



Studienleitung:

Prof. Michael Kabesch
Abteilung für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie
Kinderuniklinik Ostbayern (KUNO) der Universität Regensburg
Standort Klinik St. Hedwig
Steinmetzstr. 1-3
93049 Regensburg

INHALTSVERZEICHNIS

1. ZUSAMMENFASSUNG.....	1
2. STUDIENTEAM.....	2
2.1 Studienleitung.....	2
2.2 Zentralbereiche und Leiter	2
2.3 Themenbereiche (alphabetisch) und Projektleiter	3
2.4 Studienmanagement.....	5
3. DAS KONSORTIUM	6
3.1 Konzept des Konsortiums.....	6
3.2 Managementstruktur des Konsortiums	6
3.2.1 Hauptversammlung.....	6
3.2.2 Steuerungs-Komitee.....	6
3.2.3 Exekutiv-Komitee.....	7
3.2.4 Scientific Advisory Board.....	7
4. ÜBERBLICK ÜBER DIE STUDIE.....	8
4.1 Hintergrund.....	8
4.2 Ziele der Studie und Kurzdarstellung der Einzelprojekte.....	11
4.3 Themenbereiche, Projekte und Zuordnung zu den Studienzielen.....	12
4.4 Ausgangssituation und Vorarbeiten	15
4.4.1 Einzugsgebiet/Geburtszahlen der Studienklinik.....	15
4.4.2 Erhebung zur Akzeptanz einer Geburtskohorte in der Region	16
5. STUDIENDESIGN.....	19
5.1 Zusammenfassung.....	19
5.2 Studienbeginn	19
5.2.1 Informationskonzept	19
5.2.1.1 Generelle Informationen.....	20
5.2.1.2 Information zur Studie vor Geburt	20
5.2.1.3 Information und Aufklärung in der Schwangerenambulanz.....	20
5.2.2 Rekrutierung.....	22
5.2.2.1 Einschluss- und Ausschluss-Kriterien.....	22
5.3 Datenerhebung	23
5.3.1 Strukturiertes Interview	23
5.3.2 Digitaler Fragebogen.....	23
5.3.3 U2 Vorsorgeuntersuchung.....	23
5.3.4 EKG-Neugeborenen-Screening	24
5.3.5 Follow-up	24
5.4 Spezielle Substudie innerhalb der Kohorte	25
5.4.1 Super 100 Population	25
5.4.2 Auftreten von Hauterscheinungen oder Sonnenbränden	25
5.4.3 Früh- und Neugeborene auf der Intensivstation	26
5.4.4 Auftreten von Hodenhochstand	26
5.4.5 Kinder mit neurologischen Erkrankungen.....	26
5.4.6 Auftreten von Zahnerkrankungen	26
5.4.7 Verlauf von atopischem Ekzem und Lebensqualität	27
5.5 Probengewinnung.....	27
6. DATENMANAGEMENT.....	28

6.1	Ausgangslage	28
6.2	Konzept Datensammlung und Datensicherheit	28
6.2.1	Personenbezogene Daten.....	29
6.2.2	Studiendaten.....	29
6.2.2.1	Studiendaten aus der Erstuntersuchung.....	29
6.2.2.2	Studiendaten aus den Follow-Up Erhebungen.....	30
6.2.2.3	Studiendaten Biomaterial	30
6.2.3	Sicherung der Daten.....	31
6.2.4	Zugang zu Daten	31
6.2.5	Erstellen von Auswertedatensätzen	31
6.2.6	Datenanalysen	32
7.	BIOBANKING.....	33
7.1	Ausgangslage	33
7.2	Konzept.....	33
7.3	Biomaterial.....	34
7.3.1	Biomaterial kindlichen Ursprungs	34
7.3.2	Biomaterial mütterlichen Ursprungs	35
7.3.3	Biomaterial väterlichen Ursprungs.....	35
8.	ZENTRALE ANALYSEN	36
8.1	DNA/RNA Analytik.....	37
8.1.1	Ausgangslage.....	37
8.1.2	Konzept	37
8.2	Mikrobiom-Analyse.....	39
8.2.1	Ausgangslage.....	39
8.2.2	Konzept	39
9.	THEMENBEZOGENE PROJEKTE.....	40
9.1	Gesamtübersicht.....	40
9.2	Einzeldarstellung der Workpackages	43
10.	Literatur.....	139

Addendum

A. Fragen aus Rekrutierung

B. Fragen aus Follow-up

C. Aufklärungsbogen bei Rekrutierung in der Schwangerenambulanz

D. Einverständniserklärung bei Rekrutierung in der Schwangerenambulanz

E. Anschreiben für werdende Eltern

1. ZUSAMMENFASSUNG

Bei der geplanten Geburtskohorten-Studie „KUNO Kids Gesundheitsstudie“ werden Neugeborene (geplant: mindestens 5.000, maximal 10.000 Kinder) zum Zeitpunkt der Geburt eingeschlossen, nachdem die Eltern bereits vor der Geburt und/oder zum Zeitpunkt der Geburt informiert wurden. Die Studie soll, abhängig von der fortlaufenden Finanzierung, im ersten Schritt bis zum Schulalter, und -bei ausreichender Finanzierung- bis ins Erwachsenenalter als Fragebogen-Follow-up weitergeführt werden.

