive Lebenslage haben können, wenn es sich dabei um Befunde handelt, die Prognosen drohender Erkrankungen erlauben. Hier kann eine Ethikkommission involviert werden, wenn offene Punkte geklärt werden müssen. Im KiGGS wurden einem Kind bzw. dem gesetzlichen Vertreter die individuell relevanten Gesundheitsdaten mitgeteilt (Bergmann et al. 2004).

7.5 Datenschutz

Bei Studien, die in mehreren Bundesländern stattfinden, sind häufig die unterschiedlichen datenschutzrechtlichen Regelungen der Bundesländer zu berücksichtigen. Zur Vereinfachung des Verfahrens kann der Studienleiter den für ihn zuständigen Datenschutzbeauftragten bzw. denjenigen Datenschutzbeauftragten, in dessen Bundesland die zentrale Speicherung der Daten des Forschungsprojekts erfolgen soll, damit beauftragen. In einem Datenschutzkonzept, das dem/der entsprechenden Landesbeauftragten vorgelegt wird, werden die Datenschutzmaßnahmen festgelegt und Informationen zur Probandenaufklärung, Informationen für die Durchführenden und zum Studienablauf aufgeführt.

Der Umgang mit biologischen Proben hat Ähnlichkeit mit der Prozessierung von medizinischen Daten. Unterschiede bestehen in der Existenz der vollen genetischen Information in jedem Teil einer Probe. Man kann daher nicht davon ausgehen, dass Proben und biologische Materialien auf Dauer anonymisierbar sind. Dies muss durch besonders strikte Nutzungsbegrenzungen kompensiert werden und erfordert die physische Trennung von Material und zugehörigen Daten sowie getrennte Datenbanken für die Analysedaten. Hierzu können folgende Maßnahmen ergriffen werden:

- Informationelle Gewaltenteilung mit Aufteilung von Pflichten und Verantwortlichkeit, z.B. die getrennte Administration verschiedener Datenbanken.
- Pseudonymisierung.

Personendaten werden nicht mit den wissenschaftlichen Daten zusammengeführt. Die wissenschaftliche Auswertung und Ergebnisdarstellung erfolgt anonymisiert, eine Identifizierung einzelner Personen ist so nicht möglich.

8 Kosten

8.1 Vorgehensweise bei der Kostenschätzung

Zur Orientierung wurden in einem ersten Schritt Kostenangaben zu vergleichbaren Projekten identifiziert. In Tabelle 8.1-1 sind daher beispielhaft die Kosten zur *US National Children`s Study* (NCS) dargestellt.

Tab. 8.1-1: Kostenangaben zur US National Children`s Study in Mio. US \$; erstellt nach Nitta (2009).

	Kosten während der Planungsphase							Kosten während der Implementierungsphase	
Jahr	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Kosten	1,0	3,2	6,1	10,6	11,0	12,1	12,1	69,0	110,9

Die geschätzten Gesamtkosten für die NCS werden sich über die geplante Laufzeit von 25 Jahren auf ca. 2,7 Milliarden US Dollar belaufen, wobei die Beträge in der Rekrutierungsphase bis auf 200 Mio. US Dollar pro Jahr ansteigen sollen (Kaiser 2003). Dieser Betrag spiegelt die Ambitionen bzgl. einer umfassenden Expositionserhebung bei 100.000 Eltern und ihren Kindern mit etlichen Messungen auf individueller Ebene, den Einsatz aktuellster Technologien, den Einbezug einer Vielzahl von Institutionen und Akteuren sowie den aufwändigen, präkonzeptionellen Rekrutierungsansatz wider. Im Gegensatz dazu liegen die Kosten der *Danish National Birth Cohort* und der *Norwegian Mother and Child Cohort Study* von 15 bzw. 45 Mio. US Dollar für die gesamte Rekrutierungsphase inkl. der Basiserhebungen deutlich niedriger (Frank 2003; Magnus et al. 2006). Beide Geburtskohorten warten mit einer Kohortengröße von 100.000 Mutter-Kind Paaren auf, allerdings wurde hier neben telefonischen Interviews und der Sammlung von Biomaterialien während der Schwangerschaft bzw. bei der Geburt kaum individuelle Expositionserfassung durchgeführt (Olsen et al. 2001). Auch bei der Erfassung der studienrelevanten Outcomes wird sich größtenteils der gesundheitsbezogenen Registrierungsstrukturen in beiden Ländern bedient, was die Schaffung studieneigener Infrastrukturen unnötig machte und so immense Kosteneinsparungen ermöglichte.

Da für die Geburtskohorte des Bundes eine weniger aufwendige Vorgehensweise sowie der Einbezug weniger Studienregionen als bei der NCS geplant ist, auf der anderen Seite aber eine deutlich höhere Kostenintensivität als bei der *Danish National Birth Cohort* und der *Norwegian Mother and Child Cohort Study* zu erwarten ist, sollten sich die Kosten der Geburtskohorte des Bundes zwischen den Extrema dieser Studien bewegen.

Eine Kalkulation der Kosten ist in der derzeitigen Phase der Konzepterstellung aus diversen Gründen nur näherungsweise möglich u.a. da die Kosten für noch zu identifizierender Vorgehensweisen unbekannt sind. In der folgenden Schätzung wurden die zu erwartenden Kosten möglichst detailliert aufgeschlüsselt und für viele der identifizierten Kostenpunkte Erfahrungswerte eingesetzt. Die genauen Kosten einzelner Studienphasen müssen während der Implementierungsphase auf Grundlage konkreter Angaben neu bewertet werden, so wie es bei den meisten Vorhaben dieser Art üblich ist und z.B. auch im KiGGS erfolgte (Kurth 2007).

8.2 Schätzung der Kosten

In den Tabellen 8.2-1 bis 8.2-8 wird die Schätzung der Kosten für die geplante Geburtskohorte des Bundes zum einen für die probandenbezogenen Kosten, zum anderen für die Personal-, Sachmittel- und einmaligen Investment-Kosten der Studienzentren und weiteren Institutionen erläutert. Die probandenbezogenen Angaben sind dabei nochmals in Kosten für die unterschiedlichen Studienphasen aufgeschlüsselt, die beim Einschluss während der Rekrutierungsphase bis hin zur Geburt und zu verschiedenen Erhebungszeitpunkten des *follow-up* anfallen. Hierbei ist zu bedenken, dass vor allem die jährlichen Kosten der jeweiligen Studienjahre sowie die Kosten bzgl. einzelner Erhebungszeitpunkte stark voneinander abweichen können, da die vorgesehen Erhebungen unterschiedlich kostenintensiv sind, die Zahl der am *follow-up* Teilnehmenden über den Zeitraum der Rekrutierungsphase ständig ansteigt, die Abstände zwischen den Erhebungen im Laufe des *follow-up* aber abnehmen. Die zusammengefassten Kosten pro Studienjahr in Tabelle 8.2-9 berücksichtigt diese Dynamik, indem sie die differierenden Kosten unterschiedlicher Studienphasen (s. Tab.

8.2-4 bis 8.2-8) gewichtet nach Anzahl der Studienteilnehmer einbezogen. Dies geschieht zunächst für das Szenario, welches die Rekrutierung von 200.000 Eltern und ihren Kindern in zehn über das Bundesgebiet verteilten Studienzentren über zehn Jahre vorsieht und durch eine Probenbank sowie eine Datenzentrale begleitet wird (s. Kap. 2.5). Da in dem hier skizzierten Szenario zwar alle Studienzentren in der Implementierungsphase starten, aber nicht das gesamte Personal von Beginn an benötigt wird, wurden die Personalkosten für die Implementierungsphase um 25% verringert. Hier wäre eine sukzessive Einstellung des Personals denkbar.

Tab. 8.2-1: Kostenkalkulation für ein Studienzentrum unter Einbezug einmaliger Investment-Kosten, Sachmittel- sowie Personalkosten bei unterschiedlicher Qualifikation, in €.

No	Qualifikation	Kosten/Monat	Kosten/Jahr
1	Koordinator/in (Gyn. O. Päd.) Ä2, 100 %	5 137	61 641
1	Facharzt Gyn. O. Päd., Ä2, 100 %	5 137	61 641
1	Wiss. Mitarbeiter/in, TVL E13, 100 %	4 697	56 366
1	Studienassistent/in, E6, 100 %	3 111	37 337
1	Studienassistent/in, E6, 100 %	3 111	37 337
1	MTA-Assistenz, E6, 50 %	1 556	18 669
1	Med. Dokumentar/in, E11, 50 %	2 086	25 037
6	Student. Hilfskraft 19 h/Woche	5 082	60 984
Gesamt		29 918	359 010

No	Sachmittel etc.	~Kosten/Jahr
1	Erhebungszentrum (Miete, Reinigung etc.)	30 000
1	Qualitätsmanagement	10 000
1	Wartung med. Geräte	2 500
1	Öffentlichkeitsarbeit vor Ort	10 000
1	Software	10 000
1	Reisekosten	10 000
1	Telekommunikation, Anschreiben, Druck etc.	1 000
1	Sonstiges	1 000
Gesamt		74 500

No	Investments	~Kosten/einmalig
1	Computer-Hardware	20 000
1	Tiefkühlschränke	10 000
1	Med. Geräte	100 000
1	Mobiliar	10 000
1	Sonstiges	1 000
Gesamt		141 000

In Tabelle 8.2-1 sind die Schätzungen von Kosten aufgeführt, die zum einen für die Einrichtung eines Studienzentrums benötigt werden, zum anderen jährlich durch Personal und Verbrauchsmittel anfallen würden. Dabei wurden sowohl die für die Studiendurchführung vor Ort benötigten Mitarbeiterqualifikationen berücksichtigt, als auch Öffentlichkeitsarbeit, Reisekosten für Studientreffen, die Bereitstellung benötigter Geräte und Einrichtungsgegenstände.

Tab. 8.2-2: Kostenkalkulation für eine Datenzentrale unter Einbezug einmaliger Investment-Kosten, Sachmittel- sowie Personalkosten bei unterschiedlicher Qualifikation, in €.

No	Qualifikation	Kosten/Monat	Kosten/Jahr
1	Studienkoordinator/in, E14 100 %	5 017	60 208
1	Epidemiologe/in, E13, 100 %	4 697	56 366
1	Biometriker/in, E13, 100 %	4 697	56 366
1	Informatiker/in, E13, 100 %	4 697	56 366
1	Studiensekretär/in, E6, 50%	1 556	18 669
1	Med. Dokumentar/in, E11, 100 %	4 173	50 073
3	Student. Hilfskraft 19 h/Woche	2 541	30 492
Gesamt		27 378	328 538

No	Sachmittel etc.	~Kosten/Jahr
1	Qualitätsmanagement	30 000
1	Steering Committee	10 000
1	Öffentlichkeitsarbeit überregional	50 000
1	Telefon-Hotline für Studienteilnehmer	100 000
1	Software	10 000
1	Reisekosten	10 000
1	Telekommunikation etc.	1 000
1	Sonstiges	1 000
Gesamt		212 000

No	Investments	~Kosten (einmalig)
1	Computer-Hardware	30 000
1	Mobiliar	10 000
1	Sonstiges	1 000
Gesamt		41 000

Im Gegensatz dazu zeigt Tabelle 8.2-2, welche Kosten für die Einrichtung einer Datenzentrale zu bedenken sind. Hierbei liegt der Fokus entsprechend ihrer Funktion auf dem Datenmanagement, aber auch weiteren organisatorischen Arbeiten, wie z.B. der

Koordination der Greniumstreffen, der bundesweiten Öffentlichkeitsarbeit oder ggf. überregionaler Probandenbetreuung.

Tabelle 8.2-3 zeigt die voraussichtlichen Kosten einer Probenbank der Geburtskohorte des Bundes, wie sie zum jetzigen Zeitpunkt abgeschätzt werden können. Genauere Angaben hierzu müssen durch das Pilotprojekt des Perinatalarchives im Rahmen der Umweltprobenbank des Bundes, Teil Human, ermittelt werden. Zu berücksichtigen ist auch, dass die Probenbank der Geburtskohorte nicht nur Perinatalmedien aufnehmen muss, sondern auch die biologischen Proben der Eltern und des Kindes im weiteren Studienverlauf und ggf. Umweltproben (z.B. Staubproben).

Tab. 8.2-3: Kostenkalkulation für eine Probenbank unter Einbezug einmaliger Investment-Kosten, Sachmittel- sowie Personalkosten bei unterschiedlicher Qualifikation, in € (hier müssen genauere Angaben im Rahmen des Pilotprojekt eines Perinatalarchivs durch das UBA ermittelt und benannt werden).

No	Qualifikation	Kosten/Monat	Kosten/Jahr
1	Koordinator/in, E14 50 %	2 509	30 104
1	Wiss. Mitarbeiter/in, E13, 50 %	2 349	28 183
1	Studiensekretär/in, E6, 50%	1 556	18 669
1	MTA-Assistenz, E6 100 %	3 111	37 337
1	Med. Dokumentar/in, E11, 50 %	2 086	25 037
3	Student. Hilfskraft 19 h/Woche	2 541	30 492
Gesamt		14 152	169 821

No	Sachmittel etc.	~Kosten/Jahr
1	Qualitätsmanagement	10 000
1	Software	10 000
1	Reisekosten	2000
1	Telekommunikation etc.	1 000
1	Sonstiges	1 000
Gesamt		24 000

No	Investments	~Kosten (einmalig)
1	Computer-Hardware	30 000
1	Mobiliar	10 000
1	Sonstiges	1 000
Gesamt		41 000

In Tabelle 8.2-4 sind die Kosten aufgeführt, die zum jetzigen Stand der Planung für den Einschluss während der Schwangerschaft, der dort vorgesehenen Untersuchungen und Probandenkontakten sowie der Erhebungen bis hin zur Geburt zu erwarten sind. Hierbei machen die Aufwandsentschädigungen für die kooperierenden Ärzte, die für eine erfolgreiche Rekrutierung und für die Probenahme zum Zeitpunkt der Geburt außerordentlich wichtig sind, ein großer Teil der Kosten aus. Der Posten für Laborkosten bezieht sich nur auf die Analyse labormedizinischer Standardparameter, nicht auf die Analytik der Umweltschadstoffe, die oftmals erhebliche Mehrkosten bedeuten. Unter den sonstigen Kosten ist ein Betrag gelistet, der die Beschaffung zusätzlicher personenbezogener Materialien (z.B. Urin-Kits, medizinisches Verbrauchsmaterial, Mikrofasertücher für Hausstaubanalysen) beschreibt.

Tab. 8.2-4: Zusätzliche Kosten für ein Elternpaar und ihr Kind von der Rekrutierung bis hin zur Geburt in € (Laborkosten: Für die Analytik der Umweltschadstoffe werden noch erhebliche Zusatzkosten erwartet).

Sachmittel etc.	~Kosten
Anschreiben	3.00
Incentives	50.00
Kooperierende Ärzte (Gyn. + Obst.)	150.00
Fragebögen	5.00
Telefonkosten	2.00
Portokosten	8.00
Laborkosten	60.00
Druckkosten	5.00
Versicherung	1.00
Verpflegung	4.00
Fahrtkosten	60.00
Sonstiges	20.00
Gesamt	368.00

Auch die Kosten für die Probenkontakte während des ersten Lebensjahres des Kindes berücksichtigen gleich mehrere Befragungen sowie die Einladung ins Studienzentrum für die zum 12. Lebensmonat vorgesehene Untersuchung (s. Tab. 8.2-5). Auch hier beziehen sich die Laborkosten nur auf die Analyse labormedizinischer Standardparameter.

Tab. 8.2-5: Zusätzliche Kosten für ein Elternpaar und ihr Kind bei *follow-up* im 1. Lebensjahr in € (Laborkosten: Für die Analytik der Umweltschadstoffe werden noch erhebliche Zusatzkosten erwartet).

Sachmittel etc.	~Kosten
Anschreiben	5.00
Incentives	50.00
Fragebögen	5.00
Telefonkosten	2.00
Portokosten	8.00
Laborkosten	50.00
Druckkosten	5.00
Versicherung	0.50
Verpflegung	4.00
Fahrtkosten	60.00
Sonstiges	20.00
Gesamt	209.50

In Tabelle 8.2-6 sind die Kosten für die Erhebung per verschickten Fragebogen aufgelistet, wie sie für die Kontakte zum 2., 4. und 5. Lebensjahr vorgesehen sind.

Tab. 8.2-6: Zusätzliche Kosten für ein Elternpaar und ihr Kind bei *follow-up* im 2., 4. oder 5. Lebensjahr in € (Laborkosten: Für die Analytik der Umweltschadstoffe werden noch erhebliche Zusatzkosten erwartet).

Sachmittel etc.	~Kosten
Anschreiben	2.00
Incentives	15.00
Fragebögen	2.00
Telefonkosten	1.00
Portokosten	3.00
Druckkosten	3.00
Sonstiges	15.00
Gesamt	41.00

Tabelle 8.2-7 zeigt die voraussichtlichen Kosten für die Erhebungen zum 3. und 6. Lebensjahr. Zu diesen Zeitpunkten sind wieder Untersuchungen geplant, die eine Einladung in die Studienzentren erforderlich machen. Unter Laborkosten ist hier ebenfalls nur der Betrag für die Analyse labormedizinischer Standardparameter gelistet.

Tab. 8.2-7: Zusätzliche Kosten für ein Elternpaar und ihr Kind bei *follow-up* im 3. oder 6. Lebensjahr in € (Laborkosten: Für die Analytik der Umweltschadstoffe werden noch erhebliche Zusatzkosten erwartet).

Sachmittel etc.	~Kosten
Anschreiben	2.00
Incentives	50.00
Fragebögen	2.00
Telefonkosten	1.00
Portokosten	5.00
Laborkosten	30.00
Druckkosten	3.00
Versicherung	0.40
Verpflegung	4.00
Fahrtkosten	20.00
Sonstiges	15.00
Gesamt	132.40

Tab. 8.2-8: Zusätzliche Kosten für ein Elternpaar und ihr Kind bei *follow-up* im 7. bis 10. Lebensjahr (ggf. nur Fragebogen; noch zu planen) in €.

Sachmittel etc.	~Kosten
Anschreiben	2.00
Incentives	15.00
Fragebögen	2.00
Telefonkosten	1.00
Portokosten	3.00
Druckkosten	3.00
Sonstiges	10.00
Gesamt	36.00

Die in Tabelle 8.2-8 gezeigten Kosten beziehen sich auf mögliche postalische Probandenkontakte zum Zwecke der Befragung im Alter von 7 bis 10 Jahren der teilnehmenden Kinder. Da die Planung des genauen Inhalts dieser Erhebungen allerdings nicht Bestandteil des vorliegenden Rahmenkonzeptes ist, sind diese Angaben nur als vorläufige Platzhalter zu verstehen und ebenfalls im Laufe der Studiendurchführung nach genaueren Planungen zu ersetzen.

In Tabelle 8.2-9 sind schließlich alle zu erwartenden Kosten für die Implementierungsphase und die ersten zehn Studienjahre nach dem zuvor beschriebenen Szenario aufgeführt.

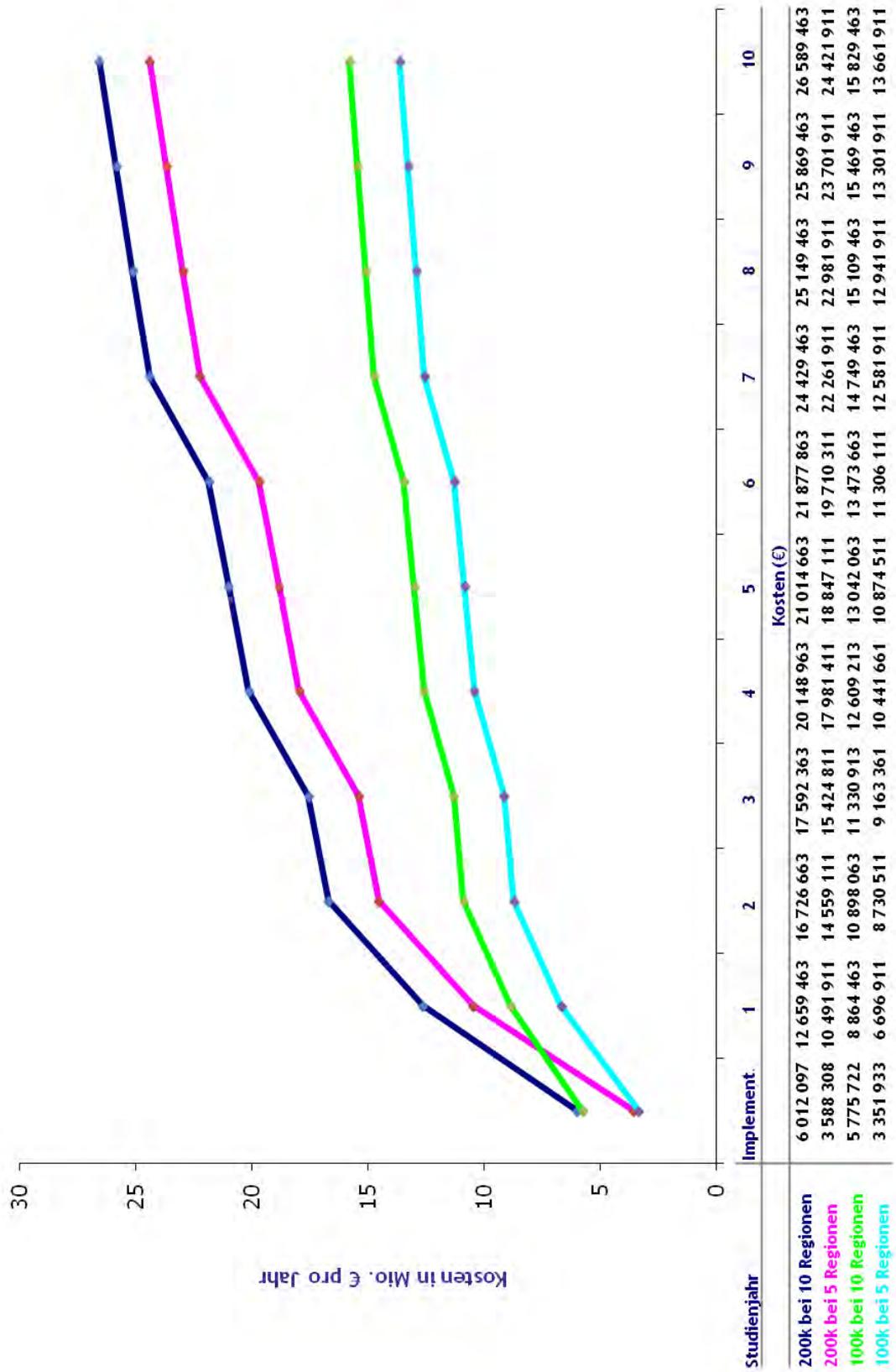
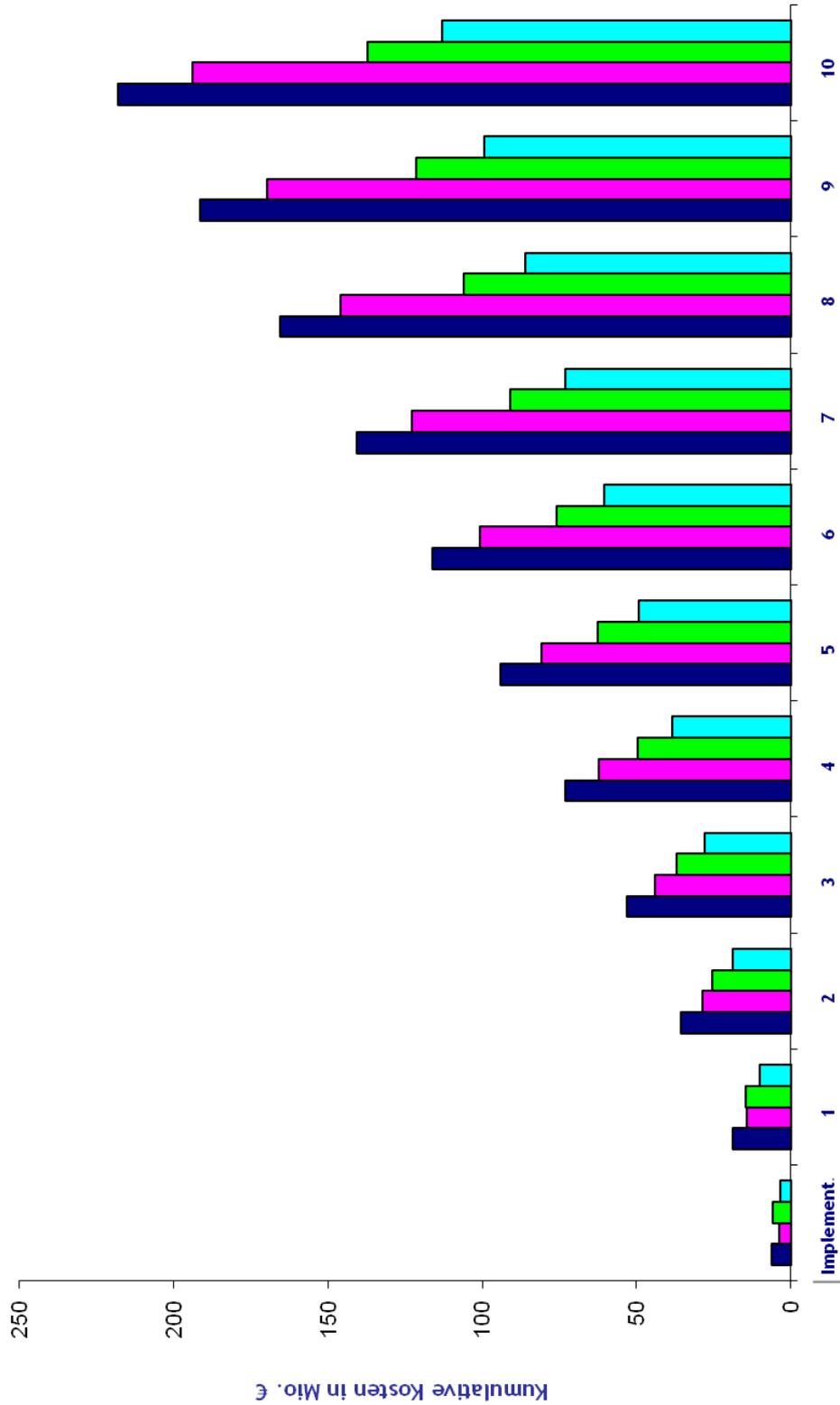


Abb. 8.2-1: Voraussichtliche Kostenverläufe der Geburtskohorte des Bundes für den Zeitraum einer Implementierungs- und einer 10-jährigen Rekrutierungsphase für Kohortengrößen von 200 000 (200k) und 100 000 (100k) Mutter-Kind-Paaren sowie Vätern bei einer Beteiligung von zehn bzw. fünf Studienregionen.



Studienjahr	kumulative Kosten (€)
200k bei 10 Regionen	6 012 097
100k bei 10 Regionen	3 588 308
100k bei 5 Regionen	5 775 722
100k	3 351 933

Abb. 8.2-2: Voraussichtliche kumulative Kostenverläufe der Geburtskohorte des Bundes für den Zeitraum einer Implementierungs- und einer 10-jährigen Rekrutierungsphase für Kohortengrößen von 200 000 (200k) und 100 000 (100k) Mutter-Kind-Paaren sowie Vätern bei einer Beteiligung von zehn bzw. fünf Studienregionen.

Kostenpunkte, die hierbei noch nicht mit einbezogen wurden, sind z.B. Beträge für sämtliche Analytik von diversen Umweltschadstoffen, die zumeist sehr aufwendig und teuer sind, aber derzeit nicht konkret festgelegt werden können. Auch wurden kostenintensive Untersuchungen, die nur für Teilstichproben und Validierungszwecke vorgesehen sind, nicht in der Kalkulation berücksichtigt, demnach auch nicht die Kosten für eine eigene Umweltprobenbank, sofern diese nicht im Zuge der empfohlenen Biobank errichtet werden kann. Weiterhin sind für bestimmte Regionen Verschiebungen in den Personal- und Investmentkosten zu erwarten, da Studienzentren, die z.B. Hausbesuche zwecks Umweltbeprobungen durchführen, phasenweise mit höherem Personaleinsatz sowie der Beschaffung zusätzlicher Geräte zu rechnen haben. Auch die Kosten, die durch die Datenauswertung und Publikation der Ergebnisse entstehen, wurden zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht berücksichtigt.

Zudem müssen Kosten für die Machbarkeitsstudien im Vorfeld der Studiendurchführung eingeplant werden. Die dort erzielten Erkenntnisse werden weitere potentielle Kosten identifizieren, wie z.B. die Teilnahmebereitschaft, die dadurch bedingte Länge und Aufwendigkeit der Rekrutierung, die einzusetzenden *Incentives* und die zusätzlichen Kosten für den Transport der Proben. Desweiteren wurden *loss to follow-up* und Inflationsrate für den dargestellten Zeitraum nicht berücksichtigt. Möglicherweise kommen darüber hinaus weitere Faktoren hinzu, die zum derzeitigen Stand der Planung noch nicht erkennbar sind.

Ausgehend von dieser Basiskalkulation können nun Kostenverläufe auch für modifizierte Szenarien z.B. über die Änderungen in der Anzahl der beteiligten Studienregionen bzw. Studienzentren sowie der Kohortengröße vorgenommen werden. Abbildung 8.2-1 zeigt den Kostenverlauf während der Implementierungs- und Rekrutierungsphase sowohl für das oben beschriebene Szenario (200 000 Eltern und ihre Kinder bei zehn Studienregionen), als auch für drei alternative Szenarien, die sich über die Halbierung der Studienregionen bzw. der Kohortengröße und den daraus möglichen Kombinationen ergeben. Hier wird ersichtlich, dass die Halbierung der Kohortengröße als Kostenfaktoren bedeutend stärker ins Gewicht fällt, als dies über die Reduzierung der Studienregionen der Fall ist.

Aus den Verläufen der kumulativen Kosten wird zudem deutlich (s. Abb. 8.2-2), dass die Differenzen in den Gesamtkosten erst im Verlauf der Rekrutierungsphase bedeutende Größen annehmen. Daraus ist abzuleiten, dass in der Implementierungsphase – wenn angezeigt – ein Szenarienwechsel stattfinden kann, ohne dass es zu übermäßigen Fehlausgaben kommt.

9 Zusammenfassung und Ausblick

Unter Beachtung der Generationen-, Geschlechter- und sozialen Gerechtigkeit sowie der Folgen von Migration wurde ein Konzept für eine umweltepidemiologische Geburtskohorte als Beitrag zur gesundheitsbezogenen Umweltbeobachtung des Bundes erstellt. Ausgehend von einer umfassenden Literaturrecherche und Bestandsaufnahme wurde das Studiendesign, die zu untersuchenden Gesundheitsthemen sowie das Vorgehen bei der Erfassung relevanter Einflussgrößen und gesundheitsbezogener Endpunkte entwickelt und in zwei Fachgesprächen mit nationalen und internationalen Expertinnen und Experten auf breiter wissenschaftlicher Basis erörtert.

Das vorliegende Konzept für die umweltepidemiologische Geburtskohorte des Bundes sieht eine multimodale Rekrutierung von Frauen möglichst zu Beginn der Schwangerschaft und ein *follow-up* des Kindes bis zum 18. Lebensjahr – ggf. darüber hinaus – vor. Die Stichprobengröße soll dabei im Bereich von 100.000 bis bestenfalls 200.000 teilnehmenden Kindern und ihren Eltern liegen, um auch moderate Umwelteffekte bei geringen Expositionsfrequenzen und Krankheitsprävalenzen sowie nach Möglichkeit Gen-Umwelt-Interaktionen detektieren zu können. Die geplante Rekrutierung bereits während der Schwangerschaft soll eine detaillierte Expositionserfassung der pränatalen und perinatalen Lebensphasen ermöglichen. Dabei sollen chemische, biologische und physikalische Faktoren einbezogen sowie psychosoziale Einflüsse und genetische Daten berücksichtigt werden. Neben medizinischen Untersuchungen und Befragungen sollen auch die Methoden des Human-Biomonitorings zum Einsatz kommen, um die korporale Belastung durch Umweltschadstoffe sowohl der Mutter, als auch des Kindes bestimmen zu können. Ebenso wird die Untersuchung der unmittelbaren Umwelt des Kindes, durch z.B. Belastungsmessungen von Innenraumluft und Trinkwasser ins Auge gefasst. Eine Asservierung insbesondere der biologischen Proben für spätere Analysen ist vorgesehen.

Fünf umweltbezogene Gesundheitsthemen wurden bei der Konzepterstellung beachtet: neurologische Entwicklung bzw. kognitive Fähigkeiten, reproduktive Entwicklung,

geburts- bzw. schwangerschaftsbezogene Endpunkte, Asthma, Allergien und Atemwegserkrankungen, Adipositas und Insulinresistenz bzw. Diabetes. Das Konzept ist offen für die Erfassung zusätzlicher gesundheitlicher Merkmale.