Die grundlegende Frage der Studie ist, ob frühkindliche Einflüsse, die heute durch klinische Untersuchungen, Biomarker-Analysen und epidemiologische Werkzeuge messbar sind, langfristige Auswirkungen auf die Gesundheit von Kindern haben. In einem umfassenden und interdisziplinären Ansatz sollen frühe Indikatoren identifiziert werden, mit denen die Gesundheitsentwicklung gemessen werden kann und die Ansatzpunkte darstellen, um die Gesundheitsentwicklung früh positiv beeinflussen zu können.

Die erste wichtige Frage in diesem Zusammenhang ist, wie die normale Entwicklung von Kindern in unserer Gesellschaft heute aussieht. Dies ist in vielen Aspekten noch immer erstaunlich wenig untersucht. Mehrere Projekte der KUNO Kids Gesundheitsstudie beschäftigen sich mit diesem Themenkomplex zur normalen Entwicklung: So wird das Schlafverhalten von Kindern untersucht, das Auftreten von Hauterscheinungen, die Zahnentwicklung, die Ernährung.

Entscheidend für die gesunde Entwicklung von Kindern ist die Lebenssituation der Familien und insbesondere der Mütter. Aus diesem Grund werden die Lebensumstände der Schwangeren retrospektiv erfragt und ebenso ihre Situation bei Geburt und in den ersten Lebensmonaten des Kindes per Interview und Fragebogen erhoben. Dabei wird ein besonderer Schwerpunkt auf die Evaluation der Zugänglichkeit des Gesundheitssystems (Versorgungsforschung) gelegt.

2. STUDIENTEAM

2.1 Studienleitung

Prof. Dr. Michael Kabesch
Abteilung für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie
Kinderuniklinik Ostbayern (KUNO), Regensburg

2.2 Zentralbereiche und Leiter

Datawarehouse	Prof. Dr. Michael Melter Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Kinderuniklinik Ostbayern (KUNO), Regensburg Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel (bis 2020) Prof. Dr. Angela Köninger Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Klinik St. Hedwig, Regensburg
Biobank	Prof. Dr. Michael Kabesch Abteilung für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie Kinderuniklinik Ostbayern (KUNO), Regensburg
Versorgungsforschung	Prof. Dr. Christian Apfelbacher Institut für Sozialmedizin und Gesundheitsökonomie Universität Magdeburg
Mikrobiologie und Genetik	Prof. Dr. André Franke Institut für klinische Molekularbiologie Universitätsklinikum Schleswig/Holstein, Campus Kiel
Klinische Chemie	Prof. Dr. Andreas Ambrosch Institut Labormedizin, Mikrobiologie & Krankenhaushygiene Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg
Studienzentrum	Prof. Dr. Michael Koller Zentrum für klinische Studien Universitätsklinikum Regensburg

2.3 Themenbereiche (alphabetisch) und Projektleiter

Dermatologie	PI: Prof. Dr. Mark Berneburg Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, UKR PI: Prof. Dr. Stephan Weidinger Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, UKSH, Kiel PI: Prof. Dr. Robert Häsler Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, UKSH, CAU, Kiel
Epidemiologie	PI: Prof. Dr. Dr. Michael Leitzmann Institut für Epidemiologie und Präventivmedizin, UR
Genetische Epidemiologie	PI: Prof. Dr. Iris Heid Lehrstuhl für genetische Epidemiologie, UR
Geburtshilfe	PI: Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel (bis 2020) PI: Prof. Dr. Angela Köninger PI: Prof. Dr. Sara Fill Malferttheiner PI: Prof. Dr. Sebastian Häusler Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinik St. Hedwig, Regensburg PI: Prof. Dr. Andrea Bäßler Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, UKR
Kinder- & Jugend- psychiatrie	PI: Prof. Romuald Brunner Medbo, Regensburg
Kinderschutz	PI: Dipl. SozialPäd. (FH) David Rothfuß Koordinierende Kinderschutzstelle (KoKi), Stadt Regensburg
Kinderurologie	PI: Prof. Dr. Wolfgang Rösch Abteilung für Kinderurologie, Klinik St. Hedwig, Regensburg
Lernen & Neurowissenschaft	PI: Dr. Petra Arndt Zentrum für Neurowissenschaften & Lernen, UU, Ulm
Neonatologie	PI: Prof. Dr. Sven Wellmann Abteilung für Neonatologie, KUNO Regensburg
Pädiatrie	PI: Prof. Dr. Michael Melter PI: Prof. Dr. Stephan Gerling Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, KUNO Regensburg
Pädiatrische Endokrinologie	PI: Prof. Dr. Wolfgang Högler Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Kepler Uni Linz
Päd. Pneumologie & Allergologie & Schlafmedizin	PI: Prof. Dr. Michael Kabesch PI: Prof. Dr. Sebastian Kerzel Abteilung für pädiatrische Pneumologie & Allergologie, KUNO Regensburg PI: Prof. Dr. Bianca Schaub Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU München
Medizinische Soziologie	PI: Prof. Dr. Christian Apfelbacher Institut für Sozialmedizin und Gesundheitsökonomie, Uni Magdeburg

Umweltmedizin	PI: PD Dr. Stefanie Heinze Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, München
	PI: Prof. Dr. Stephan Böse-O'Reilly, WECARE Regensburg
Zahnerhaltung & Parodontologie	PI: PD. Dr. Aine Lennon Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie, UKR

2.4 Studienmanagement



Studien-Koordination	Dr. Christine Wolff
Studien-IT	Jakob Niggel
Studien- Datenzentrum	Dr. Susanne Brandstetter
Studienteam	Christin Reimann (Studienassistentin), Medizinische Doktoranden aus dem jeweiligen ProWISS- Semester, Studentische Hilfskräfte

3. DAS KONSORTIUM

3.1 Konzept des Konsortiums

Das gemeinsame Ziel des Konsortiums ist die **umfassende Erhebung** zum Gesundheitszustand und zur Gesundheitsentwicklung von Kindern in der Region Ostbayern. Explizit wird hier ein umfassender und integrativer Ansatz in der Erhebung gewählt, der auf **interdisziplinärer Zusammenarbeit** beruht. Das bedeutet in dieser Studie konkret, dass die im Kernprojekt aber auch in einzelnen thematischen Teilprojekten erhobenen Daten und Messergebnisse allen Mitgliedern des Konsortiums (in anonymisierter Form) zur Auswertung zugänglich gemacht werden. Die Synergieeffekte, die sich daraus ergeben, sind eminent wichtig für das Grundkonzept und den Mehrwert der Studie für den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn, die Probanden selbst und die Bevölkerung.

3.2 Managementstruktur des Konsortiums

3.2.1 Hauptversammlung

Entscheidungen zu wissenschaftlichen Fragen werden durch die **Hauptversammlung (Board)** der Projektleiter (Principle Investigators, PI) getroffen. Projektleiter sind in der Regel habilitierte Wissenschaftler, die eigenverantwortlich einen zentralen Bereich oder ein thematisches Projekt leiten. Diese Hauptversammlung findet 1x pro Jahr statt. In diesem Gremium werden z. B. die Publikationsrichtlinien des Konsortiums festgelegt.

3.2.2 Steuerungs-Komitee

Strategische Entscheidungen werden durch das **Steuerungs-Komitee (SK)** getroffen. Darin sind 6 Vertreter: Studienleiter, Lehrstuhlinhaber der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin/ KUNO, Lehrstuhlinhaber der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Klinik St. Hedwig und 3 gewählte Vertreter: 1 Vertreter der zentralen Bereiche, 2 Vertreter der Themenbereiche. Entscheidungen werden mit einfacher Mehrheit getroffen, bei Stimmengleichstand zählt die Stimme des Studienleiters doppelt. Das SK trifft sich alle 6 Monate, dazwischen können bei Bedarf Telefonkonferenzen oder ähnliches durchgeführt werden. Es besteht Beschlussfähigkeit, sobald mindestens 4 Mitglieder des SK anwesend sind, von denen einer der

Studienleiter sein muss. Strategische Entscheidungen werden mit dem Träger der Klinik St. Hedwig abgestimmt, wenn sie dessen Interesse berühren.

3.2.3 Exekutiv-Komitee

Leitungsentscheidungen in der täglichen Praxis werden durch das **Exekutiv-Komitee (EK)** getroffen, in dem der Studienleiter und die Studienkoordinatoren vertreten sind.

3.2.4 Scientific Advisory Board

Zur **wissenschaftlichen Beratung** wird ein **Scientific Advisory Board** bestellt, das zu den jährlichen Board-Treffen eingeladen wird und beratend wirkt. Die Mitglieder des Scientific Advisory Board sind unten genannt und haben zugestimmt, als wissenschaftliche Berater zu wirken.

Name	besondere Qualifikation	Schwerpunkt
Prof. Erika von Mutius LMU München	Editor NEJM, Leibnizpreisträgerin PI in ISAAC, GABRIELA, etc.	Pädiatrie, Statistik Epidemiologie
Prof. Daniel Strech Charité Berlin	Professur für Bioethik	Bioethik
Prof. Thomas Illig MH Hannover	Leiter Hannover Unified Biobank	Biobanking