Die breit angelegte Geburtskohorte des Bundes soll dazu beitragen, Beziehungen zwischen Umwelteinflüssen und Gesundheitsproblemen im Lebensverlauf zu ermitteln, um evidenzbasierte umwelt- und gesundheitspolitische Strategien ableiten zu können. Zusätzlich eröffnet sich die Möglichkeit, Methodvalidierungen, Expositionsmodellierung, die Generierung von Referenzwerte, etc. in einer großen bevölkerungsbasierten Stichprobe vornehmen zu können.

Als Alleinstellungsmerkmale der Geburtskohorte des Bundes können benannt werden:

- Die Expositions- und Outcome-Erfassung sowie die biologische Probennahme bzw. die Sammlung von Umweltproben bereits während der Schwangerschaft,
- die zusätzliche Datenerfassung sowohl bei der Mutter als auch beim Vater,
- die Berücksichtigung mehrerer über das Bundesgebiet verteilter Regionen mit Bevölkerungsbezug,
- die Berücksichtigung der bundesweiten Diversität bzgl. verschiedener demographischer und umweltbezogener Faktoren,
- die Einlagerung biologischer und Umweltproben auch für spätere Analysen in einer Probenbank, um zügig auf aktuelle umweltpolitische Fragestellungen reagieren zu können,
- die Breite des Ansatzes und der Einbezug vieler interdependierender Faktoren, die eine Erforschung diverser umweltbezogener Fragestellungen ermöglichen,
- die Möglichkeit der Durchführung eines bevölkerungsbezogenen Querschnitts in der Geburtskohorte,
- die Möglichkeit der Detektion auch von geringen Effekten und die Erforschung von seltenen Krankheiten sowie Gen-Umwelt-Interaktionen bei entsprechender Kohortengröße.

Damit beschreibt das vorliegende Konzept eine einzigartige Möglichkeit, den Zusammenhang diverser Umwelteinflüsse und gesundheitsbezogener Indikatoren im

Bundesgebiet zu untersuchen, wie es in anderen Ländern, z.B. England, Dänemark, Norwegen und den USA, bereits etabliert ist.

Der vorliegende Abschlussbericht ist als ein Rahmenkonzept zu verstehen, das, begründet auf Erfahrungen, Literaturrecherchen und Fachgesprächen, eine sinnvolle Vorgehensweise zur Implementierung einer umweltepidemiologischen Geburtskohorte des Bundes und ihrer avisierten Ziele zeichnen soll. Da zu vielen Aspekten kaum Erfahrungen aus vergleichbaren Projekten vorliegen, müssen bis zur Vorlage praktikabler Arbeitsanweisungen (*standard operating procedures*, SOPs) noch notwendige Arbeitsschritte durchgeführt werden:

- Festlegung auf eine Organisationsstruktur, d.h. Bestimmung der beteiligten Institutionen (u.a. der Studienzentren, der Biobank bzw. Umweltprobenbank, eines wissenschaftlichen Beirates, der externen Qualitätssicherung und der Ethik-Expertenkommission),
- Planung und Durchführung von Machbarkeitsstudien und Fokusgruppenbefragungen
- Erstellung von genauen Erhebungsinstrumenten,
- Validierung der Instrumente und Erprobung des Konzeptes in einer Implementierungsphase,
- Anschließende Evaluation und Überarbeitung der SOPs.

Diese Vorarbeiten, die frühzeitige Einbeziehung der dazu erforderlichen universitären Institutionen und lokalen Kooperationspartner sind notwendig, um eine umweltepidemiologische Geburtskohorte des Bundes erfolgreich zu etablieren. Diese Geburtskohorte wird einen wesentlichen Beitrag leisten zur Erforschung der Entstehung umweltbedingter Krankheiten und zur Prävention sowie Verbesserung der Gesundheit der Menschen, die in Deutschland leben. Die Realisierung des Konzeptes kann langfristig zur Vermeidung von Krankheitskosten beitragen.

10 Literaturverzeichnis

- Abbott DH, Tarantal AF, Dumesic DA (2009) Fetal, Infant, Adolescent and Adult Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome in Prenatally Androgenized Female Rhesus Monkeys. *AM J PRIMATOL* 71: 776–784.
- Abdolmaleky HM, Smith CL, Zhou J, Thiagalingam S (2008) Epigenetic alterations of the dopaminergic system in major psychiatric disorders. *Methods Mol. Biol* 448: 187–212.
- Achenbach P, Bonifacio E, Koczwara Kea (2005) Natural history of type 1 diabetes. *Diabetes* 54: S25-31.
- Achenbach P, Lampasona V, Landherr Uea (2009) Autoantibodies to zinc transporter 8 and SLC30A8 genotype stratify type 1 diabetes risk. *Diabetologia* 52: 1881–1888.
- Adams J, Barone S, LaMantia Aea (2000) Workshop to Identify Critical Windows of Exposure for Children's Health: Neurobehavioral Work Group Summary. *Environmental health perspectives* 108: 535–544.
- Ahrens W, Bammann K, Siani Aea (2011) The IDEFICS cohort: design, characteristics and participation in the baseline survey. *INT J OBESITY* 35: S3-S15.
- Aitken R, Skakkebaek NE, Roman SD (2006) Male reproductive health and the environment. *Med. J. Aust.* 185: 414–415.
- Anderson CA, Zhu G, Falchi Mea (2008) A genome-wide linkage scan for age at menarche in three populations of European descent. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 93: 3965–3970.
- Anderson VA, Catroppa C, Haritou F, Morse S, Pentland L, Rosenfeld J, Stargatt R (2001) Predictors of acute child and family outcome following traumatic brain injury in children. *Pediatr Neurosurg* 34: 138–148.
- Andreasen CH, Andersen G (2009) Gene-environment interactions and obesity--further aspects of genomewide association studies. *Nutrition* 25: 998–1003.
- Angerer J, Ewers U, Wilhelm M (2007) Human biomonitoring: State of the art. *Int. J. Hyg. Environ.-Health* 210: 201–228.
- Anway MD, Cupp AS, Uzumcu Mea (2005) Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 308: 1466–1469.
- Araya R, Hu X, Heron Jea (2009) Effects of stressful life events, maternal depression and 5-HTTLPR genotype on emotional symptoms in pre-adolescent children. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet* 150B: 670–682.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2010) Hodenhochstand - Maleszensus testis" Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie (federführend) der Deutschen Gesellschaft für Urologie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin: AWMF-Leitlinien-Register.
- Arbuckle TE, Hauser R, Swan SHea (2008) Meeting report: measuring endocrine-sensitive endpoints within the first years of life. *Environ. Health Perspect.* 116: 948–951.
- Arenz S, Rückerl R, Koletzko Bea (2004) Breast-feeding and childhood obesity: a systematic review. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord* 28: 1247–1256.
- Aschim E. L., Nordenskjold A, Giwercman Aea (2004) Linkage between cryptorchidism, hypospadias, and GGN repeat length in the androgen receptor gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 89: 5105–5109.
- Asuncion M, Calvo RMSMJLea (2000) A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 85: 2434–2438.

- Atladóttir HO, Thorsen P, Østergaard Lea (2010) Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 40: 1423–1430.
- Auger J, Kunstmann JM, Czyglik Fea (1995) Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N. Engl. J. Med* 332: 281–285.
- Auman JT, Seidler FJ, Slotkin TA (2000) Neonatal chlorpyrifos exposure targets multiple proteins governing the hepatic adenylyl cyclase signaling cascade: Implications for neurotoxicity. *Developmental Brain Research* 121: 19–27.
- Aurang K, Drews M, Seifert B (1983) A passive sampler for the determination of the heavy metal burden of indoor environments. *Environmental Technology Letters* 4: 433–440.
- Autrup H, Daneshvar B, Dragsted LOea (1999) Biomarkers for exposure to ambient air pollution - comparison of carcinogen-DNA adduct levels with other exposure markers and markers for oxidative stress. *Environ Health Perspect.* 107: 233–238.
- Bäck O, Blomquist HKS, Hernell O, Stenberg B (2009) Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Derm. Venereol* 89: 28–32.
- Bäckhed F, Ding H, Wang Tea (2004) The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 101: 15718–15723.
- Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CFea (2007) Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 104: 979–984.
- Bale TL, Baram TZ, Brown ASea (2010) Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biol Psychiatry.* 68: 314–319.
- Barker DJ, Hales CN, Fall CHea (1993) Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 36: 62–67.
- Barker DJP (1998) *Mothers, babies and health in later life.* 2 Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Barnes J (1997) Methods of Measuring Community Characteristics. *Child Adolesc Ment Health* 2: 163–169.
- Barr DB, Barr JR, Driskell WJea (1999) Strategies for biological monitoring of exposure for contemporary-use pesticides. *Toxicol Ind Health* 15: 168–179.
- Barr DB, Olsson AO, Wong Lea (2010) Urinary concentrations of metabolites of pyrethroid insecticides in the general U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. *Environ. Health Perspect* 118: 742–748.
- Barr DB, Wang RY, Needham LL (2005) Biological monitoring of exposure to environmental chemicals throughout the life stages: requirements and issues for consideration for the National Children's Study. *Environ Health Perspect.* 113: 83–91.
- Barr RG, Rotman A, Yaremko Jea (1992) The crying of infants with colic: a controlled empirical description. *Pediatrics* 90: 14–21.
- Bashamboo A, Ferraz-de-Souza B, Lourenço D, Lin L, Sebire NJ, Montjean D, Bignon-Topalovic J, Mandelbaum J, Siffroi J, Christin-Maitre S, Radhakrishna U, Rouba H, Ravel C, Seeler J, Achermann JC, McElreavey K (2010) Human male infertility associated with mutations in NR5A1 encoding steroidogenic factor 1. *Am. J. Hum. Genet* 87: 505–512.
- Bayley N (2006) *Bayley Scales of Infant and Toddler Development.* 3, San Antonio.
- Beane J, Sebastiani P, Liu Gea (2007) Reversible and permanent effects of tobacco smoke exposure on airway epithelial gene expression. *Genome Biol* 8: R201.
- Bearer C (1995) How are children different from adults? *Environmental health perspectives:* 7–12.
- Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad Aea (2007) "Kinder-Umwelt-Survey 2003/06 -KUS- Human-Biomonitoring Stoffgehalte in Blut und Urin der Kinder in Deutschland". *WaBoLu-Heft.*

- Belanger HG, Curtiss G, Demery JAea (2005) Factors moderating neuropsychological outcomes following mild traumatic brain injury: a meta-analysis. *Journal of International Neuropsychological Society* 11: 215–227.
- Beleza-Meireles A, Kockum I, Lundberg Fea (2007) Risk factors for hypospadias in the estrogen receptor 2 gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 92: 3712–3718.
- Beleza-Meireles A, Omrani D, Kockum Iea (2006) Polymorphisms of estrogen receptor beta gene are associated with hypospadias. *J. Endocrinol. Invest* 29: 5–10.
- Belinsky SA, Palmisano WA, Gilliland FD, Crooks LA, Divine KK, Winters SA, Grimes MJ, Harms HJ, Tellez CS, Smith TM, Moots PP, Lechner JF, Stidley CA, Crowell RE (2002) Aberrant promoter methylation in bronchial epithelium and sputum from current and former smokers. *Cancer Res* 62: 2370–2377.
- Bell EM, Hertz-Picciotto I, Beaumont JJ (2001) Case-cohort analysis of agricultural pesticide applications near maternal residence and selected causes of fetal death. *Am. J. Epidemiol* 154: 702–710.
- Bergman RN, Kim SP, Catalano KJea (2006) Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 14: 16S–19S.
- Bergmann KE, Schlack R, von Dewitz Cea (2004) Ethische und rechtliche Aspekte der epidemiologischen Forschung mit Kindern und Jugendlichen in Deutschland am Beispiel des Kinder- und Jugendgesundheits surveys. *Ethik Med* 16: 22–36.
- Bernstein JH (1994) Assessment of developmental toxicity: neuropsychological batteries. *Environ Health Perspect* 102: 141–144.
- Bjørling-Poulsen M, Andersen HR, Grandjean P (2008) Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe. *Environ Health* 7: 50.
- Blackless M, Charuvastra A, Derryck Aea (2000) How sexually dimorphic are we? Review and synthesis. *Am. J. Hum. Biol* 12: 151–166.
- Blanck HM, Marcus M, Tolbert PEea (2000) Age at menarche and tanner stage in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyl. *Epidemiology* 11: 641–647.
- Bockelbrink A, Heinrich J, Schäfer I, Zutavern A, Borte M, Herbarth O, Schaaf B, Berg A von, Schäfer T (2006) Atopic eczema in children: another harmful sequel of divorce. *Allergy* 61: 1397–1402.
- Bockelbrink A, Willich SN, Dirzus I, Reich A, Lau S, Wahn U, Keil T (2008) Environmental noise and asthma in children: sex-specific differences. *J Asthma* 45: 770–773.
- Boerschmann H, Pflüger M, Henneberger Lea (2010) Prevalence and predictors of overweight and insulin resistance in offspring of mothers with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 33: 1845–1849.
- Boggess KA, Edelstein BL (2006) Oral health in women during preconception and pregnancy: implications for birth outcomes and infant oral health. *Matern Child Health J.*: 169–174.
- Boggess KA, Moss K, Madianos Pea (2005) Fetal immune response to oral pathogens and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 193: 1121–1126.
- Boisen KA, Chellakooty M, Schmidt IM (2005) Hypospadias in a cohort of 1072 Danish newborn boys: prevalence and relationship to placental weight, anthropometrical measurements at birth, and reproductive hormone levels at three months of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 90: 4041–4046.
- Bolanowski M, Nilsson BE (2001) Assessment of human body composition using dual-energy x-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis. *Med. Sci. Monit* 7: 1029–1033.
- Bolten MI, Wurmser H, Buske-Kirschbaum Aea (2011) Kortisol levels in pregnancy as a psychobiological predictor for birth weight. *Arch Womens Ment Health* 14: 33–41.
- Bonefeld-Jorgensen EC, Hjelmborg PS, Reinert TSea (2006) Xenoestrogenic activity in blood of European and Inuit populations. *Environ. Health Perspect* 5: 12.

- Bönsch D, Lenz B, Fiszer Rea (2006) Lowered DNA methyltransferase (DNMT-3b) mRNA expression is associated with genomic DNA hypermethylation in patients with chronic alcoholism. *J Neural Transm* 113: 1299–1304.
- Bornehag CG, Nanberg E (2010) Phthalate exposure and asthma in children. *Int. J. Androl* 33: 333–345.
- Boucher O, Muckle G, Bastien CH (2009) Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls: A Neuropsychologic Analysis. *Environmental health perspectives* 117: 7–16.
- Bouwstra H, Dijck-Brouwer DAJ, Wildeman JAL, Tjoonk HM, van der Heide JC, Boersma ER, Muskiet FAJ, Hadders-Algra M (2003) Long-chain polyunsaturated fatty acids have a positive effect on the quality of general movements of healthy term infants. *Am. J. Clin. Nutr* 78: 313–318.
- Bouwstra H, Dijk-Stigter GR, Grooten HMJ, Janssen-Plas FEM, Koopmans AJ, Mulder CD, van Belle A, Hadders-Algra M (2009) Prevalence of abnormal general movements in three-month-old infants. *Early Hum. Dev* 85: 399–403.
- Bowling A (2005) Just one question:.. if one question works, why ask several? *J Epidemiol Community Health* 59: 342–345.
- Boyle T, Landrigan J, Bulsara C, Fritschi L, Heyworth J (2011) Increasing Study Participation. *Epidemiology* 22: 279.
- Bradley R, Caldwell BM, Rock Lea (1989) Home environment and cognitive development in the first 3 years of life: A collaborative study involving six sites and three ethnic groups in North America. *Developmental Psychology* 25: 217–235.
- Bradley RH, Corwyn RF (2002) Socioeconomic status and child development. *Annu. Rev. Psychol.* 53: 371–399.
- Bradman A, Whyatt RM (2005) Characterizing Exposures to Nonpersistent Pesticides during Pregnancy and Early Childhood in the National Children’s Study:.. a Review of Monitoring and Measurement Methodologies. *Environmental health perspectives* 113: 1092–1099.
- Brand-Miller J, Marsh K (2008) The low glycemic index diet: new way of eating for all? *Pol. Arch. Med. Wewn* 118: 332–334.
- Brandt J, Gorp W (1999) American Academy of Clinical Neuropsychology policy on the use of doctoral level personnel in conducting clinical neuropsychological evaluations [Editorial]. *J Clin Exp Neuropsychol* 21: 1.
- Briggs-Gowan MJ, Carter AS, Irwin JR, Wachtel K, Cicchetti DV (2004) The Brief Infant-Toddler Social and Emotional Assessment: screening for social-emotional problems and delays in competence. *J Pediatr Psychol* 29: 143–155.
- British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2009) British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. Update June 2009.
- Brook RD, Rajagopalan S, Pope Cea (2010) Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 121: 2331–2378.
- Brooks-Gunn J, Warren MP, Rosso Jea (1987) Validity of self-report measures of girls' pubertal status. *Child Dev* 58: 829–841.
- Brophy VH, Jamps RL, Clendenning JBea (2001) Effects of 5' regulatory-region polymorphisms on paraoxonase-gene (PON1) expression. *Am. J. Hum. Genet* 68: 1428–1436.
- Brouwers MM, Besselink H, Bretveld RWa (2011) Estrogenic and androgenic activities in total plasma measured with reporter-gene bioassays: relevant exposure measures for endocrine disruptors in epidemiologic studies? *Environ Int* 37: 557–564.
- Brouwers MM, van Tongeren M, Hirst AAea (2009) Occupational exposure to potential endocrine disruptors: further development of a job exposure matrix. *Occup Environ Med* 66: 607–614.

- Brown AS, Bottiglieri T, Schaefer CAea (2007a) Elevated prenatal homocysteine levels as a risk factor for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 64: 31–39.
- Brown RC, Dwyer T, Kasten Cea (2007b) Cohort Profile - The International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C). *Int J Epidemiol* 36: 724–730.
- Brunner M, Pfeiffer B, Zur Schlüter Kea (2001) Heidelberger Vorschulscreening auditiv-kinästhetischen Wahrnehmung und Sprachverarbeitung (HVS) CD-Rom und Testhandbuch Testanweisung und Auswertung. Westra, Wertingen.
- Brunner M, Schöler H (2002) HASE - Heidelberger Auditives Screening in der Einschulungsuntersuchung. Westra, Wertingen.
- Bugental DB, Goodnow JG (1998) Socialization processes. In: *Handbook of child psychology: Vol. 3. Social, emotional, and personality*.
- Burdette HL, Whitaker RC, Hall WCea (2006) Breastfeeding, introduction of complementary foods, and adiposity at 5 y of age. *Am. J. Clin. Nutr* 83: 550–558.
- Buyken AE, Cheng G, Günther ALea (2008) Relation of dietary glycemic index, glycemic load, added sugar intake, or fiber intake to the development of body composition between ages 2 and 7 y. *Am. J. Clin. Nutr* 88: 755–762.
- Cabaton NJ, Wadia PR, Rubin BSea (2011) Perinatal Exposure to Environmentally Relevant Levels of Bisphenol A Decreases Fertility and Fecundity in CD-1 Mice. *Environ. Health Perspect* 119: 547–552.
- Calafat AM, Kuklennyk Z, Reidy JAea (2005) Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population. *Environ. Health Perspect*. 113: 391–395.
- Calafat AM, Needham LL (2008) Factors affecting the evaluation of biomonitoring data for human exposure assessment. *Int. J. Androl* 31: 139–143.
- Calafat AM, Ye X, Wong LYea (2008) Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ. Health Perspect*. 116: 39–44.
- Calderón-Garcidueñas L, Mora-Tiscareño A, Ontiveros Eea (2008) Air pollution, cognitive deficits and brain abnormalities: a pilot study with children and dogs. *Brain Cogn* 68: 117–127.
- Callegari C, Everett S, Ross Mea (1987) Anogenital ratio: measure of fetal virilization in premature and full-term newborn infants. *J Pediatr*. 111: 240–243.
- Camargo CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, Kleinman K, Gillman MW (2007) Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am. J. Clin. Nutr* 85: 788–795.
- Cao M, Guilleminault C (2008) Sleep difficulties and behavioral outcomes in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 162: 385–389.
- Capute AJ, Accardo PJ (2007) Capute and Accardo's neurodevelopmental disabilities in infancy and childhood. 3 Paul H. Brookes; Eurospan [distributor], Baltimore, Md, London.
- Chameides WL (2010) Environmental factors in cancer: focus on air pollution. *Rev Environ Health* 25: 17–22.
- Champagne FA (2010) Epigenetic influence of social experiences across the lifespan. *DEV PSYCHOBIO* 52: 299–311.
- Chandlee J, Heathfield LT, Salganik Mea (2002) Are we consistent in administering and scoring the Bayley Scales of Infant Development-II? *J Psychoeduc Assess* 20: 183–200.
- Chan-Yeung M (2000) Spirometry and tests of bronchial hyperresponsiveness in population studies. *Int J Tuberc Lung Dis* 4: 633–638.

- Charil A, Laplante DP, Vaillancourt Cea (2010) Prenatal stress and brain development. *Brain Res Rev* 65: 56–79.
- Chatzi L, Torrent M, Romieu I, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Vioque J, Kogevinas M, Sunyer J (2008) Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood. *Thorax* 63: 507–513.
- Chicos (2011) Newsletter February 2011 - Issue 1.
- Chida Y, Hamer M, Steptoe A (2008) A bidirectional relationship between psychosocial factors and atopic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med.* 70: 102–116.
- Choi H, Jedrychowski W, Spengler Jea (2006) International studies of prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and fetal growth. *Environ. Health Perspect* 114: 1744–1750.
- Clark C, Martin R, van Kempen Eea (2006) Exposure-Effect Relations between Aircraft and Road Traffic Noise Exposure at School and Reading Comprehension: The RANCH Project. *Am J Epidemiol* 163: 27–37.
- Clarke-Stewart A, Miner JL (Hrsg. 2008) Effects of. *Encyclopedia of Infant and Early Childhood Development*: Child and Day Care. Academic Press.
- Clayton AC, Pellizzari ED, Whitmore RWea (2003) Distributions, associations, and partial aggregate exposure of pesticides and polynuclear aromatic hydrocarbons in the Minnesota Children's Pesticide Exposure Study (MNCPEs). *J Expo Anal Environ Epidemiol* 13: 100–111.
- Cole TB, Jampsa RL, Walter BJea (2003) Expression of human paraoxonase (PON1) during development. *Pharmacogenetics* 13: 357–364.
- Collado MC, Isolauri E, Laitinen Kea (2008) Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am. J. Clin. Nutr* 88: 894–899.
- Collado MC, Isolauri E, Laitinen Kea (2010) Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr* 92: 1023–1030.
- Colon I, Caro D, Bourdony CJea (2000) Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ. Health Perspect.* 108: 895–900.
- Commission of the European Communities (2004) The European Environment & Health Action Plan 2004-2010.
- Conners CK (1990) Conner's Rating Scales Manual, Conner's Teacher Rating Scale, Conner's Parent Rating Scales, Instruments for use with Children and Adolescents. MHS, New York.
- Conners CK (1995) Conners' Continuous Performance Test User's Manual. Multi-Health Systems, Toronto.
- Connor KM, Vaishnavi S, Davidson JR Tea (2007) Perceived stress in anxiety disorders and the general population: a study of the Sheehan stress vulnerability scale. *Psychiatr Res.* 151: 249–254.
- Conrad ML, Ferstl R, Teich R, Brand S, Blümer N, Yildirim AO, Patrascan CC, Hanuszkiewicz A, Akira S, Wagner H, Holst O, Mutius E von, Pfefflerle PI, Kirschning CJ, Garn H, Renz H (2009) Maternal TLR signaling is required for prenatal asthma protection by the nonpathogenic microbe *Acinetobacter lwoffii* F78. *J. Exp. Med* 206: 2869–2877.
- Cookson H, Granell R, Joinson C, Ben-Shlomo Y, Henderson AJ (2009) Mothers' anxiety during pregnancy is associated with asthma in their children. *J. Allergy Clin. Immunol* 123: 847-53.e11.
- Costa LG (Hrsg. 2002) Paraoxonase (PON1) in Health and Disease: Basic and Clinical Aspects. Kluwer, Boston.
- Costa LG, Cole TB, Vitalone Aea (2005) Measurement of paraoxonase (PON1) status as a potential biomarker of susceptibility to organophosphate toxicity. *Clin. Chim. Acta* 352: 37–47.

- Cottrell BH (2003) Vaginal douching. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 32: 12–28.
- Council for International Organizations of Medical Sciences (1991) International guidelines for ethical review of epidemiological studies. http://www.cioms.ch/publications/guidelines/1991_texts_of_guidelines.htm (01.12.2011).
- Dabelea D (2007) The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 30: 169–174.
- Dahlquist GG, Blom LG, Persson LA, Sandström AI, Wall SG (1990) Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. *BMJ* 300: 1302–1306.
- Dam K, Garcia SJ, Seidler FJ (1999) Neonatal chlorpyrifos exposure alters synaptic development and neuronal activity in cholinergic and catecholaminergic pathways. *Brain Res. Dev. Brain Res* 116: 9–20.
- Dam K, Seidler FJ, Slotkin TA (2000) Chlorpyrifos exposure during a critical neonatal period elicits gender-selective deficits in the development of coordination skills and locomotor activity. *Brain Res. Dev. Brain Res* 121: 179–187.
- Damgaard IN, Jensen TK, Petersen JHea (2007) Cryptorchidism and maternal alcohol consumption during pregnancy. *Environ. Health Perspect.* 115: 272–277.
- Damgaard IN, Jensen TK, Petersen JHea (2008) Risk factors for congenital cryptorchidism in a prospective birth cohort study. *PLoS ONE* 3: e3051.
- Dammann O, Leviton A (2004) Inflammatory brain damage in preterm newborns--dry numbers, wet lab, and causal inferences. *Early Hum. Dev* 79: 1–15.
- Dammann O, O'Shea TM (2008) Cytokines and perinatal brain damage. *Clin Perinatol* 35: 643–63, v.
- Daniels JL, Rowland AS, Longnecker MPea (2007) Maternal dental history, child's birth outcome and early cognitive development. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 21: 448–457.
- Danielzik S, Langnäse K, Mast Mea (2002) Impact of parental BMI on the manifestation of overweight 5-7 year old children. *Eur J Nutr* 41: 132–138.
- Davis C. D., Uthus E. O. (2004) DNA methylation cancer susceptibility and nutrient interactions. *Exp Biol Med (Maywood)* 229: 988–995.
- Davis KF, Parker KP, Montgomery GL (2004) Sleep in infants and young children: part two: common sleep problems. *J Pediatr Health Care* 18: 130–137.
- Deakin S, Leviev I, Nicaud Vea (2002) Paraoxonase-1 L55M polymorphism is associated with an abnormal oral glucose tolerance test and differentiates high risk coronary disease families. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 87: 1268–1273.
- Debey S, Schoenbeck U (2004) Comparison of different isolation techniques prior gene expression profiling of blood derived cells: impact on physiological responses, on overall expression and the role of different cell types. *Pharmacogenomics Journal.* 4: 193–207.
- Decsi T (2009) Effects of supplementing LCPUFA to the diet of pregnant women: data from RCT. *Adv. Exp. Med. Biol* 646: 65–69.
- Delnevo CD, Abatemarco DJ, Steinberg MB (2004) Physician response rates to a mail survey by specialty and timing of incentive. *Am J Prev Med* 26: 234–236.
- Demo D, Cox M (2000) Families with young children: a Review of the research in the 1990s. *Journal of Marriage and the Family* 62: 876–895.
- Den Hond E, Roels HA, Hoppenbrouwers Kea (2002) Sexual maturation in relation to polychlorinated aromatic hydrocarbons: Sharpe and Skakkebaek's hypothesis revisited. *Environ. Health Perspect* 110: 771–776.

- Denham M, Schell LM, Deane Gea (2005) Relationship of lead, mercury, mirex, dichlorodiphenyldichloroethylene, hexachlorobenzene, and polychlorinated biphenyls to timing of menarche among Akwesasne Mohawk girls. *Pediatrics* 115: e127-34.
- Denham SA, Wyatt TM, Bassett HHea (2009) Assessing social-emotional development in children from a longitudinal perspective. *J Epidemiol Community Health* 63: i37-i52.
- Deutsche Diabetes Gesellschaft (2010) Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft, diabetesDE und des Kompetenznetzes Diabetes mellitus zur Verwendung des HbA1c-Wertes als Biomarker zur Diabetesdiagnose.
- Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) (2004) Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP). In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS), Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP), Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (DR-IBS). http://dgepi.visart.de/fileadmin/pdf/leitlinien/GEP_mit_Ergaenzung_GPS_Stand_24.02.2009.pdf (05.12.2011).
- Deutscher Ethikrat (2010) Humanbiobanken für die Forschung. Stellungnahme. <http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/stellungnahme-humanbiobanken-fuer-die-forschung.pdf> (01.12.2011).
- Deutsches Krebsforschungszentrum (2004) Rauchen und soziale Ungleichheit – Konsequenzen für die Tabakkontrollpolitik., Heidelberg.
- Deverman BE, Patterson PH (2010) Cytokines and CNS Development. *Neuron* 64: 6178.
- Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele ATea (1999) A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 84: 4006–4011.
- Diamanti-Kandarakis E, Livadas S, Katsikis Iea (2011) Serum concentrations of carboxylated osteocalcin are increased and associated with several components of the polycystic ovarian syndrome. *J. Bone Miner. Metab* 29: 201–206.
- DiBaise JK, Zhang H, Crowell MDea (2008) Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin. Proc* 83: 460–469.
- Diekema DS (2003) Taking children seriously: what's so important about assent? *Am J Bioeth* 3: 25–26.
- Dietrich KM, Eskenazi B, Schantz Sea (2005) Principles and Practices of Neurodevelopmental Assessment in Children: Lessons Learned from the Centers for Children's Environmental Health and Disease Prevention Research. *Environ Health Perspect.* 113: 1437–1446.
- Dietrich KN, Ware JH, Salganik M, Radcliffe J, Rogan WJ, Rhoads GG, Fay ME, Davoli CT, Denckla MB, Bornschein RL, Schwarz D, Dockery DW, Aduato S, Jones RL (2004) Effect of chelation therapy on the neuropsychological and behavioral development of lead-exposed children after school entry. *Pediatrics* 114: 19–26.
- Dimitropoulos L RJLD (2003) Final Report - National Children's Study Focus Groups.
- Dimitropoulos L, Prindle C, Lobdell D (2004) Final Report - National Children's Study Focus Groups-Follow-Up.
- Dirinck E, Jorens PG, Covaci Aea (2011) Obesity and persistent organic pollutants: possible obesogenic effect of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. *Obesity (Silver Spring)* 19: 709–714.
- Dolk H, Vrijheid M, Scott JEea (2004) Toward the effective surveillance of hypospadias. *Environ. Health Perspect.* 112: 398–402.
- Dubois L, Girard M (2006) Early determinants of overweight at 4.5 years in a population-based longitudinal study. *Int J Obes (Lond)* 30: 610–617.

- Duckett J (2007) Hypospadias. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan Dea (Hrsg.) *Campbell's Urology* 2039–2119. Saunders.
- Dufault R, Schnoll R, Lukiw WJea (2009) Mercury exposure, nutritional deficiencies and metabolic disruptions may affect learning in children. *Behavioral and Brain Functions* 5: 44.
- Duke PM, Litt IF, Gross RT (1980) Adolescents' self-assessment of sexual maturation. *Pediatrics* 66: 918–920.
- Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS (2002) Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet* 360: 473–482.
- Ehninger D, Li W, Fox Kea (2008) Reversing neurodevelopmental disorders in adults. *Neuron* 60: 950–960.
- Ekelund U, Ong KK, Linné Yea (2007) Association of weight gain in infancy and early childhood with metabolic risk in young adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 92: 98–103.
- Ellsaser G, Berfenstam R (2000) International comparisons of child injuries and prevention programs. Recommendations for an improved prevention program in Germany. *Inj Prev* 6: 41–45.
- Elmlinger MW, Kühnel W, Ranke MB (2002) Reference ranges for serum concentrations of lutropin (LH), follitropin (FSH), estradiol (E2), prolactin, progesterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), Kortisol and ferritin in neonates, children and young adults. *Clin. Chem. Lab. Med* 40: 1151–1160.
- Engel SM, Berkowitz GS, Barr DBea (2007) Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort. *Am. J. Epidemiol* 165: 1397–1404.
- Erkkola M, Nwaru BI, Viljakainen HT (2011) Maternal vitamin D during pregnancy and its relation to immune-mediated diseases in the offspring. *Vitam. Horm* 86: 239–260.
- Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Varez-Blasco Fea (2005) The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 90: 6364–6369.
- Eskenazi B, Rosas LG, Marks AR, Bradman A, Harley K, Holland N, Johnson C, Fenster L, Barr DB (2008) Pesticide toxicity and the developing brain. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol* 102: 228–236.
- Esser G (1989) *Mannheimer Elterninterview. MEI ; strukturiertes Interview zur Erfassung von kinderpsychiatrischen Auffälligkeiten ; Manual.* Beltz-Test-GmbH, Weinheim.
- Esteller M (2008) Epigenetics in cancer. *N Engl J Med.* 358: 1148–1159.
- EUROCAT (2005) *EUROCAT Guide 1.3 and reference documents Instructions for the Registration.*
- EURODIAB (1999) Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 42: 51–54.
- European Commission (2002) Directive 2002/49/EC of the European Parliament and of the Council. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:189:0012:0025:EN:PDF> (05.12.2011).
- European Environment Agency, World Health Organisation (2002) *Children's Health and Environment: A Review of Evidence, Environmental, Issue Report No. 29, Luxembourg.*
- Evans G, Bullinger M, Hygge S (1998) Chronic noise exposure and physiological response: A prospective study of children living under environmental stress. *Psychol. Sci.* 9: 75–77.
- Evans J, Xu K, Heron Jea (2009) Emotional Symptoms in Children: The Effect of Maternal Depression, Life Events, and COMT Genotype. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 150B: 209–218.
- Evensen KAI, Skranes J, Brubakk Aea (2009) Predictive value of early motor evaluation in preterm very low birth weight and term small for gestational age children. *Early Hum. Dev* 85: 511–518.