4. ÜBERBLICK ÜBER DIE STUDIE

4.1 Hintergrund

Pränatale und frühkindliche Faktoren beeinflussen langfristig die Entstehung von Erkrankungen oder können im positiven Sinn für eine gesunde Entwicklung prägend sein. So wurde gezeigt, dass die pränatale Entwicklung für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und Hyperlipidämie im Erwachsenenalter mit verantwortlich ist, was als **Barker-Hypothese** bezeichnet wurde (1). Parallel dazu wurde beobachtet, dass auch das Risiko für die Entstehung von Adipositas und metabolischem Syndrom mit der pränatalen und frühkindlichen Entwicklung zusammenhängt (**Thrifty-Theorie**) (2). Bei Asthma und anderen allergischen Erkrankungen konnte gezeigt werden, dass die ersten 1-2 Lebensjahre prägend dafür sind, ob sich diese Erkrankungen entwickeln (**Hygiene Hypothese**) und sich eventuell bereits pränatale Effekte (*in utero* Zigarettenrauchexposition) auf die Krankheitsentstehung auswirken können (3). Diese Beobachtungen stammen primär aus epidemiologischen Studien, in denen die Mechanismen für diese Assoziationen nicht retrospektiv untersucht werden konnten. Mittlerweile haben sich mehrere Ansatzpunkte entwickelt, wie diese Assoziationen erklärt werden können. Keine dieser Erklärungen ist exklusiv zu betrachten, sondern Teil eines umfassenderen Konzepts.

Die persönliche genetische Konstellation ist die Grundlage für die individuellen Möglichkeiten, mit der Umwelt zu interagieren, auf Reize zu reagieren und Störfaktoren abzuwehren. Für viele häufige Krankheiten (Asthma, Diabetes, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Parodontose, etc.) besteht eine genetische Prädisposition (4), die im Zusammenspiel mit Umweltfaktoren zur Krankheitsentstehung führen kann (5). Die Kenntnis der genetischen Konstellation ist daher für die Einschätzung von Risikofaktoren aus der Umwelt wichtig.

Andererseits sind Umweltfaktoren entscheidende Auslöser und Trigger für Erkrankungen. Daher ist es wichtig, Faktoren wie Ernährung, Stress, Wohnsituation, Sonnenexposition, etc. im Zusammenhang mit der Gesundheitsentwicklung von Kindern zu analysieren. Hier sind jedoch nicht nur Stressoren von Bedeutung, denen das Kind nach der Geburt ausgesetzt war, sondern auch solche, die während und nach der

Schwangerschaft auf die Mutter wirken. Umweltfaktoren können allerdings nicht nur einzeln betrachtet werden sondern werden als „Exposom“ zusammengefasst (6). Diese umfassende Analyse wurde als Teil des HEALS Projekts (www.heals-eu.eu), das durch die EU gefördert wurde, in die KUNO Kids Gesundheitsstudie eingebettet.

Ein wesentlicher Umweltfaktor ist erst in den letzten Jahren in den Fokus von Untersuchungen gerückt: Das Mikrobiom, also die komplexe Lebensgemeinschaft von Mikroben, die unsere Oberflächen (Haut und Schleimhaut) besiedelt und in einer ständigen Interaktion mit dem menschlichen Körper steht (7). Neuere Untersuchungen legen nahe, dass die Zusammensetzung und Veränderungen des Mikrobioms mit Erkrankungen assoziiert sein können (8), ja sogar eine kausale Rolle bei Immunerkrankungen spielen könnten. Die Analysemöglichkeiten im Bereich der Mikrobiomforschung haben sich in den letzten Jahren rasant entwickelt und lassen nun Untersuchungen zu, die früher nicht möglich waren. Dafür ist es aber unbedingt nötig, Mikrobiomproben (z.B. der Haut, der Wangenschleimhaut und Stuhlproben) nach definierten Methoden prospektiv zu sammeln. Eine Mikrobiom-Analyse bereits bestehender Geburtskohorten ist daher nicht möglich.

Wie die genetische Disposition mit der Umwelt in der Erhaltung von Gesundheit oder bei der Entstehung von Erkrankungen interagiert, war lange Zeit rätselhaft. Mittlerweile geht man davon aus, dass Umwelteffekte einen direkten Einfluss auf die Genexpression und damit auf die Proteinsynthese haben können (9). Dies geschieht über sogenannte epigenetische Regulationsmechanismen, bei denen die Basenfolge der DNA als Grundmolekül der Vererbung nicht verändert wird, die Nutzung der DNA durch übergeordnete, epigenetische Mechanismen aber stark reguliert wird. Das führt dazu, dass Gene und Signalkaskaden durch epigenetische Signaturen an- und abgeschaltet werden können. Die sekundären, regulatorischen Signaturen der DNA Nutzung können mittlerweile gemessen werden und geben somit Einblick in die Dynamik der Genfunktion, wie diese von Umwelteinflüssen, aber auch erblichen Faktoren beeinflusst wird. Besonders pränatale und frühkindliche Einflüsse haben ein stark prägendes Potential auf epigenetische Mechanismen, wie erste eigene Untersuchungen gezeigt haben (9). Die so bereits früh ausgeprägten epigenetischen Signaturen können zum Teil

lebenslang bestehen bleiben und zu (auch erst im Erwachsenenalter auftretenden) Erkrankungen beitragen (10).