- Facco FL, Kramer J, Ho KHea (2010) Sleep disturbances in pregnancy. *Obstet Gynecol* 115: 77–83.
- Fausto-Sterling A (2000) The five sexes, revisited. *Sciences* 40: 18–23.
- Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE (2007) Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ. Health Perspect* 115: 1677–1682.
- Feldman R, Eidelman AI (2009) Biological and environmental initial conditions shape the trajectories of cognitive and social-emotional development across the first years of life. *Dev Sci* 12: 194–200.
- Fenske RA, Kedan G, Lu Cea (2002) Assessment of organophosphorous pesticide exposures in the diets of preschool children in Washington State. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 12: 21–28.
- Fields JM, Jong RG de, Gjestland Tea (2001) Standardized general-purpose noise reaction questions for community noise surveys: Research and a recommendation. *J SOUND VIB* 242: 641–679.
- Fisch H, Hyun G, Hensle TW (2010) Rising hypospadias rates: disproving a myth. *J. Pediatr. Urol.* 6: 37–39.
- Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn Cea (2010) Bisphenol A and related compounds in dental materials. *Pediatrics* 126: 760–768.
- Foley DL, Craig JM, Morley R (2009) Prospects for Epigenetic Epidemiology. *Am J Epidemiol* 169: 389–400.
- Forsyth BW, Canny PF (1991) Perceptions of vulnerability 3 1/2 years after problems of feeding and crying behavior in early infancy. *Pediatrics* 88: 757–763.
- Fortnum HM, Summerfield AQ, Marshall DHea (2001) Prevalence of permanent childhood hearing impairment in the United Kingdom and implications for universal neonatal hearing screening: questionnaire based ascertainment study. *BMJ* 323: 536–540.
- Franchini M, Mannucci PM (2009) Particulate air pollution and cardiovascular risk: short-term and long-term effects. *Semin. Thromb. Hemost* 35: 665–670.
- Frank L (2003) The Epidemiologist's Dream. *Science* 301: 163.
- Fredell L, Iselius L, Collins Aea (2002) Complex segregation analysis of hypospadias. *Hum. Genet* 111: 231–234.
- Freire C, Ramos R, Puertas Rea (2009) Association of traffic-related air pollution with cognitive development in children. *J Epidemiol Community Health* 64: 223–228.
- Frisén L, Söderhäll C, Tapper-Persson M, Luthman H, Kockum I, Nordenskjöld A (2004) Genome-wide linkage analysis for hypospadias susceptibility genes. *J. Urol* 172: 1460–1463.
- Froehlich TE, Lanphear BP, Auinger Pea (2009) Association of tobacco and lead exposures with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 124: e1054–63.
- Fromme H, Tittlemier SA, Völkel W, Wilhelm M, Twardella D (2009) Perfluorinated compounds--exposure assessment for the general population in Western countries. *Int J Hyg Environ Health* 212: 239–270.
- Furlong CE, Cole TB, Jarvik GPea (2005) Role of paraoxonase (PON1) status in pesticide sensitivity: genetic and temporal determinants. *Neurotoxicology* 26: 651–659.
- Gaffin JM, Phipatanakul W (2009) The role of indoor Allergens in the development of Asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 9: 128–135.
- Gajraj AM, Faria A. J., DICKINSON JR (1990) A comparison of the effect of promised and provided lotteries, monetary and gift incentives on mail survey response rate, speed and cost. *Journal of the Market Research Society* 32: 141–162.
- Garin MC, James RW, Dussoix P, Blanché H, Passa P, Froguel P, Ruiz J (1997) Paraoxonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme. *A*

- possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovascular disease in diabetes. *J. Clin. Invest* 99: 62–66.
- Gatti R, Antonelli G, Prearo Mea (2009) Kortisol assays and diagnostic laboratory procedures in human biological fluids. *Clin. Biochem* 42: 1205–1217.
- Gauderman WJ, Morrison J. M. (2006) QUANTO 1.1. A computer program for power and sample size calculations for genetic-epidemiology studies.
- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(GEKID) (2010) Altersspezifische Raten zur Inzidenz von Krebserkrankungen.
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2009) Altersstandardisierte Inzidenz von Krebserkrankungen je 100.000 Kinder unter 15 Jahren (10-Jahres-Mittelwert).
- Gibson CS, MacLennan AH, Goldwater PN, Haan EA, Priest K, Dekker GA (2006) The association between inherited cytokine polymorphisms and cerebral palsy. *Am. J. Obstet. Gynecol* 194: 674.e1–11.
- Ginsberg G, Smolenski S, Neafsey Pea (2009) The influence of genetic polymorphisms on population variability in six xenobiotic-metabolizing enzymes. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 12: 307–333.
- Gitterman BA, Bearer CF (2001) A developmental approach to pediatric environmental health. *Pediatr Clin N Am* 48: 1071–1084.
- Gladen BC, Ragan NB, Rogan WJ (2000) Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene. *J. Pediatr* 136: 490–496.
- Glaeske G, Jahnsen K (Hrsg. 2006) GEK-Arzneimittel-Report 2006. Auswertungsergebnisse der GEK-Arzneimitteldaten aus den Jahren 2004-2005. GEK Edition.
- Glen G, Shadwick D (1998) Final Technical Report on the Analysis of Carbon Monoxide Exposures for Fourteen Cities Using HAPEMMS3, Research Triangle Park, NC, USA.
- Godfrey KM, Barker DJ (2000) Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr.* 71: 1344S-1352S.
- Godschalk RWL, van Schooten F, Bartsch H (2003) A critical evaluation of DNA adducts as biological markers for human exposure to polycyclic aromatic compounds. *J. Biochem. Mol. Biol* 36: 1–11.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R (2008) Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371: 75–84.
- Golding J (2009a) Measuring Outcomes in a longitudinal birth cohort. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 23: 185–200.
- Golding J (2009b) Preparation, piloting and validation for a longitudinal birth cohort study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 23: 201–212.
- Golding J (2009c) The overall placing and management structure of a longitudinal birth cohort. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 23: 23–30.
- Golding J (2009d) Who should be studied and when in a longitudinal birth cohort? *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 23: 15–22.
- Golding J, Birmingham K (2009) Enrolment and response rates in a longitudinal birth cohort. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 23: 73–85.
- Golding J, Jones R (2009) Sources of data for a longitudinal birth cohort. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 23: 51–62.
- Golding J, Steer C (2009) How many subjects are needed in a longitudinal birth cohort study? *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 23: 31–38.

- Goodman R (1997) The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 38: 581–586.
- Goodman R, Ford T, Richards Hea (2000) The Development and Well-Being Assessment: description and initial validation of an integrated assessment of child and adolescent psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 41: 645–655.
- Goran MI, Driscoll P, Johnson R, Nagy TR, Hunter G (1996) Cross-calibration of body-composition techniques against dual-energy X-ray absorptiometry in young children. *Am. J. Clin. Nutr* 63: 299–305.
- Gore AC Neuroendocrine targets of endocrine disruptors. *Hormones (Athens)* 9: 16–27.
- Graham SE, McCurdy T (2004) Developing meaningful cohorts for human exposure models. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 14: 23–43.
- Grandjean P, Landrigan PJ (2006) Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* 368: 2167–2178.
- Grandone A, Santoro N, Coppola Fea (2010) Thyroid function derangement and childhood obesity: an Italian experience. *BMC Endocr Disord* 10: 8.
- Grant SFA, Li M, Bradfield JPea (2008) Association analysis of the FTO gene with obesity in children of Caucasian and African ancestry reveals a common tagging SNP. *PLoS ONE* 3: e1746.
- Graves PM, Norris JM, Pallansch MA, Gerling IC, Rewers M (1997) The role of enteroviral infections in the development of IDDM: limitations of current approaches. *Diabetes* 46: 161–168.
- Gray LE, Ostby J, Furr Jea (2001) Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals. *Hum. Reprod. Update* 7: 248–264.
- Gray R, Mukherjee RAS, Rutter M (2009) Alcohol consumption during pregnancy and its effects on neurodevelopment: what is known and what remains uncertain. *Addiction* 104: 1270–1273.
- Gregory R, Lehman R, Mohan P (1976) Intelligence test results for children with and without undue lead absorption. In: Wegner G (Hrsg.) *Shoshone Lead Health Project* 120–149.
- Grigg J (2009) Particulate matter exposure in children: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 6: 564–569.
- Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, Moro G, Chirico G, Braegger CP, Riedler J, Boehm G, Wahn U (2010) Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J. Allergy Clin. Immunol* 126: 791–797.
- Grün F, Blumberg B (2009) Endocrine disruptors as obesogens. *Mol. Cell Endocrinol.* 304: 19–29.
- Gunderson EL (1995) FDA Total Diet Study, July 1986–April 1991, dietary intakes of pesticides, selected elements, and other chemicals. *J AOAC Int* 78: 1353–1363.
- Gunderson EP (2008) Breast-feeding and diabetes: long-term impact on mothers and their infants. *Curr. Diab. Rep* 8: 279–286.
- Gunier RB, Harnly ME, Reynolds P, Hertz A, Behren J von (2001) Agricultural pesticide use in California: pesticide prioritization, use densities, and population distributions for a childhood cancer study. *Environ. Health Perspect* 109: 1071–1078.
- Gunnell D, Miller LL, Rogers Iea (2005) Association of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor-binding protein-3 with intelligence quotient among 8- to 9-year-old children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Pediatrics* 116: e681–6.
- Guo G, Adkins DE (2008) How Is a Statistical Link Established Between a Human Outcome and a Genetic Variant? *Sociological Methods & Research* 37: 201–226.
- Gyorffy E, Anna L, Kovács Kea (2008) Correlation between biomarkers of human exposure to genotoxins with focus on carcinogen-DNA adducts. *Mutagenesis* 23: 1–18.

- Ha M, Kwon H, Lim Mea (2009) Low blood levels of lead and mercury and symptoms of attention deficit hyperactivity in children: a report of the children's health and environment research (CHEER). *Neurotoxicology* 30: 31–36.
- Hackman DA, Farah MJ (2009) Socioeconomic status and the developing brain. *Trends Cogn Sci.* 13: 65–73.
- Haczku A, Panettieri RA (2010) Social stress and asthma: the role of corticosteroid insensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 125: 550–558.
- Hadders-Algra M (2004) General movements: A window for early identification of children at high risk for developmental disorders. *J. Pediatr* 145: S12-8.
- Haglund B, Ryckenberg K, Selinus Oea (1996) Evidence of a relationship between childhood-onset type I diabetes and low groundwater concentration of zinc. *Diabetes Care* 19: 873–875.
- Hanifin JM, Rajka G (1980) Diagnostic features of atopic eczema. *Acta Dermatovener* 9: 44–47.
- Harder T, Bergmann R, Kallischnigg Gea (2005) Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 162: 397–403.
- Harder T, Rodekamp E, Schellong Kea (2007) Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 165: 849–857.
- Harris-Solomon A (2001) Identifying social-emotional problems in young children: perspectives of a program coordinator. *EARLY CHILD RES Q* 16: 427–429.
- Hatchwell E, Grealley JM (2007) The potential role of epigenomic dysregulation in complex human disease. *Trends Genet.* 23: 588–595.
- Hathout EH, Beeson WL, Ischander Mea (2006) Air pollution and type 1 diabetes in children. *Pediatr Diabetes* 7: 81–87.
- Hathout EH, Beeson WL, Nahab F, Rabadi A, Thomas W, Mace JW (2002) Role of exposure to air pollutants in the development of type 1 diabetes before and after 5 yr of age. *Pediatr Diabetes* 3: 184–188.
- Hattersley AT, Tooke JE (1999) The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 353: 1789–1792.
- Hauser R (2006) The environment and male fertility: recent research on emerging chemicals and semen quality. *Semin. Reprod. Med.* 24: 156–167.
- Henderson J, Kesmodel U, Gray R (2007) Systematic review of the fetal effects of prenatal binge-drinking. *J Epidemiol Community Health.* 61: 1069–1073.
- Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJa (2010) Maternal Thyroid Function during Early Pregnancy and Cognitive Functioning in Early Childhood: the Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 95: 4227.
- Henzen C (2003) Hyperthyroidism: differential diagnosis and differential therapy. *Schweiz Rundsch Med Prax* 92: 18–24.
- Herceg Z (2007) Epigenetics and cancer: towards an evaluation of the impact of environmental and dietary factors. *Mutagenesis* 22: 91–103.
- Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J (2007) Phthalates: toxicology and exposure. *Int J Hyg Environ Health* 210: 623–634.
- Hills AP, Okely AD, Baur LA (2010) Addressing childhood obesity through increased physical activity. *Nat Rev Endocrinol* 6: 543–549.
- Hines RN, Koukouritaki SB, Poch MTea (2008) Regulatory polymorphisms and their contribution to interindividual differences in the expression of enzymes influencing drug and toxicant disposition. *Drug Metab. Rev* 40: 263–301.

- Hippler HJ (1988) Methodische Aspekte schriftlicher Befragungen. Probleme und Forschungsperspektiven. *Planung & Analyse* 6: 245.
- Hoepner-Stamos F Prävalenz und Atiologie chronischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter 49–67.
- Hoffman RP, Vicini P, Sivitz W (2000) Pubertal adolescent male-female differences in insulin sensitivity and glucose effectiveness determined by the one compartment minimal model. *Pediatr. Res* 48: 384–388.
- Holder I (2004) Injury surveillance guidelines. World Health Organization, Atlanta, Ga.
- Hölling H, Kamtsiuris P, Lange Mea (2007) Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS): Studienmanagement und Durchführung der Feldarbeit. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 50: 557–566.
- Holmberg H, Wahlberg J, Vaarala O (2007) Short duration of breast-feeding as a risk-factor for beta-cell autoantibodies in 5-year-old children from the general population. *Br. J. Nutr* 97: 111–116.
- Honeyman M (2005) How robust is the evidence for viruses on the induction of type 1 diabetes? *Current Opinion in Immunology*. 17: 616–623.
- Hornig CJ, Tsai JL, Lin SR (1999) Determination of urinary arsenic, mercury, and selenium in steel production workers. *Biol Trace Elem Res* 70: 29–40.
- Hoth S (2009) Das universelle Hörscreening von Neugeborenen: ein Problem mit vielen Dimensionen. *HNO* 57: 5–8.
- Hubal EAC, Sheldon LS, Burke J (2000) Children's exposure assessment: a review of factors influencing children's exposure, and the data available to characterize and assess that exposure. *Environmental health perspectives* 108: 475–486.
- Hui LL, Nelson EAS (2006) Meal glycaemic load of normal-weight and overweight Hong Kong children. *Eur J Clin Nutr* 60: 220–227.
- Huizink AC, Robles Medina PG, Mulder E (2003) Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy. *J Child Psychol Psychiatry* 44: 810–818.
- Hultman CM, Sparén P, Cnattingius S (2002) Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology* 13: 417–423.
- Hummel M, Bonifacio E, Schmid S (2004) Brief communication: early appearance of islet autoantibodies predicts childhood type 1 diabetes in offspring of diabetic parents. *Ann. Intern. Med* 140: 882–886.
- Hummel M, Marienfeld S, Huppmann M (2007) Fetal growth is increased by maternal type 1 diabetes and HLA DR4-related gene interactions. *Diabetologia* 50: 850–858.
- Humpel N, Owen A, Leslie E (2002) Environmental factors associated with adults' participation in physical activity: A review. *American Journal of Preventive Medicine* 22: 188–199.
- Huston AC (2001) Child Care and Child Development. In: Smelser NJ (Hrsg.) *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences* 1682–1686. Elsevier, Amsterdam [u.a.].
- Hyöty H, Taylor KW (2002) The role of viruses in human diabetes. *Diabetologia* 45: 1353–1361.
- Hypönen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen A, Järvelin M (2004) Infant vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 1037: 84–95.
- Ibáñez L, Ong K, Dunger DB, Zegher F de (2006) Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 91: 2153–2158.

- IEA - European Epidemiology Group (1991) Guidelines on ethics for epidemiologists. *Soz Präventivmed* 36: 51–52.
- Illi S, Mutius E von, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, Wahn U (2004) The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol* 113: 925–931.
- Illi S, Mutius E von, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U (2006) Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 368: 763–770.
- Inan M, Aydiner CY, Tokuc Bea (2008) Prevalence of cryptorchidism, retractile testis and orchiopexy in school children. *Urol. Int* 80: 166–171.
- Ivarsson R, Quintens R, Dejonghe S, Tsukamoto K, Veld P in 't, Renström E, Schuit FC (2005) Redox control of exocytosis: regulatory role of NADPH, thioredoxin, and glutaredoxin. *Diabetes* 54: 2132–2142.
- Jaenisch R, Bird A (2003) Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genetics* 33: 245–254.
- James WH (2002) Fish eaters and sex ratio. *J. Occup. Environ. Med.* 44: 885–886.
- Jensen DM, Korsholm L, Ovesen Pea (2009) Peri-conceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 32: 1046–1048.
- Joensen UN, Bossi R, Leffers Hea (2009) Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality? *Environ. Health Perspect.* 117: 923–927.
- Johnson-Askew WL, Fisher RA, Yaroch AL (2009) Decision making in eating behavior: state of the science and recommendations for future research. *Ann Behav Med* 38 Suppl 1: S88-92.
- Kaiser J (2003) Epidemiology. Everything you wanted to know about children, for \$2.7 billion. *Science* 301: 162–163.
- Kalfa N, Philibert P, Sultan C (2009) Is hypospadias a genetic, endocrine or environmental disease, or still an unexplained malformation? *Int. J. Androl* 32: 187–197.
- Kamtsiuris P, Lange M, Schaffrath Rosario A (2007) Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS): Stichprobendesign, Response und Nonresponse-Analyse. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 50: 547–556.
- Kapaj S, Peterson H., Liber Kea (2006) Human health effects from chronic arsenic poisoning: a review. *Journal of Environmental Science and Health* 41: 2399–2428.
- Karch D (1999) Wahrnehmungsstörungen. Leitlinie der Gesellschaft für Neuropädiatrie und der Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin. In: Wirth S (Hrsg.) Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Elsevier Urban & Fischer, München.
- Kawada T (2004) The effect of noise on the health of children. *J Nippon Med Sch* 71: 5–10.
- Keil T, Kulig M, Simpson Aea (2006) European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: II. Comparison of outcomes and exposures--a GA2LEN initiative. *Allergy* 61: 1104–1111.
- Keil T, Lau S, Roll S, Grüber C, Nickel R, Niggemann B, Wahn U, Willich SN, Kulig M (2009) Maternal smoking increases risk of allergic sensitization and wheezing only in children with allergic predisposition: longitudinal analysis from birth to 10 years. *Allergy* 64: 445–451.
- Keil T, McBride D, Grimshaw K, Niggemann B, Xepapadaki P, Zannikos K, Sigurdardottir ST, Clausen M, Reche M, Pascual C, Stanczyk AP, Kowalski ML, Dubakiene R, Drasutiene G, Roberts G, Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Fiocchi A, Martelli A, Dufour S, Hourihane J, Kulig M, Wjst M, Yazdanbakhsh M, Szépfalusi Z, van Ree R, Willich SN, Wahn U, Mills ENC, Beyer K (2010) The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy* 65: 482–490.
- Kellerman SE, Herold J (2001) Physician response to surveys. A review of the literature. *Am J Prev Med* 20: 61–67.

- Kerényi Z, Tamás G, Kivimäki Mea (2009) Maternal glycemia and risk of large-for-gestational-age babies in a population-based screening. *Diabetes Care* 32: 2200–2205.
- Kesmodel US, Underbjerg M, Kilburn TRea (2010) Lifestyle during pregnancy: neurodevelopmental effects at 5 years of age. The design and implementation of a prospective follow-up study. *Scand J Public Health* 38: 208–219.
- Kienle X, Thumser K, Saile Hea (2005) Neuropsychologische Diagnostik von ADHS Subgruppen. *Praxis Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie* 54: 159–172.
- Kishi R, Sata F, Yoshioka Eea (2008) Exploiting Gene-Environment Interaction to Detect Adverse Health Effects of Environmental Chemicals on the Next Generation. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 102: 191–203.
- Kiyohara C, Takayama K, Nakanishi Y (2010) Lung cancer risk and genetic polymorphisms in DNA repair pathways: a meta-analysis. *J Nucleic Acids*. 14: 701760.
- Klasen H, Woerner W, Rothenberger Aea (2003) Die deutsche Fassung des Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ-Deu) - Übersicht und Bewertung erster Validierungs- und Normierungsbefunde. *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie* 52: 491–502.
- Kleeberger CA, Lyles RH, Margolick JB, Rinaldo CR, Phair JP, Giorgi JV (1999) Viability and recovery of peripheral blood mononuclear cells cryopreserved for up to 12 years in a multicenter study. *Clin. Diagn. Lab. Immunol* 6: 14–19.
- Knekt P, Reunanen A, Marniemi Jea (1999) Low vitamin E status is a potential risk factor for insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Intern. Med* 245: 99–102.
- Knip M, Virtanen SM, Seppä Kea (2010) Dietary intervention in infancy and later signs of beta-cell autoimmunity. *N. Engl. J. Med* 363: 1900–1908.
- Koch A (1997) Teilnahmeverhalten beim ALBUS 1994. *Kölner Z Soziol Sozialpsychol* 49: 98–122.
- Koch HM, Calafat AM (2009) Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci.* 364: 2063–2078.
- Kofman O, Berger A, Massarwa Aea (2006) Motor inhibition and learning impairments in school-aged children following exposure to organophosphate pesticides in infancy. *Pediatric Research* 60: 88–92.
- Koletzko B (2006) Long-term consequences of early feeding on later obesity risk. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 58: 1–18.
- Koller D, Lack N, Mielck A (2009) Soziale Unterschiede bei der Inanspruchnahme der Schwangerschafts-Vorsorgeuntersuchungen, beim Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft und beim Geburtsgewicht des Neugeborenen: Empirische Analyse auf Basis der Bayerischen Perinatal-Studie. *Gesundheitswesen* 71: 10–18.
- Kooistra L, Ramage B, Crawford Sea (2009) Can attention deficit hyperactivity disorder and fetal alcohol spectrum disorder be differentiated by motor and balance deficits? *Hum Mov Sci* 28: 529–542.
- Kopp MS, Konkoly TB, Balog Pea (2010) Measures of stress in epidemiological research. *Journal of Psychosomatic Research* 69: 211–225.
- Korrick SA, Sagiv SK (2008) Polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides and neurodevelopment. *Current Opinion in Pediatrics* 20: 198–204.
- Kortenkamp A (2007) Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. *Environ. Health Perspect.* 115: 98–105.
- Kostraba JN, Gay EC, Rewers Mea (1992) Nitrate levels in community drinking waters and risk of IDDM. An ecological analysis. *Diabetes Care* 15: 1505–1508.
- Kothe C, Möller D, Fleischer S (2005) Frühdiagnostik kindlicher Sprachentwicklungsstörungen. *HNO* 53: 263–267.

- Kramer MS, McDonald SW (2008) Aerobic exercise for women during pregnancy. The Cochrane Library.
- Krasnegor NA, Otto DA, Bernstein JHea (1994) Neurobehavioral test strategies for environmental exposures in pediatric populations. *Neurotoxicol Teratol* 16: 499–509.
- Krüger T, Hjelmborg PS, Jönsson BA^{Gea} (2007) Xenoandrogenic activity in serum differs across European and Inuit populations. *Environ. Health Perspect* 115 Suppl 1: 21–27.
- Kuh D, Ben-Shlomo Y, Lynch J^{ea} (2003) Life course epidemiology. *J Epidemiol Community Health* 57: 778–783.
- Kujala T, Brattico E (2009) Detrimental noise effects on brain's speech functions. *Biol Psychol* 81: 135–143.
- Kumar R (2008) Prenatal factors and the development of asthma. *Curr. Opin. Pediatr* 20: 682–687.
- Kurth B, Schaffrath Rosario A (2007) Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 50: 736–743.
- Kurth BM (2007) Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS): ein Überblick über Planung, Durchführung und Ergebnisse unter Berücksichtigung von Aspekten eines Qualitätsmanagements. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 50: 533–546.
- Laaksonen DE, Lakka H, Niskanen L^{Kea} (2002) Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am. J. Epidemiol* 156: 1070–1077.
- Laird NM, Lange C (2006) Family-based designs in the age of large-scale gene-association studies. *National Review of Genetics* 7: 385–394.
- Lampe JW, Stepaniants SB, Mao M^{ea} (2004) Signatures of environmental exposures using peripheral leukocyte gene expression: tobacco smoke. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 13: 445–453.
- Lang IA, Galloway TS, Scarlett A^{ea} (2008) Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA* 300: 1303–1310.
- Lange NE, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, Gold DR, Gillman MW, Litonjua AA (2010) Maternal dietary pattern during pregnancy is not associated with recurrent wheeze in children. *J. Allergy Clin. Immunol* 126: 250-5, 255.e1-4.
- Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, Yolton K, Baghurst P, Bellinger DC, Canfield RL, Dietrich KN, Bornschein R, Greene T, Rothenberg SJ, Needleman HL, Schnaas L, Wasserman G, Graziano J, Roberts R (2005) Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ. Health Perspect* 113: 894–899.
- Larsen N, Vogensen FK, van den Berg F^{WJ^{ea}} (2010) Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS ONE* 5: e9085.
- Larsson HJ, Eaton WW, Madsen K^{Mea} (2005) Risk factors for autism: Perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *American Journal of Epidemiology* 161: 916–925.
- Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, Mutius E von, Wahn U (2000) Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 356: 1392–1397.
- Lau S, Nickel R, Niggemann B, Grüber C, Sommerfeld C, Illi S, Kulig M, Forster J, Wahn U, Groeger M, Zepp F, Kamin W, Bieber I, Tacke U, Wahn V, Bauer C, Bergmann R, Mutius E von (2002) The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev* 3: 265–272.

- Laucht M, Esser G, Schmidt MH (2000) Längsschnittforschung zur Entwicklungsepidemiologie psychischer Störungen: Zielsetzung, Konzeption und zentrale Ergebnisse der Mannheimer Risikokinderstudie. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 29: 246–262.
- Laughon M, O'Shea MT, Allred ENa (2009) Chronic lung disease and developmental delay at 2 years of age in children born before 28 weeks' gestation. *Pediatrics* 124: 637–648.
- Lavard L, Ranlov I, Perrild Hea (1994) Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982–1988: a nationwide study. *Eur J Endocrinol* 130: 565–568.
- Le Sexton K, Adgate JL (2003) Predicting children's short-term exposure to pesticides: results of a questionnaire screening approach. *Environ Health Perspect* 111:123–128. *Environ Health Perspect* 111: 123–128.
- Le Souef PN (2009) Gene-environmental interaction in the development of atopic asthma: new developments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 9: 123–127.
- Le Strat Y, Ramoz N, Gorwood P (2009) The role of genes involved in neuroplasticity and neurogenesis in the observation of a gene-environment interaction (GxE) in schizophrenia. *Curr. Mol. Med* 9: 506–518.
- Lee D, Lee I, Jin S, Steffes M, Jacobs DR (2007) Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and insulin resistance among nondiabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. *Diabetes Care* 30: 622–628.
- Lee PA, Mazur T, Danish Rea (1980) Micropenis. I. Criteria, etiologies and classification. *Johns Hopkins Med J* 146: 156–163.
- Lee YS (2009) The role of genes in the current obesity epidemic. *Ann Acad Med Singapore* 38: 45–47.
- Lemos JO, Rondó PHC, Pereira JAea (2010) The relationship between birth weight and insulin resistance in childhood. *Br. J. Nutr* 103: 386–392.
- Leunissen RWJ, Kerkhof GF, Stijnen Tea (2009) Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA* 301: 2234–2242.
- Levin BE (2006) Metabolic imprinting: critical impact of the perinatal environment on the regulation of energy homeostasis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci.* 361: 1107–1121.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein Sea (2006) Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 444: 1022–1023.
- Libuda L, Alexy U, Sichert-Hellert Wea (2008) Pattern of beverage consumption and long-term association with body-weight status in German adolescents--results from the DONALD study. *Br. J. Nutr* 99: 1370–1379.
- Lim S, Cho YM, Park KSea (2010) Persistent organic pollutants, mitochondrial dysfunction, and metabolic syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 1201: 166–176.
- Lin L, Zhu H, Quan C, Grunig G, Ballaney M, Jin X, Perera FP, Factor PH, Chen L, Miller RL (2010) Prenatal allergen and diesel exhaust exposure and their effects on allergy in adult offspring mice. *Allergy Asthma Clin Immunol* 6: 7.
- Ljung R, Sorqvist P, Hygge S (2009) Effects of road traffic noise and irrelevant speech on children's reading and mathematical performance. *Noise Health* 11: 194–198.
- Logan S, Spencer N (2000) Inequality and children's health. *Child Care Health Dev* 26: 1–3.
- Lopez-Espinosa M, Silva E, Granada Aea (2009) Assessment of the total effective xenoestrogen burden in extracts of human placentas. *Biomarkers* 14: 271–277.
- Ludwig DS, Majzoub JA, Al-Zahrani Aea (1999) High glycemic index foods, overeating, and obesity. *Pediatrics* 103: E26.

- MacIntosh DL, Kabiru CW, Ryan PB (2001) Longitudinal investigation of dietary exposure to selected pesticides. *Environ Health Perspect.* 109: 145–150.
- Mackness B, Mackness MI, Arrol Sea (1998) Serum paraoxonase (PON1) 55 and 192 polymorphism and paraoxonase activity and concentration in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 139: 341–349.
- MacLeod J (1946) The Semen Specimen. Laboratory Examination. In: National Committee on Maternal Health (Hrsg.) The problem of fertility: proceedings of the Conference on Fertility held under National Committee on Maternal Health. Princeton University Press, Princeton, New Jersey.
- Maffini MV, Rubin B, Sonnenschein Cea (2006) Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Mol. Cell Endocrinol.* 254-255: 179–186.
- Magnus P, Irgens LM, Haug K, Nystad W, Skjaerven R, Stoltenberg C (2006) Cohort profile: the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol* 35: 1146–1150.
- Maier-Diewald W (1983) Münchner Ereignisliste. Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München.
- Main K, Skakkebaek NE, Virtanen Hea (2010) Genital anomalies in boys and the environment. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab* 24: 279–289.
- Mändle C (2007) Das Hebammenbuch: Lehrbuch der praktischen Geburtshilfe. Schattauer, Stuttgart.
- Manzoni G, Bracka A, Palminteri Eea (2004) Hypospadias surgery: when, what and by whom? *BJU Int* 94: 1188–1195.
- Marenholz I, Nickel R, Rüschenhoff F, Schulz F, Esparza-Gordillo J, Kerscher T, Grüber C, Lau S, Worm M, Keil T, Kurek M, Zaluga E, Wahn U, Lee Y (2006) Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J. Allergy Clin. Immunol* 118: 866–871.
- Marino T (2010) Embryology and disorders of sexual development. *Perspect. Biol. Med.* 53: 481–490.
- Marshall WA, Tanner JM (1969) Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch. Dis. Child* 44: 291–303.
- Marshall WA, Tanner JM (1970) Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch. Dis. Child* 45: 13–23.
- Martin RP (1991) Assessment of social and emotional behavior. In: Bracken BA (Hrsg.) The Psychoeducational assessment of preschool children 450–464. 2 Allyn and Bacon, Boston.
- Masuo Y, Morita M, Oka Sea (2004) Motor hyperactivity caused by a deficit in dopaminergic neurons and the effects of endocrine disruptors: a study inspired by the physiological roles of PACAP in the brain. *Regul. Pept* 123: 225–234.
- Matheson MP, Stansfeld SA, Haines MM (2003) The effects of chronic aircraft noise exposure on children's cognition and health: 3 field studies. *Noise Health.* 5: 31–40.
- Matson PLMK, Yovich Sea (2010) The density of human semen and the validation of weight as an indicator of volume: a multicentre study. *Reprod. Biol.* 10: 141–153.
- McClellan J, Bresnahan MA, Echeverria D, Knox SS, Susser E (2009) Approaches to psychiatric assessment in epidemiological studies of children. *J Epidemiol Community Health* 63 Suppl 1: i4-14.
- McClellan JM, Werry JS (2000) Introduction--research psychiatric diagnostic interviews for children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39: 19–27.
- McCurdy T, Graham SE (2003) Using human activity data in exposure models: analysis of discriminating factors. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 13: 294–317.
- McEwen GN, Renner G (2006) Validity of anogenital distance as a marker of in utero phthalate exposure. *Environ. Health Perspect.* 114: A19-A20.