Weitere wichtige Bereiche für die gesunde Entwicklung von Kindern sind die Gesundheit der Familie, die verfügbaren gesundheitsbezogenen Kompetenzen, die vorhandene soziale Unterstützung und der Zugang zur medizinischen Versorgung (11). Diese Faktoren können bereits in der Schwangerschaft prägend auf das ungeborene Kind wirken (12). Ein besonderer Schwerpunkt in diesem Zusammenhang ist der Einfluss von Lebensumständen wie Stadt und Land, Immigration, Klimawandel und sozio-ökonomischer Status auf die Kindergesundheit.

Eine bessere Kenntnis der Mechanismen, die für die gesunde Entwicklung von Kindern verantwortlich und entscheidend sind, ist die Basis für die Entwicklung von gezielten Präventions- und Förderprogrammen. Diese Maßnahmen müssen aber, um ihre Einführung zu rechtfertigen, auf ihre Effektivität und Praktikabilität getestet werden können. Dies ist in einer Geburtskohorte möglich, wenn die entscheidenden Parameter für die Evaluierung definiert und prospektiv ausgewertet werden. So können Maßnahmen zur Früherkennung von Erkrankungen, wie Änderungen in Diagnoseverfahren, in einer repräsentativen Stichprobe der Neugeborenen sehr leicht mit der bisherigen „best practice“ verglichen und überprüft werden.

4.2 Ziele der Studie und Kurzdarstellung der Einzelprojekte

Das Ziel der KUNO Kids Gesundheitsstudie ist es, eine umfassende Erhebung der Faktoren durchzuführen, die für die Gesundheitsentwicklung von Kindern wichtig sind, und diese mit der tatsächlichen Entwicklung der Kinder zu korrelieren. Dadurch sollen (I) Mechanismen der Gesundheitsentwicklung identifiziert werden sowie (II) mögliche Ansatzpunkte für primäre Präventionsmaßnahmen definiert und (III) diese Präventions- und Früherkennungsmaßnahmen auf deren Umsetzbarkeit und Wirksamkeit getestet werden.

Aim I: Mechanismen der Gesundheitsentwicklung

1. Die Rolle der genetischen Prädisposition auf die Entwicklung chronischer Erkrankungen und bei der Interaktion mit Umweltfaktoren.
2. Epigenetische Mechanismen bei der normalen Entwicklung und bei der Krankheitsentwicklung sowie die Auswirkung von Umwelteffekten auf die epigenetischen Signaturen.
3. Die Rolle der mikrobiellen Besiedlung von Oberflächen für die normale Entwicklung sowie ihre Rolle bei der Entstehung von Erkrankungen.
4. Die Rolle von prä-, peri- und postnatalen Umwelteffekten auf die Gesundheit von Kind und Mutter.
5. Deskription von Krankheitsinzidenz und Prävalenz von Krankheiten bei Kind und Mutter
6. Die Gesundheit von Mutter und Familie als Einflussfaktor auf Kindergesundheit

Aim II: Ansatzpunkte für primäre Prävention

1. Ernährung (Mutter und Kind) in der Gesundheitsentwicklung
2. Schlafverhalten in der Gesundheitsentwicklung
3. Frühkindliche Determinanten und Signaturen für chronische Erkrankungen

Aim III: Umsetzbarkeit und Wirksamkeit von Prävention; Versorgungsforschung

1. Nutzenanalyse von erweiterter perinataler Diagnostik für die frühe Behandlung von schweren frühkindlichen Erkrankungen
2. Analysen zur Einstellung gegenüber und Inanspruchnahme von medizinischen und sozialen Versorgungsangeboten.