- McGrath J (2000) Universal interventions for the primary prevention of schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 34: 58–64.
- McGrath J (2001) Does 'imprinting' with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? *Med. Hypotheses* 56: 367–371.
- McLoyd VC, Cauce AM, Takeuchi Dea (2000) Marital processes and parental socialization in families of color: a decade review of research. *Journal of Marriage and the Family* 62: 1070–1093.
- Meeker JD, Hauser R (2010) Exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and male reproduction. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 56: 122–131.
- Meyer U, Nyffeler M, Engler Aea (2006) The time of prenatal immune challenge determines the specificity of inflammation-mediated brain and behavioral pathology. *Journal of Neuroscience* 26: 4752–5762.
- Michaelis R&HG (1994) Meilensteine der frühkindlichen Entwicklung - Entscheidungshilfen für die Praxis. In: H.G. Schlack RLRMGN&BO (Hrsg.) *Praktische Entwicklungsneurologie* 93–102. Hans Marseille Verlag GmbH, München.
- Michalke B, Halbach S, Nischwitz V (2009) Metal speciation related to neurotoxicity in humans. *J. Environ. Monit.* 11: 939–954.
- Michalowicz BS, Novak MJ, Hodges JSea (2009) Serum Inflammatory Mediators in Pregnancy: Changes After Periodontal Treatment and Association With Pregnancy Outcomes. *J PERIODONTOL* 80: 1731–1741.
- Michelmore KF, Balen AH, Dunger DBea (1999) Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin. Endocrinol.* 51: 779–786.
- Miller RL, Ho S (2008) Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 177: 567–573.
- Morales EJJ, Torrent Mea (2009) Association of Early-life Exposure to Household Gas Appliances and Indoor Nitrogen Dioxide With Cognition and Attention Behavior in Preschoolers. *Am J Epidemiol* 169: 1327–1336.
- Moran A, Jacobs DR, Steinberger Jea (1999) Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 48: 2039–2044.
- Morello-Frosch R, Jesdale BM, Sadd JL, Pastor M (2010) Ambient air pollution exposure and full-term birth weight in California. *Environ Health* 9: 44.
- Morrell S, Taylor R, Lyle D (1997) A review of health effects of aircraft noise. *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 21: 221–236.
- Mouritsen A, Aksglaede L, Sørensen Kea (2010) Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *Int. J. Androl* 33: 346–359.
- Moya J, Bearer CF, Etzel RA (2004) Children's behavior and physiology and how it affects exposure to environmental contaminants. *Pediatrics* 113: 996–1006.
- Mullins RJ, Clark S, Camargo CA (2009) Regional variation in epinephrine autoinjector prescriptions in Australia: more evidence for the vitamin D-anaphylaxis hypothesis. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 103: 488–495.
- Multigner L, Oliva A (2002) Secular variations in sperm quality: fact or science fiction? *Cad. Saude Publica* 18: 403–412.
- Münster E, Nitsche D, Wiesel Aea (2011) Self-reports of tobacco smoke exposure during pregnancy and their objectification. a easibility study for a prospective cohort analysis examining intrauterine risk factors. (submitted).
- Muzet A (2007) Environmental noise, sleep and health. *Sleep Med Rev* 11: 135–142.

- Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, Garcia-Marcos L, Strachan DP (2010) Effect of diet on asthma and allergic sensitisation in the International Study on Allergies and Asthma in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Thorax* 65: 516–522.
- Nathan DM, Turgeon H, Regan S (2007) Relationship between glycosylated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia* 50: 2239–2244.
- Navas-Acien A, Silbergeld EK, Pastor-Barriuso Rea (2008) Arsenic exposure and prevalence of type 2 diabetes in US adults. *JAMA* 300: 814–822.
- Neale DM, Cootauco AC, Burrow G (2007) Thyroid disease in pregnancy. *Clin Perinatol* 34: 543-57, v-vi.
- Needham LL, Calafat AM, Barr BB (2008) Assessing Developmental Toxicant Exposures via Biomonitoring. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 102: 100–108.
- Needham LL, Ozkaynak H, Whyatt RMea (2005) Exposure assessment in the National Children's Study: introduction. *Environ. Health Perspect* 113: 1076–1082.
- Neller K (2005) Kooperation und Verweigerung: eine Non-Response-Studie. *ZUMA Nachrichten* 57: 9–36.
- Nelson KB, Willoughby RE (2002) Overview: infection during pregnancy and neurologic outcome in the child. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 8: 1–2.
- Nennstiel-Ratzel U, Arenz S, Kries R von, Wildner M, Strutz J (2007) Modellprojekt Neugeborenen-Hörscreening in der Oberpfalz: Hohe Prozess- und Ergebnisqualität durch interdisziplinäres Konzept. *HNO* 55: 128–134.
- Newbold RR, Padilla-Banks EJWN (2009) Environmental estrogens and obesity. *Mol. Cell Endocrinol.* 304: 84–89.
- Nickel R, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Mutius E von, Illi S, Kulig M, Wahn U (2002) Messages from the German Multicentre Allergy Study. *Pediatr Allergy Immunol* 13 Suppl 15: 7–10.
- Niemitz EL, Feinberg A (2004) Epigenetics and assisted reproductive technology: a call for investigation. *Am J Hum Genet.* 74: 599–609.
- Nieuwenhuijsen MJ, Smith R, Golfinopoulos Sea (2009) Health impacts of long-term exposure to disinfection by-products in drinking water in Europe: HIWATE. *J Water Health* 7: 185–207.
- Nigg JT, Nikolas M, Mark Knottnerus Gea (2010) Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population-typical exposure levels. *J Child Psychol Psychiatry* 51: 58–65.
- Nitta H (2009) World research Trends in Child Health and the Environment. *Science & Technology Trends* 32: 34–42.
- Norris JM, Barriga K, Klingensmith Gea (2003) Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 290: 1713–1720.
- Noss I, Wouters IM, Visser M, Heederik DJJ, Thorne PS, Brunekreef B, Doekes G (2008) Evaluation of a low-cost electrostatic dust fall collector for indoor air endotoxin exposure assessment. *Appl. Environ. Microbiol* 74: 5621–5627.
- Nowak D, Heinrich J, Jörres R, Wassmer G, Berger J, Beck E, Boczor S, Claussen M, Wichmann HE, Magnussen H (1996) Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: west and east Germany. *Eur. Respir. J* 9: 2541–2552.
- O'Brien LM, Gozal D (2004) Neurocognitive dysfunction and sleep in children: from human to rodent. *Pediatr Clin North Am* 51: 187–202.
- Ogawa S, Ogihara T, Fujiwara Eea (2005) Venepuncture is preferable to heel lance for blood sampling in term neonates. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal* 90: F432-F436.

- Okena E, Bellinger DC (2008) Fish consumption, methylmercury and child neurodevelopment. *20(2)*: 178–183. *Curr Opin Pediatr* 20: 178–183.
- Olsen J, Melbye M, Olsen SFea (2001) The Danish National Birth Cohort--its background, structure and aim. *Scand J Public Health* 29: 300–307.
- Olson CT, Blank JA, Menton RG (1998) Neuromuscular effects of low level exposures to Sarin, pyridostigmine, DEET, and chlorpyrifos. *Drug and Chemical Toxicology* 21: 149–169.
- Opper E, Worth A, Wagner Mea (2007) Motorik-Modul (MoMo) im Rahmen des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). Motorische Leistungsfähigkeit und körperlich-sportliche Aktivität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 50: 879–888.
- Owen CG, Martin RM, Whincup PHea (2005) Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics* 115: 1367–1377.
- Özkaynak H, Whyatt RM, Needham LLea (2005) Exposure Assessment Implications for the Design and Implementation of the National Children's Study. *Environ Health Perspect.* 113: 1108–1115.
- Pang Y, MacIntosh DL, Carmann DEea (2002) Analysis of aggregate exposure to chlorpyrifos in the NHEXAS-Maryland investigation. *Environ Health Perspect.* 110: 235–240.
- Parker JD, Woodruff TJ, Basu Rea (2005) Air pollution and birth weight among term infants in California. *Pediatrics* 115: 121.
- Parslow RC, McKinney PA, Law GRea (1997) Incidence of childhood diabetes mellitus in Yorkshire, northern England, is associated with nitrate in drinking water: an ecological analysis. *Diabetologia* 40: 550–556.
- Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs Eea (2009) Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 373: 2027–2033.
- Paulozzi LJ (1999) International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ. Health Perspect.* 107: 297–302.
- Paulozzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ (1997) Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics* 100: 831–834.
- Payne-Sturges D, Cohen J, Castorina Rea (2009) Evaluating cumulative organophosphorus pesticide body burden of children: a national case study. *Environ. Sci. Technol* 43: 7924–7930.
- Peiris-John RJ, Wickremasinghe R (2008) Impact of low-level exposure to organophosphates on human reproduction and survival. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg* 102: 239–245.
- Penna G, Adorini L (2000) 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J. Immunol* 164: 2405–2411.
- Pennington BF, McGrath L. M., Rosenberg Jea (2009) Gene X environment interactions in reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Dev Psychol* 45: 77–89.
- Peplies J, Fraterman A, Scott Rea (2010) Quality management for the collection of biological samples in multicentre studies. *Eur. J. Epidemiol.* 25: 607–617.
- Petermann F (2008) Movement Assessment Battery for Children. 2 Pearson, Frankfurt am Main.
- Petermann F (2009) Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - III (WPPSI-III; deutsche Version). Pearson Assessment, Frankfurt am Main.
- Petermann F, Fröhlich LP (2010) Sprachstandserhebungstest für Kinder im Alter zwischen 5 und 10 Jahren. SET 5-10 ; Manual. 1 Hogrefe, Göttingen.

- Petermann F, Petermann U, Wechsler D (2007) Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder - IV. HAWIK-IV ; Manual. [1. Aufl.] Huber, Bern.
- Peters M, Kauth M, Scherner O, Gehlhar K, Steffen I, Wentker P, Mutius E von, Holst O, Bufe A (2010) Arabinogalactan isolated from cowshed dust extract protects mice from allergic airway inflammation and sensitization. *J. Allergy Clin. Immunol* 126: 648-56.e1-4.
- Pien GW, Schwab RJ (2004) Sleep disorders during pregnancy. *Sleep* 27: 1405–1417.
- Pincus M, Keil T, Rütke M, Bruenahl C, Magdorf K, Klapp BF, Douglas AJ, Paus R, Wahn U, Arck P (2010) Fetal origin of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol* 125: 273-5.e1-4.
- Pincus-Knackstedt MK, Joachim RA, Blois SM, Douglas AJ, Orsal AS, Klapp BF, Wahn U, Hamelmann E, Arck PC (2006) Prenatal stress enhances susceptibility of murine adult offspring toward airway inflammation. *J. Immunol* 177: 8484–8492.
- Pivarnik et al. (2006) Impact of physical activity during pregnancy and postpartum on chronic disease risk. *Med Sci Sports Exerc* 38: 989–1006.
- Queißer-Luft A, Spranger J (2006) Fehlbildungen bei Neugeborenen [Malformations in newborns]. *Dtsch Arztebl* 103: 2464–2471.
- Queißer-Luft A, Wiesel A, Stolz Gea (2011) Birth defects in the vicinity of nuclear power plants in Germany. *Radiation and environmental biophysics* 50: 313–323.
- Quigley CA (2002) Editorial: The postnatal gonadotropin and sex steroid surge-insights from the androgen insensitivity syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 87: 24–28.
- Radich JP, Mao M, Stepaniants Sea (2004) Individual-specific variation of gene expression in peripheral blood leukocytes. *Genomics* 83: 980–988.
- Radloff LS (1977) The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement* 1: 385–401.
- Radpour R, Gourabi H, Gilani MASEa (2008) Correlation between CFTR gene mutations in Iranian men with congenital absence of the vas deferens and anatomical genital phenotype. *J. Androl* 29: 35–40.
- Rajaraman P, Simpson J, Neta Gea (2011) Early life exposure to diagnostic radiation and ultrasound scans and risk of childhood cancer: case-control study. *BMJ* 342: d472.
- Rasmussen SA, Erickson JD, Reef SEea (2009) Teratology: from science to birth defects prevention. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 85: 82–92.
- Rath W, Friese K (2005) *Erkrankungen in der Schwangerschaft*. 1 Thieme, Stuttgart.
- Ravens-Sieberer U, the European KIDSCREEN Group (2006) *The KIDSCREEN Questionnaires - Quality of life questionnaires for children and adolescents*. Papst Science Publisher, Lengerich.
- Ravens-Sieberer U, Wille N, Bettge S (2007) *Psychische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse aus der BELLA-Studie im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS)*. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 50: 871–878.
- Raynor P (2008) Born in Bradford, a cohort study of babies born in Bradford, and their parents: protocol for the recruitment phase. *BMC Public Health* 8: 327.
- Razum O, Jahn A, Blettner Mea (1999) Trends in maternal mortality ratio among women of German and non-German nationality in West Germany. *International Journal of Epidemiologie* 28: 919–924.
- Rees DC, Francis EZ, Kimmel CA (1990) Scientific and regulatory issues relevant to assessing risk for developmental neurotoxicity: an overview. *Neurotoxicol Teratol* 12: 175–181.
- Reeves JC, Werry JS, Elkind GSea (1987) Attention deficit, conduct, oppositional, and anxiety disorders in children. II. Clinical characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26: 144–155.

- Reichenberg A, Gross R, Weiser Mea (2006) Advancing paternal age and autism. *Archives of General Psychiatry* 63: 1026–1032.
- Reinehr T, Andler W, Denzer Cea (2005) Cardiovascular risk factors in overweight German children and adolescents: relation to gender, age and degree of overweight. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 15: 181–187.
- Reuner G, Rosenkranz J, Pietz J (Hrsg. 2007) Bayley Scales of Infant Development, Second Edition - Deutsche Fassung. Harcourt Test Services, Frankfurt am Main.
- Reynolds P, Behren J von, Gunier RB, Goldberg DE, Hertz A, Harnly ME (2002) Childhood cancer and agricultural pesticide use: an ecologic study in California. *Environ. Health Perspect* 110: 319–324.
- Rice D, Barone S (2000) Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ. Health Perspect* 108 Suppl 3: 511–533.
- Rice F (2009) The genetics of depression in childhood and adolescence. *Curr Psychiatry Rep.* 11: 167–173.
- Ries NM, LeGrandeur J, Caulfield T (2010) Handling ethical, legal and social issues in birth cohort studies involving genetic research: responses from studies in six countries. *BMC Med Ethics* 11: 4.
- Rignell-Hydbom A, Elfving M, Ivarsson SAea (2010) A nested case-control study of intrauterine exposure to persistent organochlorine pollutants in relation to risk of type 1 diabetes. *PLoS ONE* 5: e11281.
- Rignell-Hydbom A, Lidfeldt J, Kiviranta Hea (2009) Exposure to p,p'-DDE: a risk factor for type 2 diabetes. *PLoS ONE* 4: e7503.
- Ritz B (2010) Air-pollution and congenital anomalies. *Occup. Environ. Med.* 67: 221–222.
- Robert Koch-Institut (2003) Operationshandbuch. Kinder-jugend-gesundheit21.de. Studie zu Gesundheit und Umwelt von Kindern und Jugendlichen in Deutschland, Berlin.
- Robert Koch-Institut (2008) Lebensphasenspezifische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Nationalen Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KIGGS). Robert Koch Institut, Berlin.
- Rockett JC, Buck GM, Lynch CD, Perreault SD (2004) The value of home-based collection of biospecimens in reproductive epidemiology. *Environ. Health Perspect* 112: 94–104.
- Rodier P, Hyman S (1998) Early environmental factors in autism. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 4: 121–128.
- Rodier PM (2004) Environmental causes of central nervous system maldevelopment. *Pediatrics* 113: 1076–1083.
- Roeleveld N, Bretveld R (2008) The impact of pesticides on male fertility. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 20: 229–233.
- Roivainen M, Rasilainen S, Ylipaasto Pea (2000) Mechanisms of coxsackievirus-induced damage to human pancreatic beta-cells. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 432–440.
- Rosas LG, Eskenazi B (2008) Pesticides and child neurodevelopment. *Current Opinion in Pediatrics* 20: 191–197.
- Rosenbaum PL, Missiuna C, Echeverria Dea (2009) Proposed motor development assessment protocol for epidemiological studies in children. *J Epidemiol Community Health* 63: i27-i36.
- Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML (2009) Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics* 123: 84–88.
- Roy JR, Chakraborty S, Chakraborty TR (2009) Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans--a review. *Med. Sci. Monit* 15: RA137-45.

- Roy TS, Andrews JE, Seidler FJea (1998) Chlorpyrifos elicits mitotic abnormalities and apoptosis in neuroepithelium of cultured rat embryos. *Teratology* 58: 62–68.
- Rullo VEV, Segato A, Kirsh A, Sole D Severity scoring of atopic dermatitis: a comparison of two scoring systems. *Allergol Immunopathol (Madr)* 36: 205–211.
- Ruzzin J, Petersen R, Meugnier Eea (2010) Persistent organic pollutant exposure leads to insulin resistance syndrome. *Environ Health Perspect.* 118: 465–471.
- Sachse S, Anke B, Suchodoletz W von (2007a) Früherkennung von Sprachentwicklungsstörungen: ein Methodenvergleich. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 35: 323–331.
- Sachse S, Saracino M, Suchodoletz W von (2007b) Prognostische Validität des ELFRA-1 bei der Früherkennung von Sprachentwicklungsstörungen. *Klin Pädiatr* 219: 17–22.
- Sachse SW, Suchodoletz W von (2007) Diagnostische Zuverlässigkeit einer Kurzversion des Elternfragebogens ELFRA-2 zur Früherkennung von Sprachentwicklungsverzögerungen. *Klin Pädiatr* 219: 76–81.
- Safe S (2000) Bisphenol A and related endocrine disruptors. *Toxicol. Sci.* 56: 251–252.
- Sahota PK, Jain SS, Dhand R (2003) Sleep disorders in pregnancy. *Curr Opin Pulm Med* 9: 477–483.
- Salam MT, Millstein J, Li YFea (2005) Birth outcomes and prenatal exposure to Ozone, Carbon Monoxide, and particulate Matter: Results from the children's health study. *Environmental health perspectives* 113: 1638.
- Sallis JF, Kraft K, Linton LS (2002) How the Environment Shapes Physical Activity: A Transdisciplinary Research Agenda. *American Journal of Preventive Medicine* 22: 208.
- Santiago JR, Nolleto MS, Kinzler Wea (2001) Sleep and sleep disorders in pregnancy. *Ann Intern Med.* 134: 396–408. *Ann Intern Med.* 134: 396–408.
- Sausenthaler S, Rzehak P, Chen CM, Arck P, Bockelbrink A, Schäfer T, Schaaf B, Borte M, Herbarth O, Krämer U, Berg A von, Wichmann HE, Heinrich J (2009) Stress-related maternal factors during pregnancy in relation to childhood eczema: results from the LISA Study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 19: 481–487.
- Savitz DA, Ness RB (2010) Saving the National Children's Study. *Epidemiology* 21: 598–601.
- Scaglioni S, Sala M, Stival Gea (2005) Dietary glycemic load and macronutrient intake in healthy Italian children. *Asia Pac J Public Health* 17: 88–92.
- Schärpler JP (2000) Was kann man am Beispiel des SOEP bezüglich Nonresponse lernen? *ZUMA Nachrichten* 46: 117–150.
- Schell LM, Gallo MV (2010) Relationships of putative endocrine disruptors to human sexual maturation and thyroid activity in youth. *Physiol. Behav* 99: 246–253.
- Schenk L, Ellert U, Neuhauser H (2007) Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund in Deutschland - Methodische Aspekte im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KIGGS). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 5/6: 590–599.
- Schlotz W, Phillips DIW (2009) Fetal origins of mental health: evidence and mechanisms. *Brain Behav. Immun* 23: 905–916.
- Schmitt J, Langan S, Williams HC (2007) What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 120: 1389–1398.
- Schneider H, Spätling L (2010) Frühgeburt: pränatale und intrapartale Aspekte. In: Schneider H, Husslein WP, Schneider KTM (Hrsg.) *Die Geburtshilfe* 461–495. Springer, Berlin [u.a.].
- Schnell R (1997) Nonresponse in Bevölkerungsumfragen. Ausmaß, Entwicklung und Ursachen. VS VerlagLeske + Budrich.

- Schöler H (1999) IDIS – Inventar diagnostischer Informationen bei Sprachentwicklungsauffälligkeiten. Universitätsverlag C. Winter, Heidelberg.
- Schulz C, Ullrich D, Pick-Fuß Hea (2010) Kinder-Umwelt-Survey (KUS) 2003/06: Innenraumluft – Flüchtige organische Verbindungen in der Innenraumluft in Haushalten mit Kindern in Deutschland. *Umwelt & Gesundheit*.
- Schulz S, Wolf U, Becker Kea (2007) Kinder-Umwelt-Survey (KUS) im Rahmen des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). Erste Ergebnisse. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 50: 889–894.
- Schweizer C, Edwards RD, Bayer-Oglesby Lea (2007) Indoor time-microenvironment-activity patterns in seven regions of Europe. *Journal of Exposure Science and Environmental. Journal of Exposure Science and Environmental* 17: 170–181.
- Schweizer R, Blumenstock G, Mangelsdorf Kea (2010) Prevalence and incidence of endocrine disorders in children: results of a survey in Baden-Wuerttemberg and Bavaria (EndoPrIn BB) 2000-2001. *Klin Padiatr* 222: 67–72.
- Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (2009) Lehren aus dem Abbruch des NFS SESAM - Schlussbericht der Arbeitsgruppe „Lessons learned“ zHd des Präsidiums des Forschungsrats.
- Seidman MD, Standring RT (2007) Noise and Quality of Life. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 7: 3730–3738.
- Sethi D, Racioppi F, Baumgarten I, Vida P (2006) Injuries and violence in Europe. What they matter and what can be done. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen.
- Settipane RA, Charnock DR (2007) Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. *Clin Allergy Immunol.* 19: 23–34.
- Shafer TJ, Meyer DA, Crofton KM (2005) Developmental neurotoxicity of pyrethroid insecticides: critical review and future research needs. *Environmental health perspectives* 113: 123–136.
- Shaffer D, Fisher P, Dulcan MKea (1996) The NIMH Diagnostic Interview Schedule for Children Version 2.3 (DISC-2.3): description, acceptability, prevalence rates, and performance in the MECA Study. *Methods for the Epidemiology of Child and Adolescent Mental Disorders Study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 865–877.
- Sharpe RM (2003) The 'oestrogen hypothesis'- where do we stand now? *Int. J. Androl* 26: 2–15.
- Shield B, Dockrell J (2003) The effects of noise on children at school: A review. *Build. Acoust.* 10: 97–116.
- Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S (2002) Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N. Engl. J. Med* 346: 802–810.
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM (2001) Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum. Reprod* 16: 972–978.
- Slotkin TA, MacKillop EA, Melnick RLea (2008) Developmental Neurotoxicity of Perfluorinated Chemicals Modeled in Vitro. *Environ Health Perspect.* 116: 716–722.
- Snodgrass WR (1996) Physiological and biochemical differences between children and adults as determinants of toxic exposure to environmental pollutants. In: Guzelian PS, Henry CJea (Hrsg.) *Similarities and differences between children and adults: Medicine Implications for Risk Assessment* 35–42. VVB Lauferweiler Verlag.
- Snow CE (1993) Families as social contexts for literacy development. *New Directions for Child Development* 61: 11–24.

- Söder O (2005) Endocrine disrupters, inflammation and steroidogenesis. Environmental impact on congenital diseases. In: AREHNA (Hrsg.) Environmental impact on congenital diseases. Workshop Kos island (Greece). AREHNA project.
- Soto AM, Sonnenschein C, Chung KLea (1995) The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens: an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ. Health Perspect.* 103: 113–122.
- Squires J, Bricker D, Heo Kea (2001) Identification of social-emotional problems in young children using a parent-completed screening measure. *EARLY CHILD RES Q* 16: 405–419.
- St James-Roberts I, Halil T (1991) Infant crying patterns in the first year: normal community and clinical findings. *J Child Psychol Psychiatry* 32: 951–968.
- Stahlhut RW, van Wijngaarden E, Dye TDea (2007) Concentrations of urinary phthalate metabolites are associated with increased waist circumference and insulin resistance in adult U.S. males. *Environ. Health Perspect.* 115: 876–882.
- Statistisches Bundesamt (2010) Basisdaten Zusammengefasste Geburtenziffer.
- Steinke JW, Rich SS, Borish L (2008) 5. Genetics of allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol* 121: S384-7; quiz S416.
- Stene LC, Hongve D, Magnus Pea (2002) Acidic drinking water and risk of childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25: 1534–1538.
- Stene LC, Joner G (2003) Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am. J. Clin. Nutr* 78: 1128–1134.
- Stene LC, Oikarinen S, Hyoty Hea (2010) Enterovirus Infection and Progression From Islet Autoimmunity to Type 1 Diabetes: The Diabetes and Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes* 59: 3174–3180.
- Stewart PW, Lonky E, Reihman Jea (2008) The Relationship between Prenatal PCB Exposure and Intelligence (IQ) in 9-Year-Old Children. *Environ Health Perspect.* 116: 1416–1422.
- Strasburger VC, Jordan AB, Donnerstein E (2010) Health effects of media on children and adolescents. *Pediatrics* 125: 756–767.
- Strasburger VC, Wilson BJ, Jordan AB (2009) Children, adolescents, and the media. 2nd Sage, Los Angeles.
- Sträßburg H, Dacheneder W, Kreß W (2008) Entwicklungsstörungen bei Kindern. Praxisleitfaden für die interdisziplinäre Betreuung ; mit 41 Tabellen. 4., neu bearb Elsevier Urban & Fischer, München.
- Strickland MJ, Darrow LA, Klein M, Flanders WD, Sarnat JA, Waller LA, Sarnat SE, Mulholland JA, Tolbert PE (2010) Short-term associations between ambient air pollutants and pediatric asthma emergency department visits. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 182: 307–316.
- Suglia SF, Gryparis A, Wright ROea (2008) Association of black carbon with cognition among children in a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol* 167: 280–286.
- Swan SH (2006) Semen quality in fertile US men in relation to geographical area and pesticide exposure. *Int. J. Androl* 29: 62–68.
- Swan SH, Elkin EP (1999) Declining semen quality: can the past inform the present? *Bioessays* 21: 614–621.
- Swan SH, Main KM, Liu Fea (2005) Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ. Health Perspect.* 113: 1056–1061.
- Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Yea (2004) Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr. J* 51: 165–169.

- Tamayo T, Christian H, Rathmann W (2010) Impact of early psychosocial factors (childhood socioeconomic factors and adversities) on future risk of type 2 diabetes, metabolic disturbances and obesity: a systematic review. *BMC Public Health* 10: 525.
- TEDDY Study Group (2007) The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study: study design. *Pediatr Diabetes* 8: 286–298.
- Terzioglu N (2009) Migration – spezieller Risikofaktor in der Schwangerschaft? *Gynäkologie* 5: 9–12.
- Thai HT, Kalbasi M, Lagerstedt Kea (2005) The valine allele of the V89L polymorphism in the 5-alpha-reductase gene confers a reduced risk for hypospadias. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 90: 6695–6698.
- Thompson MD, Thompson G (1991) Early identification of hearing loss: listen to parents. *Clin Pediatr* 30: 77–80.
- Thompson OM, Ballew C, Resnicow Kea (2004) Food purchased away from home as a predictor of change in BMI z-score among girls. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 28: 282–289.
- Thorup J, Cortes D, Petersen BL (2006) The incidence of bilateral cryptorchidism is increased and the fertility potential is reduced in sons born to mothers who have smoked during pregnancy. *J. Urol* 176: 734–737.
- Thulstrup AM, Bonde JP (2006) Maternal occupational exposure and risk of specific birth defects. *Occup Med (Lond)* 56: 532–543.
- Toppiari J, Kaleva M, Virtanen HE (2001) Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum. Reprod. Update* 7: 282–286.
- Toppiari J, Virtanen HE, Main KMea (2010) Cryptorchidism and hypospadias as a sign of testicular dysgenesis syndrome (TDS): environmental connection. *Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol* 88: 910–919.
- Trasande L, Cronk C, Durkin M, Weiss M, Schoeller DA, Gall EA, Hewitt JB, Carrel AL, Landrigan PJ, Gillman MW (2009) Environment and obesity in the National Children's Study. *Environ. Health Perspect* 117: 159–166.
- Tsai C, Wilson PH, Wu SK (2008) Role of visual-perceptual skills (non-motor) in children with developmental coordination disorder. *Hum Mov Sci* 27: 649–664.
- Tsai F, Coyle WJ (2009) The microbiome and obesity: is obesity linked to our gut flora? *Curr Gastroenterol Rep* 11: 307–313.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MAea (2006) An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444: 1027–1031.
- Umweltbundesamt (2008) Vergleichswerte für flüchtige organische Verbindungen (VOC und Aldehyde) in der Innenraumluft von Haushalten in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 51: 109–112.
- Umweltbundesamt (2009a) Feinstaubbelastung in Deutschland.
- Umweltbundesamt (2009b) Kinder-Umwelt-Survey (KUS) 2003/06 Lärm: Daten und Materialiensammlung ; Deskription und Zusammenhangsanalysen, Dessau-Roßlau, Hannover.
- Umweltbundesamt (2009c) Kinder-Umwelt-Survey (KUS) 2003/06: Human-Biomonitoring-Untersuchungen auf Phthalat- und Phenanthrenmetabolite sowie Bisphenol A., Dessau-Roßlau, Hannover.
- Umweltbundesamt (2009d) Lärmbelästigung der Bevölkerung durch verschiedene Geräuschquellen. [http://www.umweltbundesamt-daten-zur-umwelt.de/umweltdaten/public/ theme.do?nodeIdent=2451](http://www.umweltbundesamt-daten-zur-umwelt.de/umweltdaten/public/theme.do?nodeIdent=2451) (17.06.2010).
- Uren-Webster TM, Lewis C, Filby ALea (2010) Mechanisms of toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate on the reproductive health of male zebrafish. *Aquat. Toxicol* 99: 360–369.