4.3 Themenbereiche, Projekte und Zuordnung zu den Studienzielen

Work Package	Themenbereich	Projekttitel	Aims
1.1	Dermatologie	Früher Sonnenbrand als Risikofaktor für Melanom (UKR)	I
1.2	Dermatologie	Mikrobiom der Haut bei Neugeborenen: Assoziation mit AD im weiteren Verlauf (UKSH)	I
1.3	Dermatologie	Die Rolle von Tabakrauch-induzierten Veränderungen des Mikrobioms für das CED-Risiko	I
2.1	Epidemiologie	Ernährung von Kindern und Auswirkungen auf Gesundheit	I, II
3.1	Geburtshilfe & Genet. Epidemiologie	Einfluss des Schwangerschaftsverlaufs und genetischer Faktoren auf die perinatale Gewichtsentwicklung bei Mutter und Kind	I
3.2	Geburtshilfe & Kardiologie	Einfluss von kardiometabolischen Risikofaktoren, Adipozytokinen und inflammatorischen Zytokinen auf die perinatale Entwicklung und Adipositas-assoziierte Erkrankungen von Mutter und Kind	I
3.3	Geburtshilfe	Charakterisierung des Mikrobioms der Mutter und des Neugeborenen – mögliche Schlüsselrolle für Gesundheit und Krankheit	I
3.4	Geburtshilfe	miRNA profiling peripartal – Vorhersage des neonatalen Outcomes	I
3.5	Geburtshilfe	Prävalenzerhebung urogynäkologischer Pathologien nach Schwangerschaft und Geburt, Evaluation von korrelierenden Risikofaktoren und der Einfluss auf die Sexualität und die psychische Gesundheit	I
3.6	Geburtshilfe	Prävalenz und Symptomatik von GERD im dritten Trimester der Schwangerschaft sowie in der postpartalen Phase	I
4.1	Kinder- und Jugendpsychiatrie & -psychologie	Einflüsse der Nutzung digitaler Medien im Kindesalter auf Entwicklung und Gesundheit	I,II
4.2	Kinder- und Jugendpsychiatrie & -psychologie	Epigenetik inflammatorischer Marker auf die Entwicklung von internalisierenden und externalisierenden Störungen im Kindesalter	I
4.3	Kinder- und Jugendpsychiatrie & -psychologie	Psychosoziale Belastungen der Eltern und neuro-immunologische Dysregulation des Neugeborenen: Prädiktoren für psychische Auffälligkeiten und Verhaltensstörungen im Entwicklungsverlauf?	I,II
5.1	Kinderschutz	Inanspruchnahme psychosozialer Beratung und Früher Hilfen	III
6.1	Kinderurologie	Inzidenz und Verlauf von Hypospadie und Hodenhochstand	I
6.2	Kinderurologie	Inzidenz der primär kindlichen Harninkontinenz und Risikofaktoren für eine verspätete Kontinenzentwicklung	I, II
6.4	Kinderurologie/ Geburtshilfe	Einfluss von Nikotinabusus in der Schwangerschaft auf die neonatalen Urothelzellen	I, II
7.1	Mikrobiologie	Entwicklung des Mikrobioms beim Neugeborenen/Säugling	I
8.1	Neonatologie	Mikrobiom als Faktor in der Neugeborenen-Entwicklung und Rolle bei Dreimonatskoliken	I
8.2	Neonatologie	Einfluss des Mikrobioms auf schwere Komplikationen bei Frühgeborenen	I

Work Package	Themenbereich	Projekttitel	Aims
8.3	Neonatologie	Assoziation von Neugeborenenengelbsucht und Fototherapie mit allergischen, asthmatischen und epileptischen Erkrankungen im Kindesalter	I
8.4	Neonatologie	Frühe Vorhersage therapiepflichtiger Neugeborenenengelbsucht	II
8.5	Neonatologie	Prädiktoren des Hirnschädigungsmarkers NfL bei Neugeborenen	I,II
8.6	Neonatologie	U1-Vorsorgeuntersuchungen: Erhebung zum Status quo und Erarbeitung von Standards für einen U1-Muster-Untersuchungskatalog	III
9.1	Päd Allergologie & Pneumologie, Schlafmedizin	Frühkindliche Determinanten von atopischen Erkrankungen	I, II
9.2	Päd Allergologie & Pneumologie, Schlafmedizin	Genetische und epigenetische Determinanten von Langlebigkeit	I
9.3	Päd Allergologie & Pneumologie, Schlafmedizin	Gesunder Schlaf des Säuglings und des Kleinkinds	I, II
9.4	Päd Allergologie & Pneumologie, Schlafmedizin	Einfluss digitaler Medien auf die Entwicklung des kindlichen Schlafverhaltens	I,II
9.5	Päd Allergologie & Pneumologie	Anwendung eines molekularen Allergie Risiko Scores in der prospektiven KUNO Kids Geburtskohorte	I
10.1	Pädiatrie (Gastro)	Risikofaktoren und Bedeutung des Mikrobioms bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	I, II
10.2	Pädiatrie (Gastro)	Risikofaktoren und Rolle des Mikrobiom bei der Entstehung der Zöliakie	I
10.3	Pädiatrie (Kardio)	Erweiterte Früherkennung angeborener Herzerkrankungen	III
10.4	Pädiatrie (Gastro)	Validierung von Stuhlfarbkarten versus Stuhlfarb-App als Screeningtool für Gallengangatresie	III
10.5	Pädiatrie (Neuropäd.)	ZNS-Infektionen und Fieberkrämpfe bei Säuglingen und Kleinkindern: Determinanten für Suszeptibilität und Risikofaktoren	I
11.1	Med. Soziologie & Versorgungsforschung	Inanspruchnahme des medizinischen Systems	III
11.2	Med. Soziologie & Versorgungsforschung	Medikamentöse Versorgung einzelner inzidenter Erkrankungen	III
11.3	Med. Soziologie & Versorgungsforschung	Psychosoziales Umfeld von Kind und Familie	II, III
12.1	Zahnerhaltung & Parodontologie	Risikofaktoren und Prädiktoren für Zahnerkrankungen bei Kindern	I, II
13.1	Umweltmedizin	Nutzung von lärmendem Kinderspielzeug und die Auswirkung auf Kindergesundheit	I
13.2	Umweltmedizin	Auswirkungen von Luftschadstoffbelastungen auf das Geburtsgewicht und die kindliche Entwicklung	II

Work Package	Themenbereich	Projekttitle	Aims
13.3	Umweltmedizin	Auswirkungen endokrin wirksamer Chemikalien auf die Entwicklung von Kindern	II
13.4	Umweltmedizin	Methodenentwicklung zur Verbesserung des Neugeborenen-Umweltschadstoff Screenings	I
14.1	Pädiatrie & Endokrinologie	Inzidenz, Lokalisation und Risikofaktoren kindlicher Knochenbrüche	I
14.2	Pädiatrie & Endokrinologie	Epigenetik und Vitamin D Status des Neugeborenen bei der Entstehung von Autismus	I, II
14.3	Pädiatrie & Endokrinologie	Risikofaktoren für die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen bei Kindern	I, II
14.4	Pädiatrie & Endokrinologie	Die Entwicklung von Adipositas: Frühe Risikofaktoren für Komplikationen der Arteriosklerose in der Jugend	I, II

4.4 Ausgangssituation und Vorarbeiten

Das Perinatalzentrum mit der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und der Neonatologie in der Klinik St. Hedwig ist mit etwa 3.300 Geburten im Jahr das größte Zentrum dieser Art in Bayern. Zum Einzugsgebiet gehören die Stadt Regensburg, der Landkreis Regensburg und die angrenzenden Landkreise (Abbildung 1).

4.4.1 Einzugsgebiet/Geburtszahlen der Studienklinik

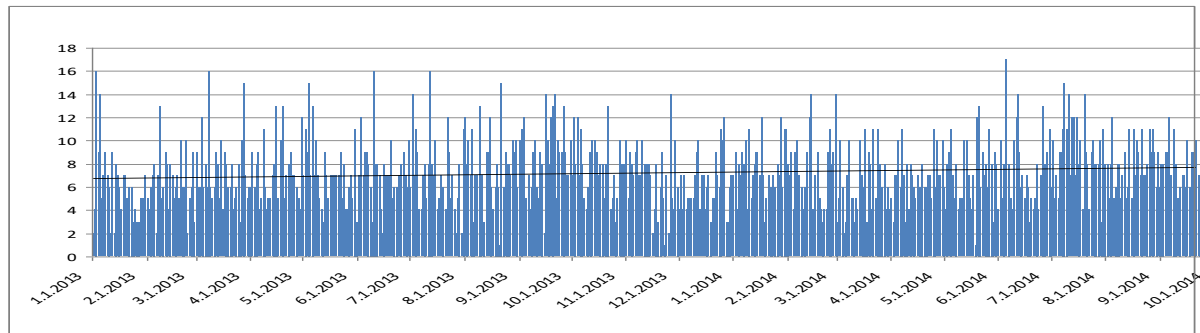
Abbildung 1: Einzugsgebiet (Wohnorte) für Geburten an der Klinik St. Hedwig



Da nahezu 2/3 aller Geburten von Stadt und Landkreis Regensburg in der Klinik St. Hedwig erfolgen, kann von einer repräsentativen Stichprobe der Gesamtbevölkerung ausgegangen werden, wenn auch der Anteil von Risikogeburten (erhöhtes Geburtsrisiko

aufgrund von mütterlichen oder kindlichen Risikofaktoren) im Vergleich zu anderen Kliniken etwas erhöht ist. Im Schnitt kommen täglich 7-8 Kinder in der Klinik St. Hedwig zur Welt (Abbildung 2, Geburten pro Tag). Auswertung 01/2013-10/2014, Graphik s. nächste Seite.

Abbildung 2: Geburten pro Tag (1/2013 - 10/2014)