- Uyan ZS, Carraro S, Piacentini G, Baraldi E (2009) Swimming pool, respiratory health, and childhood asthma: should we change our beliefs? *Pediatr. Pulmonol* 44: 31–37.
- van Batenburg-Eddes T, Groot L de, Steegers EAPea (2010) Fetal programming of infant neuromotor development: the generation R study. *Pediatr. Res* 67: 132–137.
- van den Hazel P, Zuurbier M, Babisch W (2006) Today's epidemics in children: possible relations to environmental pollution and suggested preventive measures. *Acta Paediatr. Suppl.* 95: 18–25.
- van der Burg B, Winter R, Man Hea (2010a) Optimization and prevalidation of the in vitro AR CALUX method to test androgenic and antiandrogenic activity of compounds. *Reprod. Toxicol* 30: 18–24.
- van der Burg B, Winter R, Weimer Mea (2010b) Optimization and prevalidation of the in vitro ERalpha CALUX method to test estrogenic and antiestrogenic activity of compounds. *Reprod. Toxicol* 30: 73–80.
- van der Lee JH, Mekkink LB, Grootenhuis MSea (2007) Definitions and measurement of chronic health conditions in childhood. *Journal of the American Medical Association* 297: 2741–2751.
- van der Zanden LFM, van Rooij IALM, Feitz WFJea (2010) Genetics of Hypospadias: Are Single-Nucleotide Polymorphisms in SRD5A2, ESR1, ESR2, and ATF3 Really Associated with the Malformation? *J CLIN ENDOCR METAB* 95: 2384–2390.
- Vandenberg LN, Chahoud I, Padmanabhan Ve a (2010) Biomonitoring studies should be used by regulatory agencies to assess human exposure levels and safety of bisphenol A. *Environ. Health Perspect.* 118: 1051–1054.
- Virtanen HE, Tapanainen AE, Kaleva MMea (2006) Mild gestational diabetes as a risk factor for congenital cryptorchidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 91: 4862–4865.
- Virtanen HE, Toppari J (2008) Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. *Human Reproduction Update* 14: 49–58.
- Vrieze A, Holleman F, Serlie MJea (2010) Metabolic effects of transplanting gut microbiota from lean donors to subjects with metabolic syndrome. *Diabetologia* 53: S44.
- Vrijheid M, Casas M, Bergström A, Carmichael A, Cordier S, Eggesbø M, Eller E, Fantini MP, Fernández MF, Fernández-Somoano A, Gehring U, Grazuleviciene R, Hohmann C, Karvonen AM, Keil T, Kogevinas M, Koppen G, Krämer U, Kuehni CE, Magnus P, Majewska R, Andersen AN, Patelarou E, Petersen MS, Pierik FH, Polanska K, Porta D, Richiardi L, Santos AC, Slama R, Sram RJ, Thijs C, Tischer C, Toft G, Trnovec T, Vandentorren S, Vrijkotte TGM, Wilhelm M, Wright J, Nieuwenhuijsen M (2012) European birth cohorts for environmental health research. *Environ. Health Perspect* 120: 29–37.
- Wabitsch M, Hauner H, Hertrampf M, Mucbe R, Hay B, Mayer H, Kratzer W, Debatin K, Heinze E (2004) Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord* 28: 307–313.
- Wagenknecht LE, Roseman JM, Herman WH (1991) Increased incidence of insulin-dependent diabetes mellitus following an epidemic of coxsackie virus B5. *Am J Epidemiol* 132: 1024–1031.
- Wahlbeck K, Forsen T, Osmond Cea (2001) Association of schizophrenia with low maternal body mass index, small size at birth, and thinness during childhood. *Archives of General Psychiatry* 58: 48–52.
- Wahn U, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bauer CP (1997) The natural course of sensitisation and atopic disease in infancy and childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 8: 16–20.
- Walston J, Rathbun A, Germino Hausken E (2008) Eighth Grade: first Findings From the Final Round of the Early Childhood Longitudinal Study, Kindergarten Class of 1998-99. (NCES 2008-088).
- Warner JO, Naspitz CK (1998) Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. *International Pediatric Asthma Consensus Group. Pediatr. Pulmonol* 25: 1–17.

- Washino N, Saijo Y, Sasaki Sea (2009) Correlations between Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals and Reduced Fetal Growth. *Environmental health perspectives* 117: 660–667.
- Wechsler D (2002) WPPSI-III Administration and Scoring Manual. San Antonio, TX:Psychological Corporation.
- Wei SQ, Fraser W, Luo ZC (2010) Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women. *Obstet Gynecol* 116: 393–401.
- Weichenthal S, Dufresne A, Infante-Rivard C (2007) Indoor ultrafine particles and childhood asthma: exploring a potential public health concern. *Indoor Air* 17: 81–91.
- Weichert T (2002) Gentests und Persönlichkeitsrecht. Wintersymposium "Von der Durchsichtigkeit des Menschen - Rechtsprobleme der Gendiagnostik" 26. Januar 2002. Berlin. <http://www.datenschutzzentrum.de/material/themen/gendatei/gentests.htm> (01.12.2011).
- Weinstock M (2010) Intrauterine factors as determinants of depressive disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 47: 36–45.
- Weiss B (2000) Vulnerability of children and the developing brain to neurotoxic hazards. *Environ. Health Perspect* 108 Suppl 3: 375–381.
- Weisskopf MG, Anderson HA, Hanrahan LP (2003) Decreased sex ratio following maternal exposure to polychlorinated biphenyls from contaminated Great Lakes sport-caught fish: a retrospective cohort study. *Environ Health* 2: 2.
- Wensing M, Schripp T, Uhde Eea (2008) Ultra-fine particles release from hardcopy devices: sources, real-room measurements and efficiency of filter accessories. *Sci Total Environ.* 407: 418–427.
- White RF, Campbell D, Echeverria Dea (2009) Assessment of neuropsychological trajectories in longitudinal population-based studies of children. *J Epidemiol Community Health* 63: i15-i26.
- Whitney AR, Diehn M, Popper SJea (2003) Individuality and variation in gene expression patterns in human blood. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA. Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 100: 1896–1901.
- WHO ASSIST Working Group (2002) The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): development, reliability and feasibility. *Addiction* 97: 1183–1194.
- Wiedebusch S, Petermann F (2006) Psychologische Tests zur Erfassung emotionaler Fertigkeiten. *Monatsschr Kinderheilkd* 154: 320–325.
- Wigle DT, Arbuckle TE, Turner MCea (2008) Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 11: 373–517.
- Wilhelm M, Idel H (1996) Hair analysis in environmental medicine. *Zentralbl Hyg Umweltmed* 198: 485–501.
- Wilhelm M, Wittsiepe J, Lemm Fea (2008) The Duisburg birth cohort study: influence of the prenatal exposure to PCDD/Fs and dioxin-like PCBs on thyroid hormone status in newborns and neurodevelopment of infants until the age of 24 months. *Mutat. Res* 659: 83–92.
- Williams HC, Burney PG, Hay RJea (1994) The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 131: 383–396.
- Williams PM, Fletcher S (2010) Health effects of prenatal radiation exposure. *Am Fam Physician* 82: 488–493.
- Williamson S, Greene SA (2010) Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin. Endocrinol.* 72: 358–363.
- Windham G, Fenster L (2008) Environmental contaminants and pregnancy outcomes. *Fertil Steril.* 89: e111-e116.

- Windham GC, Zhang L, Gunier Rea (2006) Autism spectrum disorders in relation to distribution of hazardous air pollutants in the San Francisco Bay Area. *Environ. Health Perspect.* 114: 1438–1444.
- Winkler C, Bonifacio E, Grallert Hea (2010) BMI at age 8 years is influenced by the type 2 diabetes susceptibility genes HHEX-IDE and CDKAL1. *Diabetes* 59: 2063–2067.
- Winkler C, Illig T, Koczwara Kea (2009) HHEX-IDE Polymorphism Is Associated with Low Birth Weight in Offspring with a Family History of Type 1 Diabetes. *J CLIN ENDOCR METAB* 94: 4113–4115.
- Wolff MS, Engel S, Berkowitz Gea (2007) Prenatal pesticide and PCB exposures and birth outcomes. *Pediatr. Res* 61: 243–250.
- Wolke D (2000) Probleme bei Neugeborenen und Kleinkindern. In: Schneider S, Margraf J (Hrsg.) *Lehrbuch der Verhaltenstherapie: Grundlagen - Diagnostik - Verfahren - Rahmenbedingungen* 463–480. 2 Springer, Berlin [u.a.].
- Wolke D, Rizzo P, Woods S (2002) Persistent infant crying and hyperactivity problems in middle childhood. *Pediatrics* 109: 1054–1060.
- Woodruff TJ (2010) *Environmental impacts on reproductive health and fertility*. Cambridge University Press, Cambridge ;, New York.
- World Health Organisation (2010) *Reproductive Health*. http://www.who.int/topics/reproductive_health/en/ (2.09.2010).
- World Health Organisation (1999) *WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction*. 4 Published on behalf of the World Health Organization by Cambridge University Press, Cambridge, UK, New York, NY.
- Yang MS, Gill M (2007) A review of gene linkage, association and expression studies in autism and an assessment of convergent evidence. *Int J Dev Neurosci.* 25: 69–85.
- Ye X, Pierik FH, Hauser Rea (2008) Urinary metabolite concentrations of organophosphorous pesticides, bisphenol A, and phthalates among pregnant women in Rotterdam, the Netherlands: the Generation R study. *Environ. Res* 108: 260–267.
- Yilmaz Y, Glodny S, Razum O (2009) Soziale Netzwerkarbeit als alternatives Konzept für die Rekrutierung türkischer Migranten zu wissenschaftlichen Studien am Beispiel des Projektes saba.
- Yoon BH, Romero R, Park JSea (1998) Microbial invasion of the amniotic cavity with *Ureaplasma urealyticum* is associated with a robust host response in fetal, amniotic, and maternal compartments. *Am. J. Obstet. Gynecol* 179: 1254–1260.
- Zaharna M, Guilleminault C (2010) Sleep, noise and health: Review. *Noise Health.* 12: 64–69.
- Zhao HX, Mold MD, Stenhouse EAea (2001) Drinking water composition and childhood-onset Type 1 diabetes mellitus in Devon and Cornwall, England. *Diabet. Med* 18: 709–717.
- Zhao J, Bradfield JP, Li Mea (2009) The role of obesity-associated loci identified in genome-wide association studies in the determination of pediatric BMI. *Obesity (Silver Spring)* 17: 2254–2257.
- Zhao J, Bradfield JP, Zhang Hea (2010) Examination of all type 2 diabetes GWAS loci reveals HHEX-IDE as a locus influencing pediatric BMI. *Diabetes* 59: 751–755.
- Ziegler A, Nepom GT (2010) Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. *Immunity* 32: 468–478.
- Ziegler A, Schmid S, Huber Dea (2003) Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 290: 1721–1728.
- Zoeller TR (2010) Environmental chemicals targeting thyroid. *Hormones (Athens)* 9: 28–40.

NAME	ZEIT-RAUM	SAMPLE-SIZE	TEIL-NEHMENDE	ANGABEN ZU RESPONSE	METHODEN	KOSTEN	ZIELE	DURCHFÜHRENDE INSTITUTION/ VERBÜNDE
Amsterdam Born Children and their Development (ABCD) cohort	Rekrutierung: 2003-2004 20 Jahre follow-up	7.051	Schwangere (13-18 SW) mit ihren Neugeborenen	67%	Interview/Fragebögen Untersuchungen Biolog. Proben (Blut Mutter/Kind)	k.A.	Prospektive Kohortenstudie zum Zusammenhang zwischen Lebensstil, psychosozialen Bedingungen, Ernährung während der Schwangerschaft und der Gesundheit des Kindes bei der Geburt sowie weiteren Kindesentwicklung	Municipal Health Service Amsterdam; Academic Medical Centre/ University of Amsterdam; VU University Medical Centre Amsterdam
Born in Bradford (BiB)	Rekrutierung: 2007-2010 18 Jahre follow-up	10.000	Schwangere (19-28 SW) mit ihren Neugeborenen, auch Väter	k.A.	Interview/Fragebögen Untersuchungen Biolog. Proben (Nabelschnurblut, Urin/Blut Mutter, Speichel Vater)	k.A.	Identifikation von Faktoren, die das Wohlbefinden fördern oder zur Krankheit beitragen.	Bradford Institute for Health Research, UK
Danish National Birth Cohort (DNBC)	Start: 1996 Schwangerschaft bis zum 11. Lebensjahr Geplant: Life-Long-FU	96.986	Schwangere Frauen (im 1. Trimester) und deren Kinder ab der Geburt.	Teilnahmequote: ~60% geschätzt nach Pilotphase	Interviews/Fragebögen Biolog. Proben (Blut Mutter + Nabelschnur) Alle weitere Daten aus Gesundheitsregistern	k.A.	Erforschung von kurz- und langfristigen Konsequenzen intrauteriner und frühkindlicher Belastungen	Danish Epidemiology Science Centre des Statens Serum Instituts
Dioxin-Kinder-Studie Duisburg (DKSD)	2000-2004	234	Schwangere mit ihren Neugeborenen aus Duisburg bis zum 18. Lebensmonat	k.A.	Interview/Fragebögen Untersuchungen Umweltbelastungen Biolog. Proben (Blut, Nabelschnur, Urin/Blut Mutter, Muttermilch)	k.A.	Einfluss von Dioxinen und dioxin-ähnlichen Substanzen auf die frühkindliche Entwicklung	Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin, Ruhr-Universität Bochum (RUB) Abteilung für Neuro- und Verhaltenstoxikologie und Instituts für Umweltmedizinische Forschung (IUF), Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study (Donald)	Start: 1985 3. Lebensmonat bis 19. Lebensjahr (weibl.) bzw. 22. Lebensjahr (männl.)	z.Z. ca. 750 Offene Kohorte (in/out ungefähr gleich)	Säuglinge im 3. Lebensmonat bis zum 19. Lebensjahr (weibl.) bzw. 22. Lebensjahr (männl.) aus Dortmund	Rekrutierung erfolgt über Informationen in der Entbindungsstation und über die Weitergabe an Bekannte. Eintritt/Austritt pro Jahr ist ca. 40-50 Individuen. Aus Gründen der Rekrutierung sind Familien der oberen sozialen Schichten überrepräsentiert	Interviews/Fragebögen Untersuchungen Biolog. Proben (Urin, Blut)	k.A.	Die Sammlung von Daten zum Ernährungsverhalten und zum Wachstum von gesunden Kindern - von der Geburt bis zum Ende ihres Wachstums. Die Untersuchung komplexer Wechselwirkungen zwischen Ernährungsverhalten, Nahrungsverzehr, Wachstum, Entwicklung, Ernährungsstatus, Stoffwechsel und Gesundheit. Die Entwicklung, Erprobung und Bewertung wissenschaftlich begründeter Ernährungskonzepte für Säuglinge, Kinder und Jugendliche	Forschungsinstitut für Kinderernährung Dortmund (FKE)
Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance (ELFE)	Pilotphase: 2007 Start: 2011	20.000	Schwangere (ab der 28. SW) mit ihren Neugeborenen, auch Väter	Teilnahmequote: 55% Geschätzt nach Pilotphase	Interview/Fragebögen Untersuchungen Umweltbelastungen Biolog. Proben (Nabelschnurblut, Urin/Blut Mutter, Muttermilch)	k.A.	Längsschnittstudie, um die Interaktion verschiedener Faktoren während des gesamten Lebens bis ins Erwachsenenalter zu untersuchen und ihre Auswirkungen auf die individuelle körperliche, psychische, soziale und berufliche Entwicklung zu bestimmen	The National Institute for demographic studies (INED), The National Institute for Health and Medical Research (INSERM), the Institute for Public Health Surveillance (InVS), u.a.
German Infant Nutritional Intervention Study (GINIplus)	Rekrutierung: 1995-98 Follow-up ab Geburt	5.991	Gesunde Neugeborene mit und ohne Familiengeschichte bzgl. Allergien	k.A.	Interviews/Fragebögen Biolog. Proben (Blut, Nabelschnur, DNA) Untersuchungen (Haut, Pricktest, Lungenfunktion)	k.A.	Beschreibung der Kindergesundheit in Deutschland mit Schwerpunkt auf der Entwicklung von atopischen Erkrankungen. Zur Ermittlung der Auswirkungen von Ernährung in der Kindheit, Umwelteinflüssen und genetische Prädisposition	Helmholtz Zentrum München Institute of Epidemiology

NAME	ZEIT-RAUM	SAMPLE-SIZE	TEIL-NEHMENDE	ANGABEN ZU RESPONSE	METHODEN	KOSTEN	ZIELE	DURCHFÜHRENDE INSTITUTION/ VERBÜNDE
German Neonatal Network (GNN)	Start: 2009 Von der Geburt bis zum 6. Lebensjahr	Geplant: 20.000	Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm	Noch nicht bekannt	Untersuchungen während des klinischen Aufenthaltes Interviews/Fragebögen (Eltern) Biolog. Proben (Speichel, Nabelschnur, DNA)	k.A.	Etablierung eines Deutschen Frühgeborenen-Netzwerks, das die Effekte genetischer und klinischer Risikofaktoren, die Einflüsse zentrumspezifischer Behandlungsstrategien und die Auswirkungen randomisierter Studien auf die langfristige Entwicklung von Frühgeborenen untersucht	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Campus Lübeck
Identification and prevention of dietary- and lifestyle-induced health effects in children and infants (IDEFICS).	2006-2011	16.515	Kinder zwischen 2 und 10 Jahren aus EU-Ländern (Belgien, Dänemark, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Italien, Spanien, Schweden, Ungarn, Zypern)	k.A.	Interviews/Fragebögen (Eltern, Kind) Untersuchungen (Fitness Kind) Biolog. Proben (Blut, Urin, Speichel)	15 Mio. €	Erforschung der Risiken von Übergewicht und Fettleibigkeit bei Kindern sowie damit verbundenen Erkrankungen; Erfassung, inwieweit Sinneswahrnehmung und Präferenzen von Kindern die Entstehung von Übergewicht beeinflussen	Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin (BIPS) im Auftrag der Europäischen Union
Kinder- und Jugendgesundheits-survey (KIGGS)	2003-2006 (evtl. weitere Erhebungen)	17.641	Kinder im Alter von 0-17 Jahren. Migrantanteil: 17%	Teilnahmequote: 66,6%	Interviews/Fragebögen (Mutter/Kind) Untersuchungen (Kind) Biolog. Proben (Blut, Urin)	Ca. 10 Mio. €	Erhebung und Analyse umfassender Daten zur gesundheitlichen Lage von Kindern und Jugendlichen in Deutschland	Robert-Koch-Institut (RKI)
Kinder-Umwelt-Survey (KUS)	2003-2006	1.790	Kinder im Alter von 3-14 Jahren	Teilnahmequote: 52,6%	Interviews/Fragebögen (Eltern/Kind) HBM (Blut, Urin), Umweltbelastungen (Innenraumluft, Hausstaub, Lärm, Trinkwasser) Umweltmodul des KiGGS	k.A.	Erfassung und Analyse umfassender Daten zur Belastung von Kindern mit gesundheitsrelevanten Umweltschadstoffen und -noxen, Untersuchung der Auswirkungen von Umweltbelastungen auf die kindliche Gesundheit	Umweltbundesamt
LISAPlus	Rekrutierung: 1997-99 Follow-up ab Geburt	3.097	Gesunde Neugeborene	Teilnahmequote: 55%	Fragebögen Biolog. Proben (Blut, Nabelschnur, DNA) Umweltbelastungen (Hausstaub, Allergene u.a.) Untersuchungen (2. und 6. Lebensjahr)	k.A.	Um den Einfluss von Lebensstil-Faktoren, Umwelteinflüssen und gesundheitsrelevanten Verhaltensweisen auf die Entwicklung des Immunsystems und das Auftreten von allergischen Erkrankungen bei Kindern zu bestimmen	Helmholtz Zentrum München Institute of Epidemiology
Survey of Neonates in Pomerania (SNiP)	Start: 2002 Seit 01.12.08 keine Rekrutierung mehr	7.000	Neugeborenen	~80% der in Frage kommenden Mütter füllten einen Fragebogen aus	Interviews/Fragebögen Biolog. Proben (Nabelschnur, Plazenta, Speichel der Mutter)	k.A.	Erfassung der gesundheitliche Lage von Neugeborenen und ihren Familien flächendeckend in der Region. Erforschung der Ursachen für angeborene Gesundheitsstörungen. Bestimmung von Wechselwirkungen äußerer Umweltfaktoren, Lebensbedingungen und genetischen Einflüssen auf die Gesundheit der Neugeborenen.	Institut für Community Medicine, Uni Greifswald Abt. Versorgungsepidemiologie und Community Health
Swiss Etiological Study of Adjustment and Mental Health (SESAM)	Start: 2007 Antrag Abbruch: 2008	Geplant: 3.000 Neugeborene Wg. mangelnder Teilnahme eingestellt	Schwangere Frauen (ab der 20. Schwangerschaftswoche) und deren Kinder ab der Geburt bis zum 20. Lebensjahr sowie Eltern und Großeltern	Wg. mangelnder Teilnahme eingestellt	Interviews/Fragebögen Biolog. Proben	10.20 Mio. CHF für die ersten 4 Jahre. 9.80 Mio. CHF werden bis zum Abbruch verbraucht sein	Ursachen und Entwicklung psychischer Gesundheit, Zusammenhänge zwischen sozio-ökonomischen Rahmenbedingungen, genetisch-biologischer Ausstattung, Schwangerschaftsverlauf, psychologischen Faktoren bei Eltern und Großeltern und der langfristigen Entwicklung (biologisch, sozial, psychologisch) des Kindes sollen besser verstanden werden	Nationaler Forschungsschwerpunkt, Universität Basel

NAME	ZEIT-RAUM	SAMPLE-SIZE	TEIL-NEHMENDE	ANGABEN ZU RESPONSE	METHODEN	KOSTEN	ZIELE	DURCHFÜHRENDE INSTITUTION/ VERBÜNDE
The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)	Rekrutierung: 1990-92 Follow-up ab Geburt	14.541	Schwangere Mütter (möglichst früh in der Schwangerschaft), deren Kinder und Väter	Teilnahmequote: 85%	Interviews/Fragebögen Biolog. Proben (von Mutter, Vater, Kind) Umweltbelastungen (Luftverschmutzung, Magnetische Strahlung, Lärm u.a.)	k.A.	Bestimmung von Faktoren, insbesondere genetische und umweltbedingte, die Gesundheit von Kindern und ihre Entwicklung beeinflussen	University of Bristol, UK Department of Social Medicine
The BAMSE Project	Rekrutierung: 1994-1996 14 Jahre follow-up	4.089	Säuglinge (3-4 Lebensmonat)	Teilnahmequote: 75%	Interview/Fragebögen Untersuchungen Umweltbelastungen Biolog. Proben (Urin/Blut)	k.A.	Bestimmung von Risikofaktoren für Asthma und anderen allergischen Erkrankungen im Kindesalter	Department of Environmental Health, Stockholm
The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study	Start: 2004	7.801	Kinder mit high-risk HLA-DR,DQ Genotypen und einem Höchstalter von 4,5 Monaten. Rekrutierung über 6 internationale Studienzentren (USA: Seattle, Denver, Augusta; Finland: Turku; Sweden: Malmö; Germany: München).	Geschätzte Teilnahmequote: ~45%	Interview/Fragebögen Untersuchungen Umweltbelastungen (Trinkwasser) Biolog. Proben (Blut, DNA, mRNA, Nabelschnur, Blut Mutter, Stuhlproben, Fußnägel)	k.A.	Die TEDDY Studie erforscht die genetischen und gen-umweltbedingten Ursachen des Typ 1 Diabetes bei Kindern	National Institutes Of Health (NIH), u.a. Germany: Institut für Diabetesforschung München
The Generation R Study	Rekrutierung: 2002-2006 Follow-up ab Geburt	9.778	Schwangere (< 12 SW) mit ihren Neugeborenen, auch Väter	Teilnahmequote: 61%	Interview/Fragebögen Untersuchungen Biolog. Proben (Nabelschnurblut, Urin/Blut Mutter)	k.A.	Studie zur Bestimmung früher umweltbedingter und genetischer Ursachen des normalen und anormalen Wachstums, der Entwicklung der Kindergesundheit bis hin zum jungen Erwachsenenalter	Erasmus Medical Center, the Erasmus University of Rotterdam
The German Multicenter Atopy Study (MAS-90)	Start: 1990 6 Jahre follow-up	1.314	Neugeborene aus 6 Geburtskliniken der 5 Städte Berlin, Düsseldorf, Freiburg, Mainz und München	Für 73% der Teilnehmenden liegen Daten aus dem kompletten Follow-up über 6 Jahre vor	Interviews/Fragebögen Untersuchungen (durch Allergologen) Biolog. Proben (Nabelschnur, Blut, Urin)	k.A.	Beschreibung des natürlichen Verlaufs allergischer Symptome und Erkrankungen. Bestimmung von Risikofaktoren und Prädiktoren für Asthma und allergische Erkrankungen	Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité, Berlin
The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa)	Start: 1998	108.000	Frauen ab der 17.-18. Schwangerschaftswoche und deren Kinder ab der Geburt. Nach Möglichkeit auch Väter	Teilnahmequote: 42,7%	Fragebögen Biolog. Proben (Blut Mutter/ Vater, Urin Mutter während der Schwangerschaft, RNA d. Nabelschnur)	45 Mio. \$ für die ersten 10 Jahre.	To find causes of serious diseases in mothers and children.	Norwegian Institute of Public Health Division of Epidemiology
The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) birth cohort study	Rekrutierung: 1996-1997 8 Jahre follow-up	4.000	Schwangere (13-18 SW) mit ihren Neugeborenen, auch Väter	Teilnahmequote: ca. 55%	Interview/Fragebögen Untersuchungen Biolog. Proben (Blut Mutter/Vater/Kind)	k.A.	Um die Wirkung von Hausstaubmilben auf die Häufigkeit von Asthma in der Kindheit (Intervention Study) zu untersuchen; Um die Häufigkeit von Asthma bei Kindern von 0 bis 8 Jahren (Natural History Study) zu untersuchen.	The Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) ; Centre for prevention and health services research, NL
Ulm Birth Cohort Study	2000-2006 Von der Geburt bis zum 4. Lebensjahr	1.066	Gesunde Neugeborene, die zwischen Nov. 2000 und Nov. 2001 geboren wurden, ihre Geschwister und Eltern.	67% aller möglichen Teilnehmer konnten in die Kohorte eingeschlossen werden.	Interviews Untersuchungen Biolog. Proben	k.A.	Erfassung von Helicobacter pylori Infektionen in der frühen Kindheit.	Deutsches Krebsforschungszentrum, Uni Heidelberg
US National Children's Study (NCS)	Start: 2009 Schwangerschaft bis zum 21. Lebensjahr der Kinder.	Geplant: 100.000	Schwangere Frauen (im 1. Trimester) und deren Kinder mit Geburtsort in den USA ab der Geburt bis zum 21. Lebensjahr.	Noch nicht bekannt.	Interviews/Fragebögen Untersuchungen (Mutter/Kind) Umweltbelastungen (Wasser, Luft, Boden u.a.) Biolog. Proben (Blut, Urin, Muttermilch, DNA, RNA u.a.)	ca. 18 Mio. \$ pro Jahr	Umfassende Erforschung von umweltbedingten Risikofaktoren und individueller Disposition bei Erkrankungen von Kindern.	Child Health and Human Development (NICHD), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), United States Environmental Protection Agency (EPA), National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS)

Konzepterstellung für eine umweltepidemiologische Geburtskohorte als Beitrag zur gesundheitsbezogenen Umweltbeobachtung des Bundes (GUB)

Protokoll des 1. Fachgesprächs vom 11.12.2009

Anwesend: Teilnehmerliste am Ende des Dokuments

Protokoll: Silke Andrich (Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE), Universitätsklinikum Essen)

Top 1 Begrüßung

Die Begrüßung erfolgt durch Herrn Dr. Gies, Frau Dr. Kolossa-Gehring (beide Umweltbundesamt, UBA) sowie Prof. Jöckel (IMIBE).

Top 2 Vorstellung der bisherigen Planung

Herr Schmidt (IMIBE) trägt die bisherigen Überlegungen zu Aspekten der Konzepterstellung der umweltepidemiologischen Geburtskohorte des Bundes vor.

Dieser Vortrag ist im Anhang zur Verfügung gestellt.

Top 3 Diskussion zu Aspekten des Studiendesigns

Integratives Konzept

Zum im Vortrag vorgestellten Integrativen Konzept fügt Prof. Jöckel hinzu, dass es sich vorrangig um einen Hinweis für das UBA handelt, wie die Geburtskohorte zusätzlich genutzt werden könnte. So besteht die Möglichkeit, die Eltern im Querschnitt mitzuerfassen und einen Kinder-Survey über verschiedene Altersklassen durch den Einbezug der Geschwister zu realisieren. Durch den zusätzlichen Einbezug kinderloser Singles und Paare könnte so auch ein repräsentativer Bevölkerungsquerschnitt gewährleistet werden. Der Fokus der Konzepterstellung liegt zunächst aber auf der Geburtskohorte selbst.

Zeithorizont

Prof. Ahrens (Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin) erkundigt sich nach dem angestrebten Zeithorizont. Prof. Jöckel erläutert dazu, dass es sich um einen pragmatischen Planungsauftrag handelt, in dem eine detaillierte Konzepterstellung bis hin

zum 6. Lebensjahr angestrebt wird. Darüber hinaus wird die Nachverfolgung vom 6. bis zum 18. oder 20. Lebensjahr flexibel geplant werden.

Einverständniserklärung, Datenschutz- / Ethische Probleme

Die Probleme im Bereich Datenschutz werden als vielfältig angemerkt. Als ein kritischer Punkt gilt hierbei die Nicht-Einwilligungsfähigkeit von Kindern. Verbindliche Gespräche mit Datenschutzbeauftragten sollen helfen, mögliche Probleme frühzeitig zu identifizieren.

Herr Dr. Thyrian (Institut für Community Medicine, Universität Greifswald) gibt zusätzlich zu bedenken, dass die Unterzeichnung einer Einverständniserklärung seitens der Eltern umso eher ausbleiben wird, je stärker die Invasivität der Untersuchungen sei.

Frau Dr. Zöllner (Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg) merkt an, dass es keine ethische Rechtfertigung für die Erfassung von 200.000 Studienteilnehmern bei Fragestellungen gäbe, für die eine Rekrutierung von 1000 Probanden zur Ermittlung valider Ergebnisse ausreichen würde. Dies gilt besonders in Bezug auf eine Blutentnahme. Frau Dr. Zöllner wirft die Frage auf, wie mit den individuellen Untersuchungsergebnissen der Studienteilnehmer umgegangen werden soll und was den Eltern als Nutzen für ihre Kinder durch die Teilnahme an den jeweiligen Untersuchungen angeboten werden kann. In diesem Zusammenhang wird auch auf die Notwendigkeit einer zeitnahen Befundung hingewiesen. Prof. Jöckel sieht die Bereitschaft der Teilnahme sehr eng mit ethischen Überlegungen verknüpft. Es muss also jeweils gut abgewogen werden, ob und welche Informationsweitergabe vertretbar ist. Frau Dr. Kolossa-Gehring fügt hinzu, dass hierbei auf eine langjährige Erfahrung durch die Kooperation mit dem Robert-Koch Institut (RKI) bei der Durchführung des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KIGGS) bzw. des Kinder-Umwelt-Surveys (KUS) zurückgegriffen werden kann.

Prof. Fehr (Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit des Landes NRW) schlägt vor, die Einverständniserklärung durch einen Vertrag („Contract“) zu ersetzen, wie es in jüngster Zeit in Studien häufig praktiziert wird. Ebenfalls sei üblich, den Probanden für jedes neue Modul nach seinem Einverständnis zu fragen und keine allgemeingültigen Erklärungen einzusetzen. Prof. Jöckel merkt an, dass bei Einverständniserklärungen die Abklärung des Umgangs mit Ergebnissen, die für die Probanden relevant sind (Probanden benennen Punkte, zu denen sie (nicht) informiert werden möchten, Stichwort: „Recht auch auf Nichtwissen“), bedacht werden muss. Es ist geplant, die Ethikkommission zu involvieren, wenn offene Punkte geklärt werden müssen. Frau PD Moebus (IMIBE) will Erfahrungen aus anderen Studien berücksichtigen und den aktuellen Bedingungen zum Datenschutz anpassen. Datenschützer fordern zurzeit, dass jeder einzelne Untersuchungspunkt benannt und detailliert beschrieben wird. Prof. Wichmann (Helmholtz Zentrum München, Institut für Epidemiologie) hält dies nicht für die gängige Praxis. Häufig reiche es aus, eine Aufzählung der Erkrankungsgruppen, die

untersucht werden sollen, aufzulisten. Ein Vertrag wird als zu aufwändig erachtet. Prof. Wichmann regt an, Entwicklungen zu sichten und einen Katalog mit Möglichkeiten sowie Bewertung dieser zu erstellen. Überdies ist zu klären, in welchem Alter die Kinder die Einverständniserklärung erneuern müssen. Verschiedene Modelle sollen überlegt und diskutiert werden.

Herr Dr. Thyrian merkt an, dass sich die Response drastisch verringern wird, wenn sowohl die Mutter, als auch der Vater ihr Einverständnis erteilen sollen. Weiter gilt zu bedenken, ob der Lebenspartner oder der biologische Vater als Vater zu betrachten ist, und wie bei einer Trennung der Eltern im Hinblick auf die Einverständniserklärung verfahren werden soll. Prof. Jöckel stimmt Herrn Dr. Thyrian zu, dass dieses Verfahren politisch und kommunikativ abgesichert werden muss, damit im günstigsten Falle nur das Einverständnis der Mutter eingeholt werden muss. Herr Dr. Thyrian weist darauf hin, dass dann die Mutter gegebenenfalls keine Fragen zum Vater beantworten dürfe.

Prof. Ahrens berichtet über Erfahrung mit der Ethikkommission in Brüssel. Für eine Studie sollte hier das Einverständnis zur Teilnahme für 2- bis 3-Jährige eingeholt werden. Dabei war die Hürde, beide Eltern nach dem Einverständnis zu fragen, wesentlich höher als die kindliche Bereitschaft zur Teilnahme zu ermitteln.

Prof. Fehr berichtet über das Vorgehen im Rahmen des Aufbaus der US National Biobank, bei dem durch Gespräche mit mehrere Fokusgruppen die Einstellungen der Bürger und ihre Präferenzen für eine Teilnahme sowie die Art und Weise der Gestaltung und expliziten Inhalte einer teilnahmefördernden Einverständniserklärung ermittelt wurden.

Kooperation / Anbindung an die Nationale Erwachsenen-Kohorte

Prof. Wichmann schlägt vor, über das in der Nationalen Erwachsenen-Kohorte bereits rekrutierte und charakterisierte Elternteil Ungeborene mit Beginn der Schwangerschaft einzuschließen. Kumulativ rechnet Prof. Wichmann durch dieses Vorgehen mit circa 40.000 Kindern. Prof. Jöckel merkt an, dass die Rekrutierung über die Nationale Erwachsenen-Kohorte zwar schon angedacht, dies aber zunächst aus Gründen der Repräsentativität zurückgestellt wurde, da die dort erzielbare Teilnahmequote (40-60%) deutlich hinter dem zurückbleibt, was in Geburtskohorten erreicht werden kann. Als Idealziel solle doch möglichst jedes Kind, das in einem bestimmten Zeitraum in der Studienregion geboren wird, in die Studie eingeschlossen werden. Herr Dr. Heinrich (Helmholtz Zentrum München, Institut für Epidemiologie) ergänzt dazu, dass durch eine Anbindung an die Nationale Erwachsenen-Kohorte Fragen zur Fertilität, der ungewollten Kinderlosigkeit sowie der Dauer bis zur erfolgreichen Empfängnis untersucht werden könnten. Dies wäre ein klares Alleinstellungsmerkmal im Vergleich zu anderen Geburtskohorten. Seiner Auffassung nach sollte die Idee der Anbindung an die Nationale Erwachsenen-Kohorte nicht leichtfertig

verworfen werden. Prof. Jöckel merkt dazu an, dass die Planungsprozesse parallel laufen und die Konzepte selbstverständlich gut zueinander positioniert werden sollen. Zudem sei auch die Einbindung von Eltern der teilnehmenden Kinder als potentielle Probanden für die Nationale Erwachsenen-Kohorte denkbar. Eine Vernetzung mit der Nationalen Erwachsenen-Kohorte könnte auch hinsichtlich einer Humanprobenbank wichtig sein, da die in der Geburtskohorte gewonnenen Proben u. a. für spätere Analysen eingefroren werden sollen.

Stichprobengröße / Fallzahlen

Frau Dr. Zöllner äußert die Befürchtung, dass sich bei 200.000 Studienteilnehmern auch für geringe Effekte leicht Signifikanzen ergeben können und führt die Frage an, was dann noch als wahrer bzw. relevanter Effekt zu werten ist. Eine kleinere Kohortengröße (von z.B. 10.000 Probanden) sollte ihrer Meinung nach ausreichen, um wirklich wichtiges zu detektieren. Prof. Jöckel nimmt die Kritik auf und erklärt, dass die Größe von 200.000 relativierend zu betrachten ist: Es sollen möglicherweise über mehrere Jahre mehrere Regionen in verschiedenen Bundesländern einbezogen werden. Deshalb muss eine ausreichend große Stichprobe sicherstellen, dass sich auch regionale Untersuchungen in Größenordnungen bewegen, die Trendanalysen zulassen. Es wird letztlich um die Frage gehen, wie sensitiv das Instrument der Kohorte sein soll und wie die Finanzierung bewerkstelligt wird. Auch 100.000 Studienteilnehmer können je nach Fragestellung sinnvoll sein. Prof. Jöckel merkt an, dass Gen-Umwelt-Interaktionseffekte hohe Fallzahlen erfordern. Außerdem ist die Vergleichbarkeit mit internationalen Geburtskohorten zu bedenken, die ebenfalls mit großen Stichproben aufwarten.

Prof. Wichmann bekräftigt, dass zur Detektierung von Gen-Umwelt-Interaktionseffekten große Stichproben benötigt werden und führt weiter aus, dass Kohorten zudem durch einen relativ hohen Loss to Follow-up gekennzeichnet sein können. Es werden aber für bestimmte Endpunkte Fallzahlen benötigt, die nur bei einer ausreichend großen Kohorte zu erwarten sind. In diesem Zusammenhang wird auch auf die Vorgehensweise im Rahmen der US National Children's Study verwiesen und auf die damit verbundenen Kosten.

Frau Prof. Ziegler (Institut für Diabetesforschung, Technische Universität München) merkt an, dass die Prävalenz der jeweiligen betrachteten Erkrankung für die Kohortengröße relevant ist – geringere Inzidenzen erfordern dementsprechend größere Stichproben, um Effekte ermitteln zu können. Sie resümiert, dass es folgeschwer wäre, wenn chronische Erkrankungen nicht untersucht würden.

Prof. von Kries (Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München) merkt an, dass eine detaillierte psychologische Untersuchung bei 200.000 Studienteilnehmern kaum machbar ist.

Prof. Jöckel rückversichert sich beim Auditorium, dass die im Vortrag dargelegten Überlegungen zur Stichprobengröße von mehreren 10.000 bis hin zu 200.000 keine Einwände erzeugen. Grundsätzlich werden keine Einsprüche vorgebracht, wobei die Rekrutierung von 200.000 nicht von allen Anwesenden uneingeschränkt befürwortet wird.

Rekrutierungsansatz

Prof. Wichmann begrüßt den Ansatz, die Rekrutierung bereits über die werdenden Mütter möglichst früh in der Schwangerschaft (1. Trimester) anzusetzen. Allerdings gibt er mögliche Schwierigkeiten bei der Realisierung eines günstigen Zugangs zu dieser Gruppe zu bedenken, die unter anderem in den Strukturen bei der Durchführung vorgeburtlicher Untersuchungen in Deutschland begründet liegen. Prof. Göpel (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin) favorisiert die Rekrutierung über Schwangere ebenfalls, da Frühgeburtlichkeit als wichtiges Outcome und die dafür relevante Datenerhebung während der pränatalen Phase mit berücksichtigt werden sollte.

Prof. Jöckel merkt an, dass eine regionentypische Rekrutierung (d.h., eine Rekrutierung, die regionalen Unterschieden mit der Wahl jeweils geeigneter Vorgehensweisen anzupassen ist) und nicht ein bundesweites Random-Sample angestrebt wird. Für eine regionentypische Rekrutierung ist es wichtig, das Vertrauen der Bewohner zu gewinnen und vor Ort präsent zu sein. Prof. Jöckel merkt an, dass es gerade im Hinblick auf größere Fallzahlen bedeutend sein wird, möglichst viele epidemiologische Gruppen zu beteiligen. Die Rekrutierung solle dann über verschiedene Zentren laufen, wobei die Bestimmung dieser noch in weiter Ferne liegt.

Herr Dr. Harder (Klinik für Geburtsmedizin, Charité - Universitätsmedizin Berlin) hält den Rekrutierungszeitpunkt im 1. Trimester der Schwangerschaft für unrealistisch und glaubt, dass es selbst im 2. Trimester noch sehr schwierig bleibt, da gängige Strukturen für eine systematische Ansprache fehlen. Zudem wäre mit extremen Selektionseffekten durch eine Rekrutierung in niedergelassenen Praxen zu rechnen. Die aus den USA bekannte Variante einer präkonzeptionellen Rekrutierung wird allerdings kaum finanzierbar sein.

Prof. Jöckel geht auf die Chancen einer multimodalen Ansprache (z.B. Aushändigung eines Informationsblatts der Studie beim Verkauf von Schwangerschaftstests) ein und benennt die Notwendigkeit, bereits an dieser Stelle einen Mehrwert für eventuelle Studienteilnehmer zu schaffen. Es wird auch betont, dass die frühe Rekrutierung bei werdenden Müttern nicht als Ausschlusskriterium zu sehen ist. Es ist nicht das Ziel 200.000 Ungeborene im 1. Trimester der Schwangerschaft zu rekrutieren, sondern Ungeborene möglichst ab dem 1. Trimester, aber auch bis circa eine Woche nach der Geburt, einzubeziehen. Zum regionalen Ansatz sei gesagt, dass insgesamt der Anspruch auf eine Vollerhebung besteht, die über einen größeren Zeitraum erfolgt. Diese kann entweder aufgrund eines Top-Down Modells

(Allgemeiner Beschluss zur Frage, was, wie, wo und wann in Bezug auf den Untersuchungsraum erreicht werden soll) oder eines Bottom-Up Modells (Rekrutierungszentren liefern klare Definition des Erhebungsgebietes und sind dann eigenständig in der Durchführung) gestaltet werden. Auf die Bedeutung von professioneller Öffentlichkeitsarbeit / PR für eine breite Akzeptanz in der Bevölkerung wird ebenfalls hingewiesen.

Herr Dr. Wiesel (Geburtenregister „Mainzer Modell“, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz) weist darauf hin, dass motivierte Partner in den jeweiligen Arztpraxen notwendig für eine hohe Teilnahmequote sein werden.

Erhebungen

Herr Dr. Heinrich merkt an, die Gruppe der Pädiater mit einzubeziehen, und rät deshalb zu einer Kontaktaufnahme mit den pädiatrischen Gesellschaften zur Nutzung des Vertrauensverhältnisses zwischen Pädiater und Studienteilnehmer. Frau Dr. Zöllner rät alternativ dazu, ein Untersuchungszentrum einzurichten, um den logistischen Aufwand zu minimieren und bessere Schulungen des Personals zu garantieren. Diese Position wird auch von Frau Dr. Kersting vertreten. Prof. Wichmann fügt hinzu, dass Pädiater zudem oft nicht ausreichend motiviert sind für die Mitwirkung an einem solchen Projekt.

Prof. von Kries hält die Rekrutierungszahl für gut begründet, findet aber die Erfassung individueller Aspekte bei solchen Größenordnungen äußerst schwierig. Prof. Jöckel erwidert, dass es darauf ankommen wird, zunächst Strukturen zu schaffen. So könnten die U1-U9 Vorsorgeuntersuchungen weitere Erhebungsknotenpunkte darstellen. Bereits vorhandene Strukturen (nicht die bei U1-U9 anfallenden Daten selbst) und Zeitpunkte, an denen aktive Eltern sowieso schon für die Gesundheit ihrer Kinder unterwegs sind, könnten so für die Untersuchungen im Rahmen der Geburtskohorte genutzt werden.

Herr Dr. Thyrian merkt an, die Idee einer Modularität – also die Untersuchung/Erhebung zu bestimmten Fragestellungen nur in Subsamples – zu befürworten.

Zielsetzungen

Prof. Fehr fordert, den Sinn und Zweck der Geburtskohorte gründlicher zu diskutieren. Es wünscht sich, dass Ziele klarer benannt und die erwartbaren Gesundheitsgewinne stärker betont werden. Prof. Jöckel erklärt, dass ein unmittelbarer Nutzen die Gesundheitsberichterstattung und die sorgfältige Beschreibung von Umweltbelastungen und ihren Auswirkungen sei. So werden zurzeit häufig Einflüsse von Umweltbelastung auf Gesundheit und Wohlbefinden thematisiert, eindeutige Belege fehlen hier aber oftmals. Zudem ist der Anschluss an internationale Forschungsvorhaben von zentraler Bedeutung.

Daten anderer Länder sollen so genutzt, verglichen und Kooperationen geschlossen werden können.

Frau Prof. Hornberg (Fakultät für Gesundheitswissenschaften Bielefeld) bittet um detaillierte Informationen dazu, wie der Begriff der sozialen Schichtung und der Umweltbegriff zur Charakterisierung der unterschiedlichen Studienregionen definiert sein sollen. Frau PD Moebus erklärt, dass zu solchen detaillierten Aspekten im derzeit frühen Planungsstand noch keine genauen Angaben gemacht werden können. Prof. Jöckel ergänzt, dass der Kinder-Umwelt-Survey (KUS) in Bezug auf den Umweltbegriff als Maßstab herangezogen werden kann.

Frau PD Moebus erklärt, dass in einer solchen Kohortenstudie – auf lange Sicht gedacht – neben spezifischen Fragestellungen auch Themen berücksichtigt werden sollten, die heute noch nicht im Mittelpunkt des Interesses stehen bzw. als relevant erscheinen. Die Herausforderung einer solchen Studie ist, ihre Bedeutung auch für die nächsten 10 bis 20 Jahre sicherzustellen. Es muss also Raum für grundsätzliche Überlegungen zu weiteren interessanten Themenbereichen, aber auch zu grundlegenden Aspekten des Designs geben. Zu einem späteren Zeitpunkt werden dann enger gefasste, hypothesengesteuerte Fragestellungen abgeleitet.

Prof. Fehr merkt an, dass wenn Unterschiede in den Regionen bestehen, natürlich auch in mehreren Regionen rekrutiert werden müsse. Inhaltlich sei aber klar festzulegen, was genau untersucht werden soll.

Prof. von Kries fasst seine wichtigsten Fragen zusammen: Was ist die zündende Idee der Geburtskohorte? Wo liegen Probleme im Kindes- und Jugendalters? Welche Probleme werden durch diese Kohorte gelöst? Prof. Jöckel weist hier exemplarisch auf die Erforschung von Diabetes und ADHS hin. Frau PD Moebus ergänzt, dass die Auswirkungen von Nanotechnologie und Lärm auf jeden Fall zu berücksichtigen sind. Auch die Erfassung von kognitiven Fähigkeiten und ihre Beeinträchtigung durch Umwelteinflüsse werden als ein auch für die Eltern wichtiges und aktuelles Thema benannt. Grundsätzlich wird die Studie vielfach diskutierte Beobachtungen bestätigen oder widerlegen können.

Prof. Wichmann regt an dieser Stelle an, die Geburtskohorte breit anzulegen und grundlegende Gesundheitsprobleme mit zu berücksichtigen.

Anreiz zur Teilnahme

Frau Dr. Zöllner rät dazu, die Motivation der Probanden nicht an die Gesundheitsberichterstattung zu koppeln. Sie geht davon aus, dass das Interesse erstickt, wenn dieser Punkt als Leitmotiv beschrieben wird. Der Zugewinn der Studienteilnehmer muss klar erkennbar sein. Prof. Jöckel unterstreicht ihre Ausführungen: Der Eigennutzen der Teilnehmenden muss in den Vordergrund gestellt werden, um die Teilnahme zu fördern.

Prof. Wilhelm (Institut für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin, Ruhr-Universität Bochum) spricht über den Eigennutzen/Mehrwert bestimmter Fragestellungen. So ist zum Beispiel der Dioxin-Gehalt im Blut für die meisten Eltern zunächst uninteressant. Eltern interessieren sich aber für die Entwicklung ihrer Kinder, so dass über dieses Thema die Möglichkeit bestünde, Anreize zur Teilnahme zu schaffen. Insgesamt sollte sich die Frage gestellt werden, welches die für Eltern besonders relevanten Outcomes sind.

Es wird außerdem angeregt, als exklusiven Anreiz für die Eltern eine 24-Stunden Telefon-Hotline einzurichten, die als Anlaufstelle für diverse Hilfeleistungen genutzt werden kann.

Spezifische Ansprache der sozial schwächeren Schichten und Migranten-Gruppen

Prof. Wichmann erörtert zur Problematik des Einbezugs von sozial schwächeren Personen und Migranten, dass genau diese Gruppen mit den höchsten Geburtenraten nur äußerst schwierig anzusprechen sind. Prof. Jöckel weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass im Rahmen von KIGGS Anstrengungen zur Bewältigung dieses Problems unternommen wurden und es daher vorhandene Instrumente gibt. Nichtsdestotrotz ist die Frage zu diskutieren, wie diese Gruppen aktiv einbezogen und möglicherweise sogar angereichert werden können. Es wird bedeutend sein, einen Mehrwert explizit für Migranten zu schaffen.

Frau PD Moebus bittet zum Aspekt der spezifischen Ansprache sozial schwächerer Schichten um Erfahrungsberichte, z.B. aus dem Bereich der Evaluierung von Adipositas-Programmen für Kinder. Prof. Ahrens merkt an, dass der Zugang zu dieser Klientel ein zentrales Problem darstellen kann und ein paternalistischer Ansatz diesbezüglich abschreckend wirken wird. Wichtig ist, sich mit den spezifischen Problemen dieser Gruppe auseinanderzusetzen, um eine geeignete Ansprache formulieren zu können. Frau Prof. Hornberg spezifiziert, dass ein kontinuierlicher, personalisierter Zugang verfolgt werden sollte, wie z.B. durch Street Worker in der sozialen Arbeit. Sie rät zur Kontaktaufnahme mit dem Bundesfamilienministerium.

Frau Dr. Kurth konstatiert (RKI), dass es sich bei den werdenden Eltern um eine Bevölkerungsgruppe handelt, die generell an Gesundheitsthemen interessiert ist. Finanzielle Anreize haben sich als erfolgreich herausgestellt. Eine Aufwandsentschädigung von 30 € wird hier als angemessen empfunden.

Prof. von Kries und Herr Dr. Wiesel führen aus, dass ein niederschwelliger Zugang über Familien-Hebammen in der Zusammenarbeit mit den Sozialämtern laufen könnte.

Frau Dr. Kuna (Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt) gibt noch zu bedenken, dass in sozialen Netzwerken der Informationsfluss und die finanziellen Anreize sorgfältig austariert und bedacht werden müssen. Ein negatives Image der Studie kann innerhalb sozialer Netzwerke schnell Verbreitung finden.

Prof. Fehr berichtet über ein BMG-Programm ‚Regionaler Knoten‘, in dem besonders benachteiligte Gruppen gezielt gefördert werden. Eventuell lässt sich darüber ein Zugang herstellen.

Prof. Razum merkt an, dass sich auch die Gruppe der Migranten sehr heterogen zusammensetzt. Er würde einen Zugang über bekannte Personen des Vertrauens der Eltern oder der Familie wählen. Nach einer erfolgreichen Rekrutierung sei generell eine Teilnahmebereitschaft vorhanden, wenn der Nutzen ausreichend kommuniziert wird. Prof. Wichmann fragt nach, ob türkische Mitarbeiter als Studienpersonal die Akzeptanz erhöhen könnten. Prof. Razum merkt hierzu an, dass dies wahrscheinlich nur über tatsächlich bekannte Personen des Vertrauens funktioniert. Der Community-Ansatz wird von allen Beteiligten als wichtig erachtet

Kooperation zwischen Robert-Koch Institut (RKI) und UBA

Prof. Wichmann fragt nach, ob der Einbezug der Breite an umweltbezogenen und weiteren Fragestellungen durch eine Kooperation zwischen dem RKI und dem UBA zu erreichen ist. Frau Dr. Kurth antwortet darauf, dass es eine stetige Zusammenarbeit zwischen dem RKI und dem UBA gibt. Für Umweltexpositionen ist das RKI allerdings nicht der erste Ansprechpartner und könnte hier von Ergebnissen des UBA profitieren. Herr Dr. Gies bestätigt den Eindruck von Frau Dr. Kurth und sieht eine starke Querverbindung zwischen beiden Institutionen.

Bemerkungen zur allgemeinen Vorgehensweise

Frau Dr. Kolossa-Gehring richtet noch einige Bemerkungen zur allgemeinen Vorgehensweise an das Auditorium: Da es sich um die Betrachtung von multifaktoriellen Einflussgrößen, relativ subtile, langfristige Effekte sowie um einen komplexen Sachverhalt handelt, wurde entschieden, die Konzepterstellung über einen längeren Zeitraum einem externen Partner zu verantworten. Zur Zielsetzung wurde formuliert, frühzeitig Transparenz über Entwicklungen zu schaffen und die „Key-Player“ möglichst früh einzubeziehen. Es war nicht die Zielstellung des 1. Fachgespräches einen komplexen Vorschlag vorzulegen und zu erörtern, vielmehr ist es gewünscht die Einschätzung der Experten zu relevanten Punkten zu hören.

Top 4 Vorstellung der Themenbereiche (inkl. Expositionen/Outcomes)

Herr Schmidt stellt die Herangehensweise bei der Definition von Themenbereichen sowie der Zusammenstellung und Strukturierung möglicher zu erfassender Expositionen und Outcomes vor.

Dieser Vortrag ist im Anhang zur Verfügung gestellt

Top 5 Diskussion der Themenbereiche (inkl. Expositionen/Outcomes)

Prof. Jöckel übernimmt die Leitung der Diskussion und bittet um Ergänzung, Bewertung, Verwerfung sowie Priorisierung der aufgeführten Inhalte.

Ergänzung, Bewertung, Verwerfung und Priorisierung von Themen

Prof. Ranft (Institut für umweltmedizinische Forschung, Düsseldorf) hebt hervor, dass die Erfassung der Outcomes das essentielle Element darstellt. An der Erhebung der Outcomes sollte nicht gespart werden, denn gerade im Hinblick auf die kindliche Entwicklung sind viele Dinge erst später relevant. Probenmaterial zu Erfassung der Exposition kann eingefroren und zu einem späteren Zeitpunkt retrospektiv untersucht werden.

Prof. Ahrens vermisst die konkrete Annäherung an das Forschungsziel. Ihm fehlen die präzise Beschreibung der Vorgehensweise und grundlegende Strukturierung hinsichtlich umfangreicher Untersuchungen, Einsatz von Fragebögen und Einbettung unterschiedlicher Module. Er rät dazu, das Zeitfenster und den Arbeitsaufwand besser zu beschreiben.

Herr Dr. Babisch (UBA) stellt auf den Vorteil ab, die gesundheitliche Entwicklung des Kindes bis ins Detail verfolgen zu können. Darüber hinaus betont er die Bedeutung von Confoundern wie Kinderkrankheiten. Diese müssen unbedingt Berücksichtigung finden.

Prof. Wichmann regt an, sich nicht über Parameter zu unterhalten, die später bestimmt werden können, sondern nur die für die Rekrutierung relevanten Parameter im Fokus zu behalten. Dabei sind folgende Fragen wichtig: Wie werden diese erhoben? Welche modernen Verfahren sollen eingesetzt werden (z.B. Proteomics)? Welche Anforderungen gibt es dabei an die Feldarbeit? Er verweist auf die praktisch identische Problemlage in der Nationalen Erwachsenen-Kohorte. Als alternative Vorgehensweise schlägt er vor, die US National Children's Study als Vorbild zu nehmen und sich zu überlegen, welche dort bedachten Inhalte akzeptabel sind, welche vernachlässigt werden können und was zusätzlich untersucht werden soll. Herr Schmidt vermerkt dazu, dass in der aktuellen Zusammenstellung der Themenbereiche neben den bereits aufgeführten nationalen und internationalen Studien auch die ausführlichen Materialien zur US National Children's Study bedacht wurden. Doch auch die Inhalte dieser Studie sind äußerst umfangreich, so dass genau ein solches Verfahren der Priorisierung relevanter Themenbereiche angestrebt

werden soll. Darüber hinaus wurde sich insbesondere an den Ergebnisse des KUS sowie der Biomonitoring-Projekte des UBA orientiert. Prof. Jöckel gibt zu bedenken, dass spätestens bei der Instrumentalisierung Variablen gestrichen werden müssen.

Herr Dr. Heinrich erörtert, dass es prinzipiell wünschenswert sei, für jeden Probanden zeitlich hoch aufgelöste Expositionsdaten zu erfassen. Dafür reichen die Geldmittel aber häufig nicht aus. So wäre es sinnvoll, auf verschiedenen Ebenen (Individual-, Nachbarschafts-, Gemeinde-Ebene oder auf einem noch höheren Aggregat) zu prüfen, welche Daten erfasst werden sollen.

Hinsichtlich der Konzeption empfiehlt Prof. Wichmann, Kooperationen anzustreben und Synergien zu nutzen. Dafür ist es wichtig, das Konzept an Partnerstudien anzulehnen, um ein Mindestmaß an Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Prof. Jöckel unterstreicht diesen Punkt und merkt an, dass bereits Gespräche mit Verantwortlichen von internationalen Studien in die Wege geleitet wurden. Ein weiterer Vorschlag von Prof. Wichmann ist die Bildung von thematischem Arbeitsgruppen: Spezialisten setzen sich zusammen und diskutieren über ‚State of the Art‘-Wissen, um zu einer Priorisierung zu kommen. Frau PD Moebus erwidert, dass dies ja der Weg sei, der in der Nationalen Erwachsenen-Kohorte gegangen wird. Für die Konzepterstellung der Geburtskohorte sollen aber andere Strukturen gelten (u.a. bilaterale Gespräche und Fachtagungen), die in verschiedener Hinsicht Vorteile bieten. Die Möglichkeit der Arbeitsgruppen sollte also kritisch überdacht werden.

Chemische Expositionen

Prof. Wilhelm weist darauf hin, dass die Messung von Aluminium in Blut und Urin nur Aussagen über kurzzeitige Expositionen zulässt. Darüber hinaus ergänzt er, dass es zu beachten gilt, dass es bestimmte Exponierte nicht mehr gibt (z.B. in Bezug auf Cadmium). Er regt an die Erfahrungen aus dem KUS zu nutzen, welches Material und welche Mengen davon benötigt werden.

Prof. Göpel weist darauf hin, dass viele Kinder bei Klinikaufenthalten intravenös behandelt werden. Deshalb sei es wichtig, die Medikation und ihre Darreichungsform (über Plastikbeutel, Kanüle, Schläuche) mitzuerfassen, um auch hier die Exposition gegenüber Plastikweichmachern u.a. charakterisieren zu können. So könnte hier z.B. eine Probenentnahme lohnend erscheinen.

Biomarker

Zum Eigennutz der Probanden merkt Prof. Wilhelm an, dass im Alter von 6 bis 8 Jahren Parameter für Sexualhormone erfasst werden können, mit denen sich nur wenige Forschergruppen auseinandersetzen, die aber eine hohe prädiktive Aussagekraft haben. Diese biologischen Effektmarker sollten möglichst bei der Planung der Studie berücksichtigt

werden. Prof. Jöckel fragt an, in welcher Größenordnung zusätzlich zu den für das Human-Biomonitoring abzunehmenden Blutmengen beprobt werden müsse. Prof. Wilhelm schätzt, dass in ein paar Jahren dafür circa 2-3 ml ausreichen werden, da auf dem Gebiet der Analyseverfahren weiterhin immense Fortschritte zu erwarten sind. Hinsichtlich der Planung und Fragestellung sollte nach Prof. Wilhelm überlegt werden, welches Set von Spurenelementen im Sinne einer gesundheitspositiven Beobachtung berücksichtigt werden muss.

Trinkwasser

Herr Konietzka (UBA) betont, dass die Erfassung des Trinkwassers als wichtige Expositionsquelle unter den Punkt der Ernährungsgewohnheiten zu fassen ist.

Herr PD Dieter (UBA) bemerkt, dass Blei als Exposition über das Trinkwasser allenfalls punktuell eine tragende Rolle spielt. Wichtiger sei es, Kupfer als Exposition und Transaminasen als Wirkparameter zu erfassen, um z.B. einen möglichen Zusammenhang zwischen Kupfer im häuslichen Trinkwasser und dem Auftreten von frühkindlicher Leberzirrhose zu untersuchen. Die Spätfolgen von Cadmium sind erst nach 50-60 Lebensjahren zu detektieren.

Als Antwort auf die Überlegung zu Cadmium und seinen Spätfolgen umreißt Prof. Jöckel noch einmal die Zeitplanung der Geburtskohorte: Die ersten 6 Jahre sollen fest geplant werden, dann soll der Erfassungszeitraum bis zum 18. oder 20. Lebensjahr ausgeweitet werden. Die Möglichkeit von späteren Erhebungen und damit einer längeren Laufzeit des Projektes bis ins späte Erwachsenenalter sollte dabei ebenfalls bedacht werden.

Arbeitsplatzbezogene Expositionen

Herr Konietzka regt an, neben einer Arbeitsplatzanamnese der (werdenden) Mutter auch eine des Vaters durchzuführen, um Expositionen am Arbeitsplatz und deren Eintrag in die Wohnumgebung des Kindes erfassen zu können. Er merkt zusätzlich an, dass für endokrine Stoffe die Expositionszeit eine wichtige Rolle spielt. Neben Prof. Jöckels Vorschlag Nabelschnurblut als Material zu erfassen, befürwortet Herr Konietzka die Aufnahme der Nabelschnur selbst sowie die Sammlung von Mekonium-Proben.

Badebeckenwasser

Zudem soll Babyschwimmen als wichtiger Risikofaktor unter mikrobiologischen und toxikologischen Gesichtspunkten sowie bei der Entwicklung von Asthma Berücksichtigung finden. Frau Prof. Ziegler betont die Bedeutung des Studiendesigns, um eine zielführende Expositionsermittlung hinsichtlich des bakteriellen Zustands des Badebeckenwassers sicherzustellen. Prof. Jöckel erwägt Anzahl und Dauer der Schwimmbadbesuche in einen

Fragenkatalog mit aufzunehmen. Herr Dr. Dieter warnt aber, dass die Anzahl und Dauer der Schwimmbadbesuche nichts über die tatsächliche Exposition aussagen und die zusätzlichen Infos bezüglich des bakteriellen Zustands des Badebeckenwassers dringend notwendig sind. Prof. Jöckel weist dabei auf die große Heterogenität der hygienischen Situation von Badebeckenwasser selbst innerhalb eines einzelnen Bades hin.

Bakterien/Viren

Prof. Göpel regt an, Mekonium-/Stuhlproben aufzunehmen. Einen großen Stellenwert hat auch die Erfassung der Bakteriologie. Bakterien können zum Beispiel für Hörschädigungen relevant sein. Hautbesiedlungen durch Bakterien können ebenfalls untersucht werden.

Prof. Stark (RKI) hebt den Bereichen der Infektionen (auch perinatale Infektionen), der Immunität und der Impfungen als relevant für eine ganze Reihe interessanter Fragestellungen hervor.

Herrn Dr. Heinrich merkt an, dass Fragen zum persönlichen Hygieneverhalten ergänzt werden sollten, da sich in diesem Bereich starke Veränderungen vollzogen haben.

Ernährung

Frau PD Kersting (Forschungsinstitut für Kinderernährung Dortmund) merkt an, dass die Abläufe des Stillens und der frühern Ernährung sehr komplex sind und sich ungefähr vierteljährlich ändern. Es wäre deshalb sinnvoll, auch Inhalte der Flaschennahrung oder Proben vom Deckel der Behälter für Säuglings- und Kleinkindnahrung zu analysieren. Diese Erhebungsmethoden können allerdings einen hohen finanziellen Aufwand bedeuten, einige Ernährungseinflüsse können aber auch rückwirkend untersucht werden.

Prof. Wilhelm merkt hierzu an, dass doch für eine Subgruppe Lebensmittel einschließlich der Gefäße asserviert werden könne, wenn bereits Proben zur Bestimmung der Biomarker eingefroren werden. Prof. Wichmann berichtet von web-basierten Erhebungen zu Ernährung, um sich stark ändernde Ernährungsgewohnheiten zu dokumentieren. Frau PD Kersting verweist auf die Nutzung von 3-Tages-Ernährungsprotokollen im Rahmen der Donald Studie. Darüber hinaus könnten beim Einkaufen mobile Scanner zur Erfassung der Lebensmittel genutzt werden. Dies hat sich besonders bei sozial schwachen Gruppen und Migranten bewährt.

Herr Dr. Wiesel merkt an, dass darüber hinaus Nahrungsstoffe, Ergänzungsstoffe, Vitamine und Arzneimittel wie Sinupret und Gelomyrtol erfasst werden sollten.

Entwicklung und Verhalten des Kindes

Prof. von Kries merkt mit Bezug auf die Erfassung der Entwicklung und des Verhalten des Kindes an, die Frage einer geeigneten Instrumentenwahl zu bedenken. Vorab sollte geklärt werden, an welchen Stellen dabei stärker ins Detail gegangen werden muss. Prof. Jöckel möchte diese Kriterien expositionsgeleitet aufbereiten.

Herr Dr. Wiesel hält es für ratsam, den Einsatz von Messinstrumenten zur kognitiven Funktion gründlich abzuwägen, da hierbei die Gefahr einer ethische Fragen aufwerfenden Massenpathologisierung zu bedenken ist. Zudem seien solche Tests oft nicht in großen Stichproben validiert und können nur von wenigen Personen gut ausgewertet werden. Diese Auswertung kann dann mit großem Arbeitsaufwand einhergehen. Es wird aber auch erwähnt, dass gerade über die Erfassung der kognitiven Entwicklung des Kindes eine Teilnahmemotivation für die Eltern geschaffen werden könnte.

Perinatalmedien

Prof. Wiesmüller (Umweltprobenbank des Bundes - Teilbank Humanproben und Datenbank, Universitätsklinikum Münster) weist auf die neu geschaffenen Lagerkapazitäten zur Asservierung biologischer Proben bei -150 Grad in Münster hin. Im Rahmen der Umweltprobenbank verfügt man zudem über Erfahrung im Umgang mit Perinatalmedien. Die Spendefreudigkeit bezüglich Nabelschnurblutes ist nach jüngstem Kenntnisstand rückläufig, da mit Unternehmen, welche die Verwahrung von Nabelschnurblut zur späteren Stammzellengewinnung anbieten, konkurriert werden muss. Ähnlich sieht es bei der Sammlung von Plazenten aus, die in der Arzneimittel-Industrie, z.B. in der Augenheilkunde, Verwendung finden. Prof. Jöckel definiert hier als potentiellen Mehrwert für die Studienteilnehmer, dass bedeutendes Biomaterial im Rahmen der Studie kostenlos vorgehalten werden könnte.

Prof. Jöckel hält die Sammlung von Biomaterialien, an die günstig zu kommen ist, für eine wichtige Informationsquelle. Er verweist zudem auf die enge Vernetzung mit der Umweltprobenbank und dem durch das UBA im Aufbau befindlichen Perinatalarchiv, welches als Teil einer Biobank für die Geburtskohorte dienen kann.

Diabetes

Frau Prof. Ziegler beschreibt, die stetige Zunahme von Diabetes bei Jugendlichen, vor allen in den ersten 5 Lebensjahren, in deren Zusammenhang auch Umweltfaktoren diskutiert werden. Mit bereits 5 µm Blut kann hierzu eine aussagekräftige Antikörpermessung durchgeführt werden. Prof. Jöckel erklärt, dass Diabetes bereits als zu erfassender Endpunkt gesetzt ist.

Unfälle

Es wird außerdem angeregt, auch die Möglichkeit der Erfassung von Unfällen in Betracht zu ziehen. Diese seien für einen großen Anteil der Krankheitslast im Kindesalter verantwortlich.

Nutzung medizinischer Versorgung

Frau Prof. Hornberg plädiert für eine Stärkung des Ressourcenansatzes. Die Nutzung der medizinischen Versorgung sollte dabei weiter differenziert werden, z.B. in Bezug auf die Teilnahme an Geburtsvorbereitungskursen oder der Einsatz von Hebammen. Frau Prof. Hornberg merkt an, dass nicht nur die Lebensverhältnisse als Einflussfaktor für die Kindesentwicklung bedacht werden sollen, sondern auch Verhaltensweisen als Bewältigungsstrategie.

Im Hinblick auf die Fragestellung, wie hohe Responseraten gewährleistet werden können, hält Prof. Jöckel den Ressourcenansatz für gut geeignet.

Krebs bei Kindern

Die Inzidenzen von Krebserkrankungen im Kindesalter sind sehr gering, so dass im Rahmen einer Kohortenstudie angestrebter Größe nicht mit einer ausreichenden Fallzahl zur Ermittlung von Effekten zu rechnen ist. Prof. Jöckel betont daher den Stellenwert einer Anschlussfähigkeit an internationale Studien zum Thema Krebs. Darüber hinaus soll die Möglichkeit bestehen, Kontrollen aus der Geburtskohorte für eingebettete Fall-Kontroll-Studien anzubieten.

Strahlung

Frau PD Kreuzer (Bundesamt für Strahlenschutz) hebt auf die Bedeutung von Krebserkrankungen – insbesondere der leukämischen Erkrankungen – bei Kindern ab und regt an, die Plattform I4C als Kooperationsmöglichkeit für die Geburtskohorte zu nutzen. Ferner hält sie Fragen zu elektromagnetischen Feldern für sehr sinnvoll. Ionisierende Strahlung wie Radon sind ihrer Meinung nach ausgesprochen schwierig in einer Geburtskohorte zu untersuchen. Die Häufigkeit von CT-Untersuchungen sollte außerdem erfasst werden. Herr Dr. Moriske (UBA) merkt an, dass es zurzeit keine vernünftige Methode gibt, um die Expositionserfassung zu elektromagnetischen Feldern und kabellosen Energien zu verbessern.

Frau PD Kreuzer gibt zu bedenken, dass die genaue UV-Belastung bei Kindern in diesem Lebensalter schwer zu erfassen ist. Prof. Wichmann rät zur Verwendung von Daten/ Angaben aus Sekundärquellen bezüglich natürlicher UV-Belastung. Prof. Jöckel gibt zu bedenken, dass UV-Belastung sehr vom individuellen Verhalten abhängt.

Kommunikations- Handlungsstrategie

Frau Dr. Zöllner schlägt vor, junge Mütter zum Gespräch einzuladen und diese zu fragen, was als interessante Fragestellung und was als unzumutbar erscheint. Darüber hinaus empfiehlt sie, ein Delphi-Verfahren unter den Experten durchzuführen, um Fragestellungen zu priorisieren.

Prof. Jöckel fasst noch einmal zusammen, welche Kommunikationsstrategien denkbar wären: Ressourcenansatz, Wissen um eigene Risiken, Mehrwert durch Stammzellen-Datenbank. In jedem Fall muss die Kommunikation offen und zielgruppenspezifisch sein.

Top 6 Diskussion zu innovativen Erhebungsmethoden

In einem Brainstorming wurden innovative Erhebungsmethoden gesammelt, die im Folgenden gelistet sind:

- Scanner für Nahrungsmittel, Medikamente.
- Zugang und Erfassung von gewissen Items über das Internet (unter der Berücksichtigung spezifischen Vorgehens bei Migranten und oberen sozialen Schichten). Prof. Wichmann ergänzt, dass die Internet Life Gene Study (noch in der Entwicklungsphase) in Schweden eine stark Nutzung des Internet als Erhebungsinstrument vorsieht.
- Kumulative Erhebung der UV-Exposition.
- GIS-gestützte Umweltcharakterisierung der Wohnorte.
- GPS-Einsatz bzw. Bewegungsverhalten durch GPS-Westen.
- Geräteeinsatz zu Bewegungsmessungen (z.B. Accelerometer).
- Abfrage des Gesundheitszustandes per SMS über das Handy.
- Einbezug von EPA (Elektronische Patientenakte) bzw. EGA (Elektronische Gesundheitsakte)
- Nutzung elektronischer Verordnungssysteme, z.B. Daten aus Krankeninformati-
onsystemen KIS, perinatale Erhebungsdaten. Prof. Göpel merkt an, dass hierzu
allerdings noch ein Standard entwickelt werden muss, eine einheitliche Schnittstelle
gibt es bisher nicht.

Top 7 Zusammenfassung und Ausblick

Prof. Jöckel bedankt sich bei allen Teilnehmenden des Fachgesprächs für die konstruktive Hilfestellung und fasst die erzielten Ergebnisse zusammen:

- Die Grundvorstellung einer Stichprobengröße von mehreren 10.000 bis hin zu 200.000 trifft auf keine generelle Ablehnung.
- Der Zugang über einen regionalen Rekrutierungsansatz (in mehreren/vielen Regionen über das Bundesgebiet verteilt) findet Zustimmung.
- Auch die Rekrutierung über werdende Mütter möglichst früh in der Schwangerschaft, aber auch zu späteren Zeitpunkten, in einer multimodalen Ansprache findet Zustimmung.
- Einbezug der sozial schwächeren Familien und Familien mit Migrationshintergrund bedarf der besonderen Aufmerksamkeit.
- Konkrete Hinweise zur Zusammenstellung der zu erfassenden Expositionen und Outcomes wurden aufgenommen.
- Eine umfassende Erhebung von Outcomes ist gewünscht, zu den bereits aufgeführten wurden wenige ergänzt.
- Die detaillierte Erfassung von Expositionen ist zwar wünschenswert, hier muss es aber zur Reduktion und Priorisierung kommen, mit der Bitte um Unterstützung einzelner Experten bei erneuter Anfrage.
- Die Beiträge zu innovativen Erhebungsmethoden waren sehr hilfreich, hier besteht Interesse an weiterer Entwicklung.
- Die Studie kann nur ein Erfolg sein, wenn viele Personen/Institutionen daran teilnehmen und dazu beitragen.
- Die Möglichkeiten zur Kooperation wurden aufgezeigt.
- Ein 2. Fachgespräch mit Einbezug weiterer Personen/Institutionen ist geplant.

Frau Dr. Kolossa-Gehring und Herr Dr. Gies bedanken sich ebenfalls bei allen Teilnehmenden für das konstruktive Fachgespräch, die hilfreichen Hinweise und Kooperationsangebote und freuen sich auf die Weiterführung der Zusammenarbeit.

**TeilnehmerInnen des 1. Fachgesprächs zur Konzepterstellung der
umweltepidemiologischen Geburtskohorte des Bundes am 11.12.09 in Berlin**

Prof. Dr. Wolfgang Ahrens	Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin
Prof. Dr. Rainer Fehr	Landesinstitut für Gesundheit und Arbeit des Landes NRW (LIGA.NRW)
Prof. Dr. Wolfgang Göpel	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Campus Lübeck
Dr. Desiree Grabow	Institut für Med. Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universität Mainz, Deutsches Kinderkrebsregister
Dr. Thomas Harder	Klinik für Geburtsmedizin, Charité - Universitätsmedizin Berlin
Dr. Joachim Heinrich	Helmholtz Zentrum München, Institute of Epidemiology
Prof. Dr. Claudia Hornberg	Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Universität Bielefeld
PD Dr. Mathilde Kersting	Forschungsinstitut für Kinderernährung Dortmund
PD Dr. Michaela Kreuzer	Bundesamt für Strahlenschutz (BfS)
Prof. Dr. Rüdiger von Kries	Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin, Ludwig- Maximilians-Universität München
Dr. Birgit Kuna	Projekträger im Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt e.V. (DLR)
Dr. Bärbel-Maria Kurth	Robert-Koch Institut, Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung
Prof. Dr. Ulrich Ranft	Institut für umweltmedizinische Forschung, Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf
Prof. Dr. Oliver Razum	Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Universität Bielefeld
Prof. Dr. Klaus Stark	Robert-Koch Institut, Abteilung für Infektionsepidemiologie
Dr. René Thyrian	Institut für Community Medicine, Universität Greifswald
Prof. Dr. Dr. H.-Erich Wichmann	Helmholtz Zentrum München, Institut für Epidemiologie

Dr. Awi Wiesel	Geburtenregister „Mainzer Modell“, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Prof. Dr. Gerhard A. Wiesmüller	Umweltprobenbank des Bundes - Teilbank Humanproben und Datenbank, Universitätsklinikum Münster
Prof. Dr. Michael Wilhelm	Institut für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin, Ruhr-Universität Bochum
MinR'in Dr. jur. Birgit Wolz	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU)
Prof. Dr. Anette-Gabriele Ziegler	Institut für Diabetesforschung, Technische Universität München (TUM)
Dr. Iris Zöllner	Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg, Abt. Epidemiologie/BGE

VertreterInnen des Umweltbundesamtes

Dr. Andreas Gies	Abteilung II 1 „Umwelthygiene“
Dr. Wolfgang Straff	Fachgebiet II 1.1 „Umwelthygiene und Umweltmedizin, gesundheitliche Bewertung“
Dr. Wolfgang Babisch	Fachgebiet II 1.1 „Umwelthygiene und Umweltmedizin, gesundheitliche Bewertung“
Dr. Conny Höflich	Fachgebiet II 1.1 „Umwelthygiene und Umweltmedizin, gesundheitliche Bewertung“
Dr. Katrin Süring	Fachgebiet II 1.1 „Umwelthygiene und Umweltmedizin, gesundheitliche Bewertung“
Dr. Marike Kolossa-Gehring	Fachgebiet II 1.2 „Toxikologie und gesundheitsbezogene Umweltbeobachtung“
Dr. Kerstin Becker	Fachgebiet II 1.2 „Toxikologie und gesundheitsbezogene Umweltbeobachtung“
André Conrad	Fachgebiet II 1.2 „Toxikologie und gesundheitsbezogene Umweltbeobachtung“
Christine Schulz	Fachgebiet II 1.2 „Toxikologie und gesundheitsbezogene Umweltbeobachtung“
Margarete Seiwert	Fachgebiet II 1.2 „Toxikologie und gesundheitsbezogene Umweltbeobachtung“
Dr. Heinz-Jörn Moriske	Fachgebiet II 1.3 „Gesundheitsbezogene Exposition, Innenraumhygiene“

Anja Lüdecke	Fachgebiet II 1.3 „Gesundheitsbezogene Exposition, Innenraumhygiene“
Dr. Regine Szewzyk	Fachgebiet II 1.4 „Mikrobiologische Risiken“
PD Dr. Hermann H. Dieter	Fachgebiet II 3.6 „Toxikologie des Trink- und Badebeckenwassers“
Rainer Konietzka	Fachgebiet II 3.6 „Toxikologie des Trink- und Badebeckenwassers“

VertreterInnen des Instituts für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE) des Universitätsklinikums Essen

Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel	Direktor des Instituts für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE) des Universitätsklinikums Essen
PD Dr. Susanne Moebus	Leiterin der AG Herz-Kreislaufepidemiologie und Prävention
PD Dr. Barbara Hoffmann	Leiterin der AG Umwelt- und Klinische Epidemiologie
Silke Andrich	Wissenschaftliche Mitarbeiterin (Sozialwissenschaften)
Börge Schmidt	Wissenschaftlicher Mitarbeiter (Ökologie/Biologie)

Concept for a
German Environmental Health Birth Cohort
International Expert Discussion – 25-26 November 2010
Hotel Tryp, Düsseldorf Airport, Germany

Welcome

Dr. Marike Kolossa-Gehring, Federal Environment Agency

Prof. Karl-Heinz Jöckel, Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University of Duisburg-Essen, Germany

Marike Kolossa-Gehring and Karl-Heinz Jöckel welcomed the participants. This meeting is part of the conceptual work for a German Environmental Health Birth Cohort which has been commissioned to the Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University of Duisburg-Essen, by the Federal Environment Agency of Germany.

Concept for a German Environmental Health Birth Cohort – Design and Feasibility Issues

Prof. Karl-Heinz Jöckel, Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University of Duisburg-Essen, Germany

Aim of the project is to develop a concept for a German Environmental Health Birth Cohort. Current German birth cohorts are medium-sized, restricted to 1 or 2 regions and focus on special aspects of child health. Thus a large scale nationwide birth cohort study is needed with several 10.000 to 200.000 participants serving as a platform for future research as successfully implemented in several countries worldwide. Recruitment should start as early as possible in pregnancy (1st trimester). As required structures are missing in Germany a broad recruitment approach is needed to enroll at different stages of pregnancy and shortly after delivery. Therefore a multimodal approach is planned, including the involvement of gynecologists, private midwives, prenatal care providers, maternity wards, etc., as well as pharmacies and public institutions. Selection of study locations should be based on socioeconomic background, metropolitan region, geography and births per year. Another important factor is the involvement of study centers with recruitment experience. As most of the experienced groups are involved in the recruitment procedure of the upcoming German National Cohort study collaborations are envisioned between both studies. The eligible regions cover a wide range of diversity with regard to socioeconomic, demographic and environmental aspects. The determinants of the needed location size are the overall recruitment goal, the population size, a successful cooperation with local partners, the expected response rate and the planned years of recruitment.

The main determinants of the needed sample size are the exposure and outcome prevalence and the minimal detectable effect size. Especially for rare outcomes and for the detection of gene-environment interactions a very large sample size is necessary. A detailed concept of the data collection schedule for pregnancy and the first 6 years of the child's life has been developed with focus on early stages of child development. Feasibility studies are planned to explore effective strategies to recruit and retain (expectant) mothers, cooperation with local health care providers and community-based organizations, response improvement through incentives and public relations. A very important focus will be issues of data protection and ethics (e.g., for genetic data collection).

The research issues of the main study will be: (1) The impact of environmental pollutants on Neurodevelopment and Cognitive Abilities; (2) The Impact of Endocrine Disruptors on Reproductive Development; (3) The Impact of Environmental Pollutants on Pregnancy and Birth Outcomes; (4) The Impact of Indoor/Outdoor Air Pollution and Inhalation Allergens on Asthma, Allergy and Wheezing; (5) The Impact of Environmental Pollutants on Obesity, Insulin Resistance and Diabetes.

Exposure measurements will include *chemical exposures* (e.g., organic/inorganic chemicals, particulate matter), *physical exposures* (e.g., housing/neighborhood characteristics, noise), *biological exposures* (e.g., allergens, bacteria, infections, etc.), *genetics* (e.g., DNA, gene expression, methylation) and *psychosocial exposures* (e.g., demographics, family support, health behavior). A feasibility study for perinatal sample collection and biobanking is planned.

At the end of the presentation Karl-Heinz Jöckel points out that work is still in progress and feasibility studies will be launched in the near future.

Discussion:

The need for a high response with regard to a representative sample of the German population was discussed controversially. A possible conflict between high initial response and high follow-up compliance rates was thoroughly discussed. At least, all participants agreed that a high follow-up participation rate is of utmost importance for the validity of the study.

It was recommended to start the ethical discussions as soon as possible. It will be essential to focus on the determinants of participation, the benefits for the participants and important ethical aspects via focus group studies. A comprehensive national public relation effort is needed, involving boards of Turkish societies and others. Response rates in recruitment areas with a high proportion of migrants could be very low. A strategy to improve the response has to be developed.

Misclassification of environmental factors exposure was discussed with respect to sample size calculations.

It was stated that a strong collaboration with local gynecologists will be essential to enroll women early in pregnancy. The need for collaboration with (university) obstetrics will be important as well to collect biosamples at birth and for medical quality control of birth outcomes. For the exposure assessment during periods of increased susceptibility to environmental pollutants enrollment as early as possible in pregnancy is necessary. There will be a broad collection of biosamples during pregnancy to account for a wide range of pollutants. Repeated measurements will be necessary to get a comprehensive picture of the long term burden of non-persistent pollutants via biomonitoring.

The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)

Prof. Jean Golding, Centre for Child and Adolescent Health, University of Bristol, UK

ALSPAC's overall objective is to understand the ways in which the physical and social environment interact, over time, with genetic inheritance to affect health, behavior and development in children and then into adulthood. Subjects were recruited from 1990 to 1992. Cohort inclusion criteria were pregnant women who resided in the geographical area of Avon, UK, with an estimated delivery date of April 1, 1991, through December 31, 1992. The study enrolled 14,541 (about 85 percent of the total eligible) pregnant women. There were 740 abortions/deaths. The study is currently following 13,801 mothers and 13,971 children. ALSPAC data were collected using several methods: self-completion questionnaires, health records, biologic samples, environmental monitoring, education records, and hands-on assessments. Biologic samples included maternal blood and urine during pregnancy; umbilical cord blood and slices; placentas; children's teeth, hair, and nail clippings; and children's blood and urine. DNA has been extracted from blood samples of 10,000 mothers and 10,000 children. A 10% random sample of the cohort was taken from those born June- December 1992 for focus studies. Jean Golding underlines the importance of a catchy logo, support from teachers, catchy names for questionnaires, sending birthday congratulations cards, etc., to improve the response. The questionnaires names sound as if they offer practical advice and were also sent to children starting at the age of 5. The kids also like pictures of their insides to take away with them (part of bonding). A study newsletter is sent at least twice a year (human interest, but also some study results). The ethics committee meets monthly and decides on feed back of the results to study participants.

The Danish National Birth Cohort (DNBC)

Prof. Anne-Marie Nybo Andersen, Department of Public Health, University of Copenhagen, DK

The DNBC is a nation-wide prospective study of 100,000 pregnant women and their children recruited in Denmark from 1996 to 2003 and aims to study short- and long-term consequences of intrauterine and early life exposure, pregnancy and perinatal problem, rare, but serious, events in childhood and fetal/infant growth and adult health. Enrollment by the general practitioners took place at the first antenatal visit. The response rate was about 60% of the invited pregnant women, about 50% of the general practitioners participated in the study. Exposure information was collected by computer-assisted telephone interviews with the women twice during pregnancy (pregnancy week 12 and 30) and when their children were six and 18 months old. Participants were also asked to fill in a self-administered food frequency questionnaire in mid-pregnancy. A biobank has been set up with blood taken from the mother twice during pregnancy (1st trimester, week 25) and blood from the umbilical cord taken shortly after birth. Denmark is well suited for a long term follow-up because of their population-based registers on diseases, demography and social conditions, linkable at the individual level by means of the unique ID-number given to all citizens. Postal survey at the age of 7 is almost finished, additional follow-up with questionnaires and clinical examinations at age 11 is ongoing and under planning. DNA Collection of fathers, clinical examination of a sub-sample (approx. 10,000 children) and very extensive examinations on a strategic sub-sample (approx. 1000 children) will also take place if funded. Anne-Marie Nybo Andersen emphasizes the importance of intensive collaboration between the European birth cohorts and world wide. With the International Childhood Cancer Cohort Consortium, birthcohorts.net, ENRIECO and CHICOS possible solutions are given.

Environmental Health Risks in European Birth Cohorts - ENRIECO

Prof. Mark Nieuwenhuijsen, Centre for Research in Environmental Epidemiology, ES

ENRIECO is a project conducted within the European Union's 7th Framework Programme. Its overall aim is to advance our knowledge on specific environment and health causal relationships in pregnancy and birth cohorts by providing support to exploitation of the wealth of data generated by past or ongoing studies funded by the EC and national programs. The project objectives are to make inventories of birth cohorts (health data, environmental exposure data, biological samples, environmental exposure response functions, expertise, access), to evaluate exposure, health and exposure-response data, to attempt to combine data from various cohorts and to make recommendations. Overall the focus is on exposure response relationships in environment and health in pregnancy and early childhood. Findings and implications are: There are many pregnancy and birth cohorts (N=35, >400.000 children) in Europe with information on environmental exposures and health outcomes; There is fairly good cover of Europe, except Eastern Europe; There is considerable expertise and experience associated with the cohorts, and a great effort goes into them; The cohorts have provided important environmental exposure, health and environmental exposure-response data; The amount and detail of information provided by cohorts on environment and health differs considerably. Mark Nieuwenhuijsen underlines that European birth and mother-child cohorts provide a real potential for combined analyses on pregnancy-related outcomes and child health outcomes, but new pregnancy and birth cohorts are needed to evaluate any potential health effects of new environmental exposures, or existing environmental exposures under new conditions. While ENRIECO ends in February of 2011, another project to develop a child cohort research strategy for Europe (CHICOS) has already started in 2010.

The National Children's Study (NCS)

Dr. Steven Hirschfeld, Acting Director of the NCS, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, US

The NCS will examine the effects of the environment, as broadly defined to include factors such as air, water, diet, sound, family dynamics, community and cultural influences, and genetics on the growth, development and health of 100.000 children across the United States, following them from before birth until the age of 21. The goal of the study is to improve the health and well-being of

children and contribute to understanding the role various factors have on health and disease. Findings from the study will be made available as the research progresses, making potential benefits known to the public as soon as possible. Before the main study starts a Vanguard Study is implemented to evaluate feasibility (technical performance), acceptability (impact on participants, study personnel, and infrastructure) and cost (personnel, time, effort, money) of study recruitment, logistics, study visits and study visit assessments. The Vanguard Study began in January 2009 with 2 sites, then an additional 5 sites began enrollment in April 2009. The main study will begin when there are enough data from the Vanguard Study to responsibly construct the main study design. The main study start date will be data based rather than calendar driven (current projection early 2012). Data will be collected during in-person home and clinic-based visits. Telephone interviews, computer contact, and mail-in questionnaires will be used between face-to-face visits. Data will include psychosocial, demographic, neurodevelopmental, neighborhood, and contextual information; biologic samples from mother, father, and child; and environmental samples (air, water, soil, dust) from the child's environment (home, school, day care).

The International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C)

Prof. Terry Dwyer, Murdoch Childrens Research Institute, The Royal Children's Hospital, AU

Childhood cancer is a major contributor to the burden of disease in children. There have been significant advances in treatment of childhood cancer in recent decades but little progress in prevention. Epidemiological research on preventable causes of childhood cancer has relied on case-control studies with retrospective data collection. In epidemiological studies of most diseases complimentary cohort studies are desirable to address concerns regarding recall bias and to permit collection of biological specimens prior to disease onset. The rarity of virtually all forms of childhood cancer prevents cohort studies from examining the possible relationship of common exposures with common types of childhood cancer due to inadequate sample size. In 2005 an international workshop was organized to discuss whether a consortium of multiple large children's cohorts could join together to examine possible associations between exposures and childhood cancer. Representatives of 11 infant/child cohorts from four continents, representing approximately 700,000 children, agreed to establish the I4C to evaluate the potential of these cohorts for this type of research. Several hypotheses in relation to childhood leukemia are proposed to test the feasibility and utility of the I4C. Terry Dwyer gives insight into the challenge of pooling data on the same variables collected from cohorts that were initiated independently and first results for exposure prevalence were presented. The next step is to transfer of data from the remaining cohorts to conduct a case-cohort analysis of the pooled data and to encourage necessary collaborative input and recruit new studies to the collaboration.

The Generation R Study

Prof. Albert Hofman, Department of Epidemiology, Erasmus Medical Center, NL

The Generation R Study is a prospective cohort study from fetal life until young adulthood in a multi-ethnic urban sample of 10,000 parents and children. The study started in 2002 and is designed to identify early environmental and genetic causes of normal and abnormal growth, development and health. The prenatal data collection took place at gestational week 12, 20 and 30 (fetal ultrasound examinations, questionnaires, physical examinations and blood/urine samples). The postnatal data collection in the first 4 years of life includes examinations (9 visits) and questionnaires (13 times). Additionally the focus cohort had ultrasound examinations, growth measurements in detail and blood samples (5 times) and another detailed examination at the age of 5 and 9 (2011-2014, in planning phase). The study focuses on four primary areas of research: Growth and physical development, behavioral and cognitive development, diseases in childhood, health and healthcare. Of all eligible children at birth, 61% participate in the study. A large part of this study cohort consists of ethnic minorities. Albert Hofman underlines the importance of genetic data collection for successful research and collaboration (e.g., the EAGLE consortium).

Working Groups (WG): Assessment of Exposures and Outcomes in a German Environmental Health Birth Cohort

WG 1: Neurodevelopment and Mental Health

Prof. Rüdiger von Kries, Institute of Social Paediatrics and Adolescent Medicine, Ludwig Maximilian University of Munich

WG 2: Reproductive Development and Effects of Endocrine Disruptors

Prof. Wolfgang Ahrens and PD Dr. Thomas Behrens, Bremen Institute for Prevention Research and Social Medicine, University of Bremen

WG 3: Pregnancy and Birth Outcomes

PD Dr. Marcus Schmidt, Department of Gynecology and Obstetrics, University of Duisburg-Essen

WG 4: Asthma and Allergies

Prof. Susanne Lau, Department of Pediatrics, Charité - University Medicine Berlin

WG 5: Obesity and Diabetes

Prof. Anette-Gabriele Ziegler, Diabetes Research Institute, Helmholtz Center Munich

→ Results of the working groups are attached

Closing

Dr. Marike Kolossa-Gehring, Federal Environment Agency

Prof. Karl-Heinz Jöckel, Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University of Duisburg-Essen, Germany

Marike Kolossa-Gehring and Karl-Heinz Jöckel thanked all the meeting attendants for their interest in the project and their fruitful contribution to it. This has been a productive meeting and the study's success depends considerably on the involvement of many. Now there is a lot of work to do to bring the conceptual work to an end as well as the feasibility studies on their way.

Conclusions:

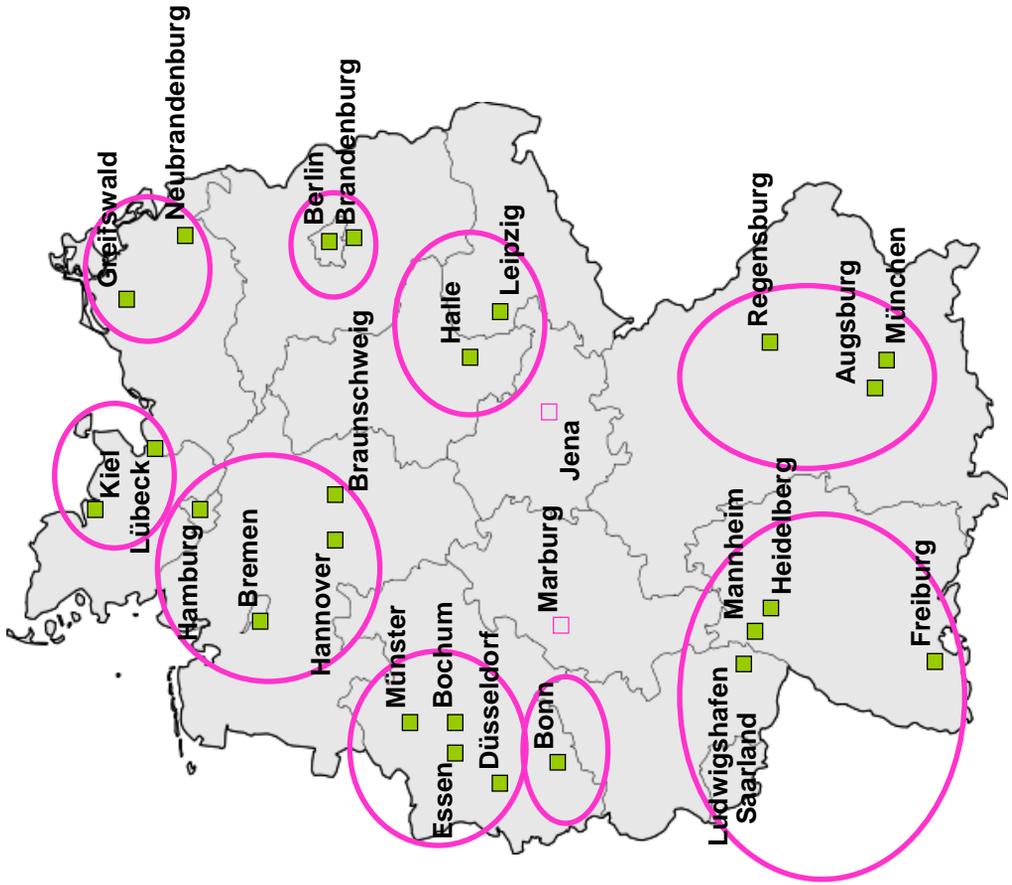
- There is a need for a German Environmental Health Birth Cohort in the range of several 10.000 to 200.000 participants.
- There is a need for recruitment in pregnancy to assess the exposure to environmental pollutants during periods of increased susceptibility.
- The planned approach to enroll at different stages of pregnancy with the focus on early recruitment (1st trimester) has to be piloted.
- There is a need for extensive discussion of the ethical aspects as one of the feasibility studies, especially for genetic data collection.
- A comprehensive national public relation effort is needed to establish and improve the cooperation with national and local partners.
- There is a promising potential for collaboration at the International level.

Participants

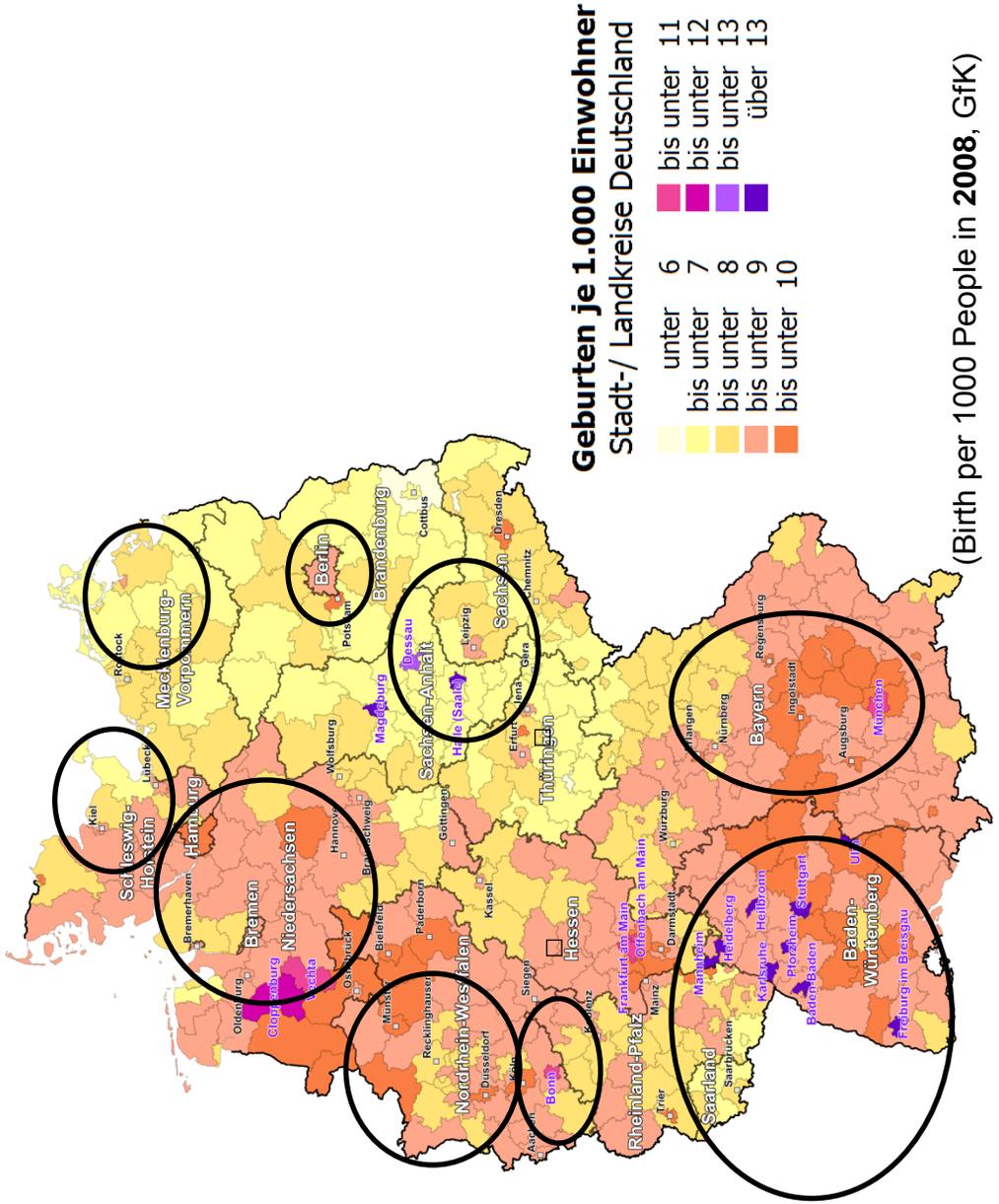
Prof. Dr. Wolfgang Ahrens	Bremen Institute for Prevention Research and Social Medicine, University of Bremen
Silke Andrich	Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University of Duisburg-Essen
PD Dr. Thomas Behrens	Bremen Institute for Prevention Research and Social Medicine, University of Bremen
Dr. Nicole Berger	Department of Psychology, University of Würzburg
Karen Birmingham	Department of Social Medicine, University of Bristol
Prof. Dr. Terry Dwyer	Murdoch Childrens Research Institute, The Royal Children's Hospital
PD Dr. Marion Flechtner-Mors	Institute of Epidemiology, University of Ulm
Dr. Jon Genuneit	Institute of Epidemiology, University of Ulm
Prof. Dr. Wolfgang Göpel	Department of Pediatrics, University of Lübeck
Prof. Dr. Jean Golding	Centre for Child and Adolescent Health, University of Bristol
Prof. Dr. Eckard Hamelmann	Children's Hospital of Ruhr-University Bochum
Dr. Thomas Harder	Clinic of Obstetrics, Charité - University Medicine Berlin
Andreas Hiemisch	University Hospital for Children & Adolescents, University of Leipzig
Dr. Steven Hirschfeld	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, US
PD Dr. Barbara Hoffmann	Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University of Duisburg-Essen
Prof. Dr. Albert Hofman	Department of Epidemiology, Erasmus MC Rotterdam, NL
Prof. Dr. Claudia Hornberg	Department of Environmental Medicine, University of Bielefeld
Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel	Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University of Duisburg-Essen
Prof. Dr. Wieland Kiess	University Hospital for Children & Adolescents, University of Leipzig
Dr. Fionna Klasen	Center for Obstetrics and Paediatrics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf
Dr. Marike Kolossa-Gehring	Federal Environment Agency, Germany
Prof. Dr. Ursula Krämer	Environmental Health Research Institute, University of Düsseldorf
Prof. Dr. Rüdiger von Kries	Institute of Social Paediatrics and Adolescent Medicine, Ludwig Maximilian University of Munich
Prof. Dr. Susanne Lau	Department of Pediatrics, Charité - University Medicine Berlin
Dr. Christian Lösch	Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University of Duisburg-Essen
PD Dr. Susanne Moebus	Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University of Duisburg-Essen

Prof. Dr. Karl E. von Mühlendahl	Kinderumwelt gGmbH of the German Academy of Pediatrics and Adolescent Medicine
Prof. Dr. Mark Nieuwenhuijsen	Centre for Research in Environmental Epidemiology, ES
Prof. Dr. Anne-M. Nybo Andersen	Department of Public Health, University of Copenhagen, DK
Dr. Hermann Pohlmann	Bremen Institute for Prevention Research and Social Medicine, University of Bremen
Prof. Dr. Werner Rath	Department of Obstetrics and Gynecology, RWTH Aachen University
Prof. Dr. Ulrike Ravens-Sieberer	Center for Obstetrics and Paediatrics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf
PD Dr. Martin Schlaud	Department of Epidemiology and Health Reporting, Robert-Koch Institute
Börge Schmidt	Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University of Duisburg-Essen
PD Dr. Markus Schmidt	Department of Gynecology and Obstetrics, University of Duisburg-Essen
Christine Schulz	Federal Environment Agency, Germany
Margarete Seiwert	Federal Environment Agency, Germany
Christine Sommerfeld	Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Germany
Prof. Dr. Michael Wilhelm	Department of Hygiene, Social- and Environmental Medicine, Ruhr-University Bochum
Prof. Dr. Anette-Gabriele Ziegler	Diabetes Research Institute, Helmholtz Center Munich

Mögliche Studienregionen

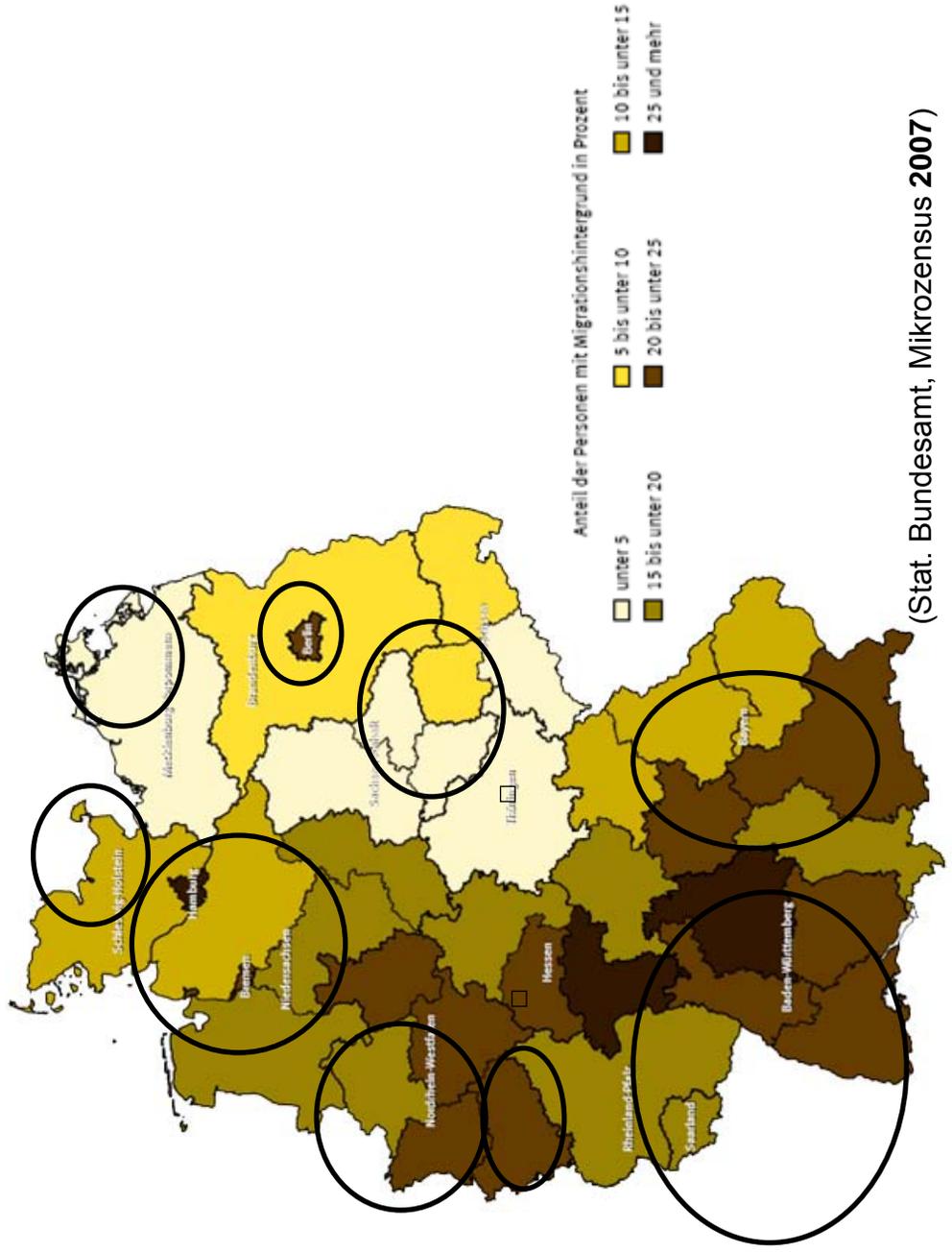


Geburtenrate



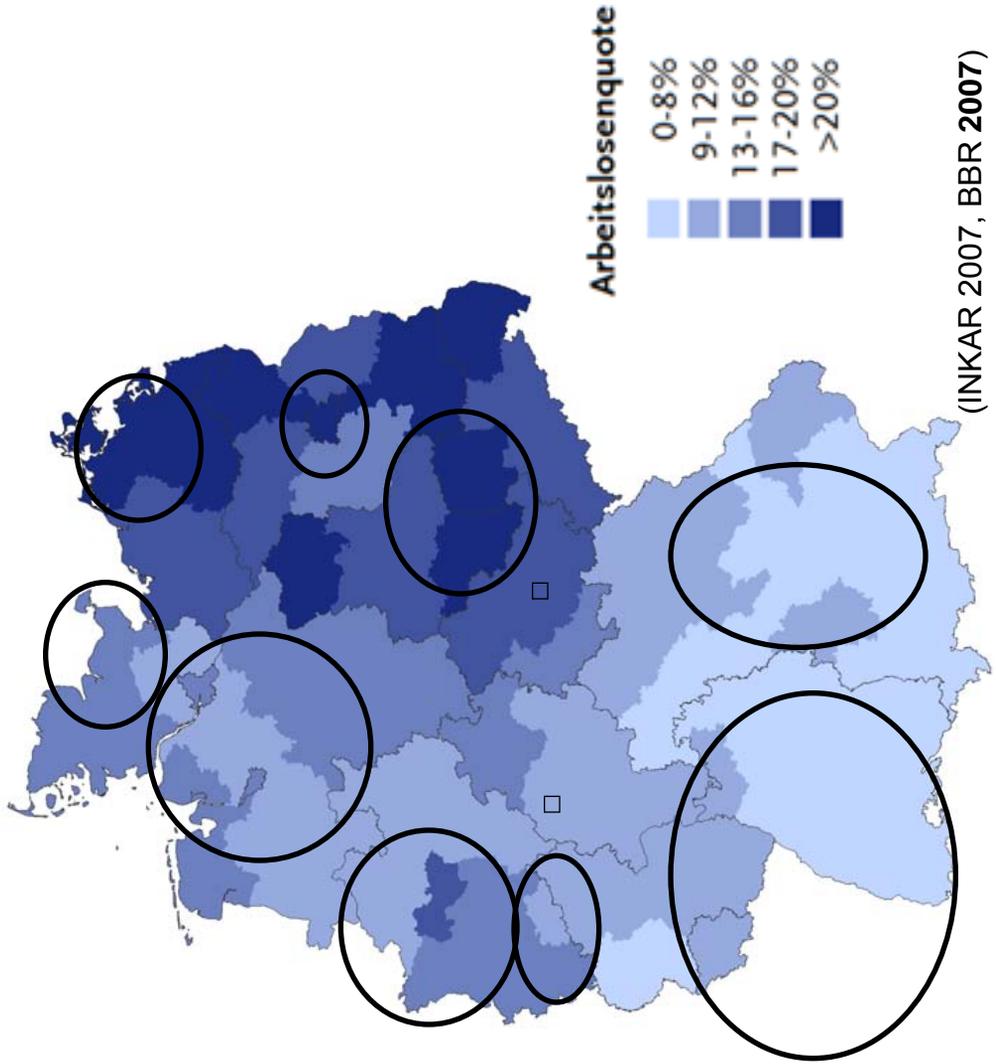
(Birth per 1000 People in 2008, GfK)

Personen mit Migrationshintergrund

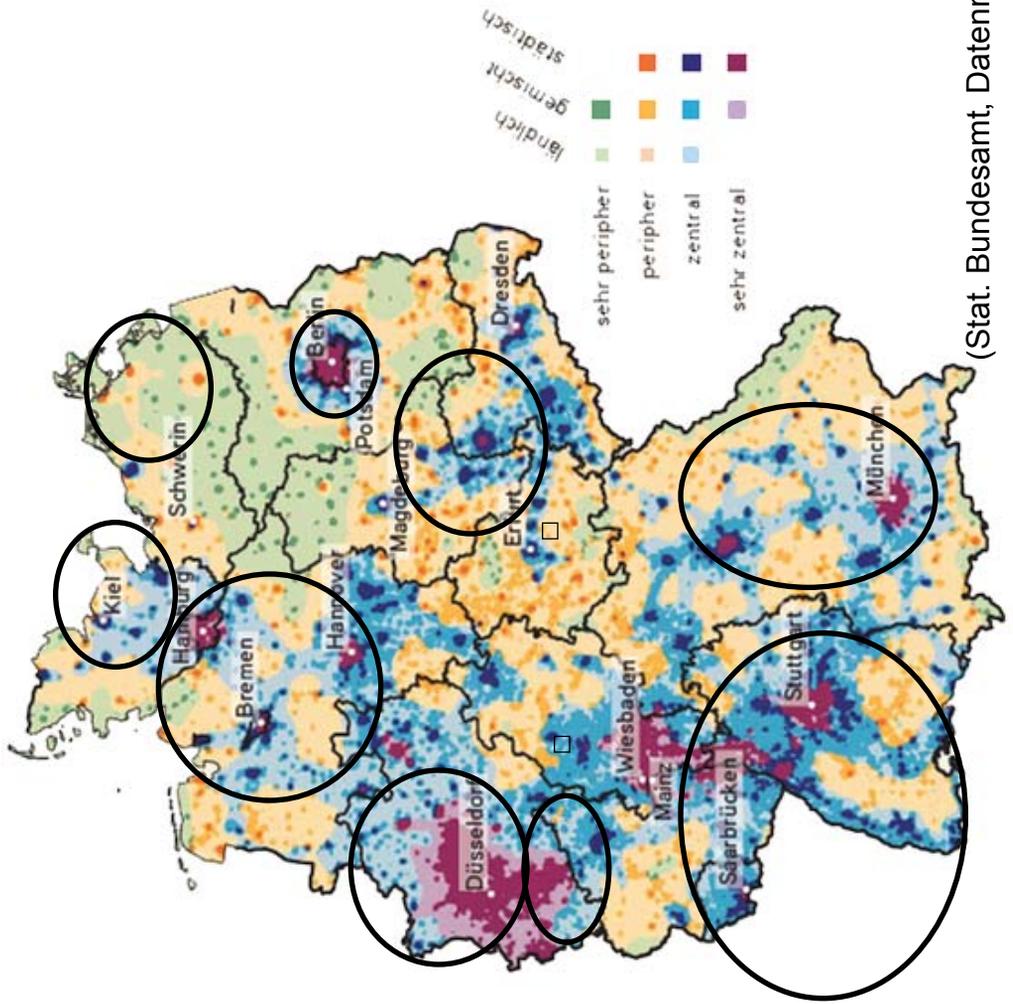


(Stat. Bundesamt, Mikrozensus 2007)

Arbeitslosenquote

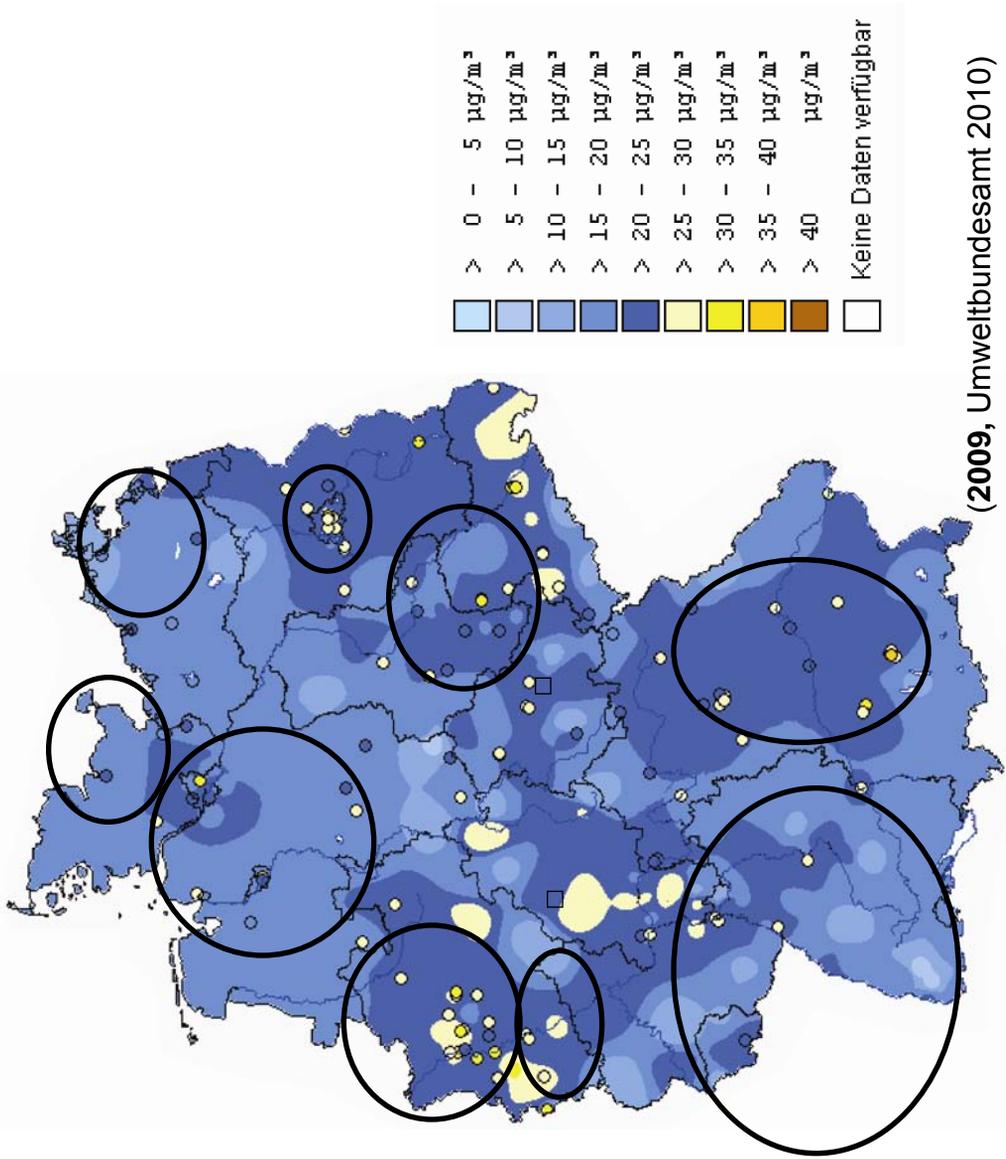


Stadt vs. Land – zentral vs. peripher



(Stat. Bundesamt, Datenreport 2008)

Feinstaub (PM 10)



(2009, Umweltbundesamt 2010)

Art der Erhebung	10 - 12 SSW			22 - 24 SSW			34 - 36 SSW			Geburt (+1.LW)			1. LM			3. LM			6. LM			12. LM			24. LM			36. LM			48. LM			60. LM			72. LM		
	Mutter	Kind	Vater	Mutter	Kind	Vater	Mutter	Kind	Vater	Mutter	Kind	Vater	Mutter	Kind	Vater	Mutter	Kind	Vater	Mutter	Kind	Vater	Mutter	Kind	Vater	Mutter	Kind	Vater	Mutter	Kind	Vater	Mutter	Kind	Vater	Mutter	Kind	Vater			
Familiäre Umwelt	X		X				X	X										X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Kinderbetreuung/Schule																		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Körperliche Aktivität	X						X											X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Akzelerometer																																							
Mediennutzung																						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Schlaf	X						X											X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Übermäßiges Weinen																	X																						
Outcome-Erfassungen																																							
Neurologische Outcomes																																							
neurologischen Beeinträchtigung des Neugeborenen																																							
allgemeinen Intelligenz und Fähigkeiten																																				X			
Sprachvermögen																																				X			
Fein- und Grobmotorik																																				X			
Hörvermögen																																				X			
soziale und emotionale Fähigkeiten																																				X			
Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit																																				X			
Ärztliche Diagnosen, Befunde und Grenzsteine der Entwicklung											X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Erfassung U1-U9										X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Reproduktive Gesundheit																																							
Genitale Untersuchungen (inkl. Hypospadie, Kryptorchismus etc.)										X							X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Tannerstadien																																				X			
Schwangerschafts- und geburtsbezogene Outcomes																																							
Anforderung Ergebnisse der Ultraschalluntersuchungen	X*			X			X																																
Anforderung schwangerschaftsbezogener Befunde (inkl. Mutterpass)	X*			X			X																																
Anforderung geburtsbezogener Befunde (inkl. Fehlbildungen etc.)										X	X	X																											
Erfassung Gestationsalter	X*																																						
Asthma, Allergien und Atemwegserkrankungen																																							
Ekzem, Nahrungsmittelsensibilisierung/-allergie, Urticaria, Wheezing																		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Asthma bronchiale, allerg. Rhinitis/Konjunktivitis, chronischer Husten																																				X			
Adipositas, Insulinresistenz bzw. Diabetes																																							
Anthropometrische Messungen										X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
OGTT																																				S			
HOMA-IR																																				X			
Zusätzliche Outcomes																																							
Sonst. akute/chronische Erkrankungen (inkl. Krebs)												X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Blutdruck																																				X			
Unfälle/Verletzungen											X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Subjektiver Gesundheitszustand											X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Laboranalysen biologischer Proben																																							
Antikörperbestimmung (IgE u.a.) Blut, Nabelschnurblut	X						X			X																										X			
Entzündungs-/Infektionsmarker (Zytokine, CRP u.a.) Blut, Nabelschnurblut	X						X			X	X																									X			
HbA1c (+ ggf. IGF, fasting glucose, fasting insulin) Blut	X						X																													X			
Schilddrüsenhormone Blut	X						X																													X			
Endogene Sexualhormone Blut, Nabelschnurblut	X						X			X																										X			
Cortisol Speichel o. Urin	X						X											X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Darmflora Stuhl												X						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
T-Zellmarker / TReg Zellen Blut																																				X			
Genomische DNA Blut, Nabelschnurblut, ggf. Speichel							X	X	X	X																											X		
RNA Blut, Nabelschnurblut																																					X		
PBMCs Blut, Nabelschnurblut							X	X	X	X																											X		
Inselautoantikörper Blut																																				X			
Cotinin Urin	X			X			X			X								X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Bakterielle Vaginosis, Antikörper, Zytokine, u.a. Vaginalabstrich	S						S																																
Persistente organische Chem. Blut, Nabelschnurblut, Milch, ggf. andere	X						X	(X)	X								X ²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Nicht-persistente organische Chem. Urin, ggf. andere	X			X			X		X									X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
Bioakkumulative anorganische Chem. Blut, Nabelschnurblut, ggf. andere	X						X		X																											X			
Nicht-bioakkumulative anorganische Chem. Urin, ggf. andere	X			X			X		X									X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			

X Erhebung in der Gesamtstichprobe
S Erhebung in einer Teilstichprobe
* oder bei späterem Einschluss
() nicht zwingend notwendig
² nur, wenn Mutter (noch) stillt

□ bei Arzt oder im Studienzentrum □
■ Telefonkontakt oder Fragebogen per Post
■ Hausbesuch

Anhang F - Geplante Datenerfassungen pro Themenbereich

Art der Erhebung	Themenbereich NEURO		Themenbereich ENDO		Themenbereich SCHW-GEB		Themenbereich ASTHMA		Themenbereich ADIP-DIAB	
	Mutter	Kind	Mutter	Vater	Mutter	Kind	Vater	Mutter	Kind	Vater
<i>Chemische Expositionen</i>										
Belastungen am Arbeitsplatz	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Ernährungswohneinheiten (inkl. Trinkwasser)	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
3-Tages-Ernährungsprotokolle	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Tagebuch für Ernährung	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Stilverhalten	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Wohnungscharakteristika	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Nähe zu Industrie- oder landwirtschaftlichen Flächen	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Lüftungsverhalten	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Aktivitäts-/Aufenthaltsmuster	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Nutzung von Körperpflege-/Reinigungsmitteln	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Chemikalieneinsatz in Wohnung und Garten	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Rauchverhalten bzw. Passivrauchen	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Spielezeug, Schmutz, sonst. Kunststoffe	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Drogenmissbrauch	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Alkoholkonsum	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
<i>Physikalische Expositionen</i>										
Bebaute Umwelt	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Lärm	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Strahlungsexposition	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
<i>Biologische Expositionen</i>										
Allergene im Hausstaub	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Feuchte und Schimmel	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Haus-/Stallierhaltung	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Infektionsstagebuch	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Impfungen	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
BMI der Mutter	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Tagebuch Gewichtszunahme Schwangerschaft	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Anthropometrische Messungen der Eltern	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Blutdruck der Mutter	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Stattehabite Schwangerschaften	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Reproduktive Entwicklung der Mutter (inkl. time-to-pregnancy etc.)	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Mundgesundheit	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Intimhygiene	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Ärztliche Anamnese	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Familiäre Krankheitsgeschichte	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
<i>Psychosoziale Expositionen</i>										
Alter, Geburtsort/Land, Migrationshintergrund, Staatsangehörigkeit	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Beziehungssstatus, Familien-/Haushaltszusammensetzung	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Einkommen	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Bildung	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Beruf	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Stress	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
life events	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Finanzielle Probleme	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Soziale Unterstützung	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Depressivität	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Subjektiver Gesundheitszustand der Eltern	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Familiäre Umwelt	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Kinderbetreuung/Schule	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Körperliche Aktivität	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Akzelerometer	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Mediennutzung	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Schlaf	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
Übermäßiges Weinen	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
<i>Neurologische Outcomes</i>										
neurologischen Beeinträchtigung des Neugeborenen	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
allgemeinen Intelligenz und Fähigkeiten	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Sprachvermögen	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O

Art der Erhebung	Themenbereich NEURO			Themenbereich ENDO			Themenbereich SCHW-GEB			Themenbereich ASTHMA			Themenbereich ADIP-DIAB		
	Mutter	Kind	Vater	Mutter	Kind	Vater	Mutter	Kind	Vater	Mutter	Kind	Vater	Mutter	Kind	Vater
Fein- und Grobmotorik															
Hörvermögen		O													
soziale und emotionale Fähigkeiten		O													
Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit		O													
Azilielle Diagnosen, Befunde und Grenzsteine der Entwicklung		O													
Erfassung U1-U9		O						O							
Reproduktive Gesundheit															
Genitale Untersuchungen (inkl. Hypospadie, Kryptorchismus etc.)					O										
Tannerstadien					O										
Schwangerschafts- und geburtsbezogene Outcomes															
Anforderung Ergebnisse der Ultraschalluntersuchungen															
Anforderung schwangerschaftsbezogener Befunde (inkl. Mutterpass)															
Anforderung geburtsbezogener Befunde (inkl. Fehlbildungen etc.)					O										
Erfassung Gestationsalter					E										
Asthma, Allergien und Atemwegserkrankungen															
Ekzern, Nahrungsmittelsensibilisierung/-allergie, Urticaria, Wheezing															
Astma bronchiale, allerg., Rhinitis/Konjunktivitis, chronischer Husten															
Adipositas, Insulinresistenz bzw. Diabetes															
Anthropometrische Messungen															
OGTT															
HOMA-IR															
Labordiagnostik															
Antikörperbestimmung (IgE u.a.) Blut, Nabelschnurblut		E	E												
Entzündungs-/Infektionsmarker (Zytokine, CRP u.a.) Blut, Nabelschnurblut		E	E												
HbA1c (+ ggf. IGF, fasting glucose, fasting insulin) Blut															
Schilddrüsenhormone Blut															
Endogene Sexualhormone Blut, Nabelschnurblut															
Cortisol/Speicher o. Urin															
Darmflora Stuhl															
T-Zellmarker / TReg Zellen Blut															
Genomische DNA, Blut, Nabelschnurblut, ggf. Speichel		E	E												
RNA Blut, Nabelschnurblut		E	E												
PBMCs Blut, Nabelschnurblut		E	E												
Inselautoantikörper Blut		E	E												
Cotinin Urin		E	E												
Bakterielle Vaginosis, Antikörper, Zytokine, u.a. Vaginalabstrich		E	E												
Persistente organische Chem. Blut, Nabelschnurblut, Milch, ggf. andere		E	E												
Nicht-persistente organische Chem. Urin, ggf. andere		E	E												
Bioakkumulative anorganische Chem. Blut, Nabelschnurblut, ggf. andere		E	E												
Nicht-bioakkumulative anorganische Chem. Urin, ggf. andere		E	E												
Schadstoffe in Umweltpflanzen															
Hausstaub (Pestizide etc.)		E	E												
Innenraumluft (VOC, PM2.5, PM10, etc.)		E	E												
Außenluft (PM2.5, PM10, etc.)		E	E												
Trinkwasser (Pestizide, Desinfektion Byproducts, etc.)		E	E												

E Expositionsmessung für den jeweiligen Themenbereich
O Outcome-Messung für den jeweiligen Themenbereich

Themenbereich: Umweltschadstoffe/-faktoren und ihr Einfluss auf neurologische Entwicklungsstörungen bzw. kognitive Fähigkeiten

Themenbereich: Endokrin wirksame Umweltschadstoffe und ihr Einfluss auf die reproduktive Entwicklung

Themenbereich: Umweltschadstoffe/-faktoren und ihr Einfluss auf geburts- bzw. schwangerschaftsbezogene Outcomes

Themenbereich: Innen- und Außenluftverschmutzung sowie inhalationsallergene und ihr Einfluss auf Asthma, Allergien und Atemwegserkrankungen

Themenbereich: Umweltschadstoffe/-faktoren und ihr Einfluss auf Adipositas und Insulinresistenz bzw. Diabetes

Anhang G - Biologische Probenmengen pro Erhebungszeitpunkt

Erhebungszeitpunkt	10 - 12 SW		22 - 24 SW		34 - 36 SW		Geburt (+ 1. LW)		3. LM		6. LM		12. LM		36. LM		72. LM	
	Mutter	Kind	Mutter	Kind	Mutter	Kind	Mutter	Kind	Mutter	Kind	Mutter	Kind	Mutter	Kind	Mutter	Kind	Mutter	Kind
Biologische Proben																		
Blut	45 ml	25 ml			50 ml				35 ml									
Urin	35 ml		35 ml		35 ml		35 ml				35 ml		7 ml		9 ml			9 ml
Nabelschnurblut							60 ml						35 ml		35 ml			35 ml
sonst. Perinatalmedien							NN	NN										
Frauenmilch							80 ml		80 ml									

Angaben geschätzt nach den Planungen der NCS (National Children's Study Research Plan September 17, 2007 – Version 1.3 – unveröffentlicht).

Anhang H - Geschätzte Durchführungszeiten geplanter Untersuchungsteile für die Gesamtkohorte im Studienzentrum

Art der Erhebung	10 - 12 SW		34 - 36 SW		12. LM		36. LM		72. LM	
	Mutter	Vater	Mutter	Vater	Mutter	Kind	Mutter	Kind	Mutter	Kind
Begrüßung/Aufklärung/Einverständnis	10 min.		10 min.	10 min.	10 min.		10 min.		10 min.	
Blutentnahme (inkl. Dokumentation)	10 min.	10 min.	10 min.			10 min.		10 min.		10 min.
Urinprobe	5 min.		5 min.			5 min.		5 min.		5 min.
Fingernägel	1 min.		1 min.					2 min.		2 min.
Haare	3 min.		3 min.					3 min.		3 min.
Speichel	3 min.	3 min.	3 min.			5 min.		5 min.		5 min.
Befragungen (Interview + Fragebogen)	30 min.	10 min.	30 min.	5 min.	30 min.		30 min.		15 min.	
Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel	5 min.		5 min.		5 min.		5 min.		5 min.	
Anthropometrische Messungen der Eltern	10 min.		10 min.	10 min.						
Blutdruck der Mutter	10 min.		10 min.							
Ärztliche Anamnese	30 min.	20 min.	20 min.			20 min.		20 min.		20 min.
allgemeinen Intelligenz und Fähigkeiten						30 min.				40 min.
Sprachvermögen										15 min.
Fein- und Grobmotorik										20 min.
Tannerstadien										10 min.
Anthropometrische Messungen						10 min.		10 min.		10 min.
Blutdruck						5 min.		5 min.		5 min.
Verabschiedung/Drop-Offs	5 min.	5 min.	5 min.	5 min.	5 min.		5 min.		5 min.	
Total	122 min.	48 min.	112 min.	30 min.	135 min.		110 min.		180 min.	