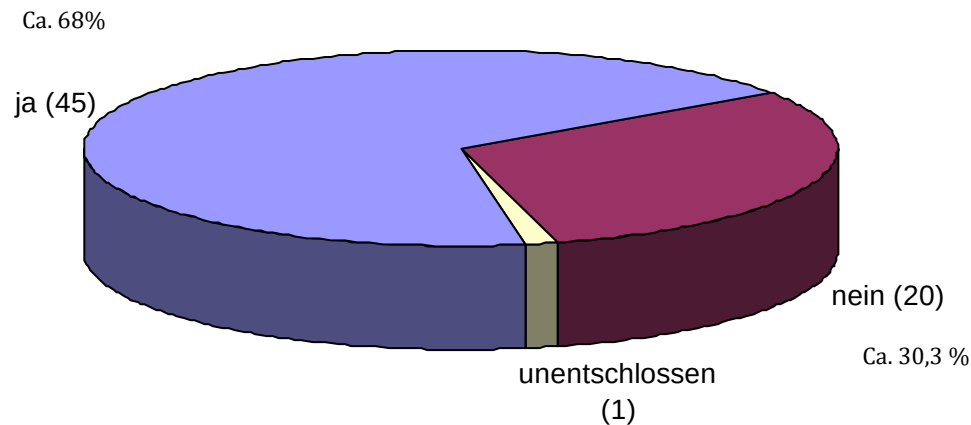


4.4.2 Erhebung zur Akzeptanz einer Geburtskohorte in der Region

Im Zeitraum von 7 Arbeitstagen wurde im Sommer 2014 (20.-29.08.2014) bei insgesamt 66 Müttern auf der geburtshilflichen Station der Klinik St. Hedwig, Regensburg, eine Erhebung zur allgemeinen Akzeptanz einer Geburtskohortenstudie in der Region durchgeführt. Dabei sollte die generelle Bereitschaft der Mütter zur Teilnahme, ohne Einflussnahme durch eine ausführliche Aufklärung und Information, erhoben werden. Die Probandinnen wurden daher erst während ihres Aufenthaltes in der Klinik von „KUNO Kids“ informiert und waren nicht bereits, wie es für den weiteren Verlauf der Studie geplant ist, im Rahmen der Geburtsvorbereitungskurse, Flyern in den Frauenarztpraxen, oder durch Presseartikel informiert worden.

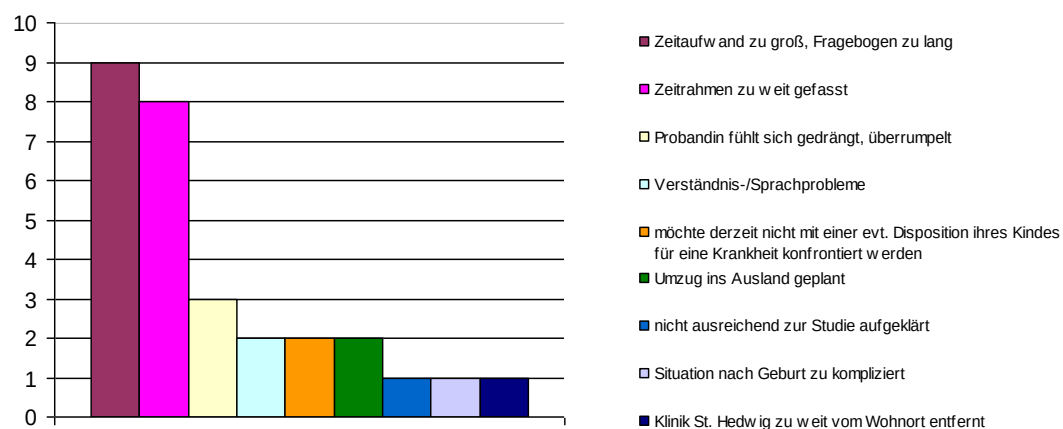
Als Einschlusskriterien waren definiert, dass die Entbindung zwischen 24 und 48 Stunden zurückliegen sollte und bei der Mutter keine schwerwiegenden gesundheitlichen Beeinträchtigungen vorlagen. An den jeweiligen Vormittagen erfolgte der Erstkontakt zwischen Müttern und dem Studienteam. Dabei wurden vorläufige Infoflyer zur Studie verteilt und die Probandinnen kurz (<5 Minuten) zur Studie aufgeklärt. Nachmittags führte das Rekrutierungsteam anhand eines Dokumentationsbogens eine standardisierte Befragung durch. Es wurde gefragt:

Abbildung 3: Akzeptanzerhebung: Könnten Sie sich vorstellen, an der Studie teilzunehmen? (n=66)



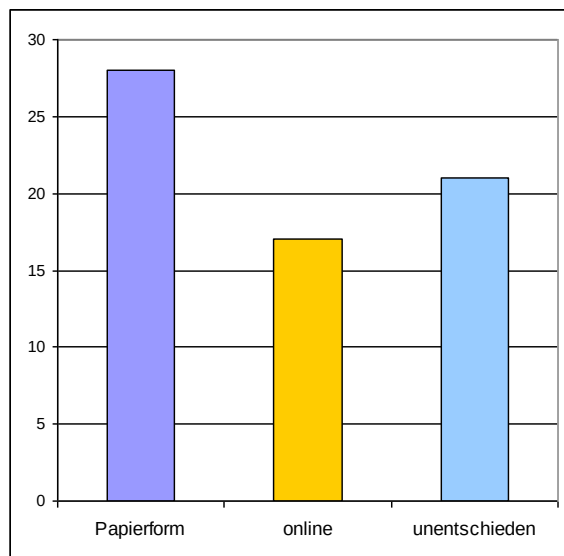
Die Resonanz war trotz minimaler Information sehr positiv, wie die Graphik verdeutlicht. Die Mütter (n=20) die nicht an der Studie teilnehmen wollten, wurden für die Gründe der Ablehnung gefragt, wie Abbildung 4 zeigt.

Abbildung 4: Akzeptanzerhebung: Aus welchem Grund würden Sie nicht an der KUNO Kids Gesundheitsstudie teilnehmen? (n=20, Mehrfachnennungen möglich)



Um die Art der Eltern-Information und deren Aufklärung für die tatsächliche KUNO Kids Gesundheitsstudie zu optimieren, wurde danach gefragt, welche Art der Kommunikation von den Eltern bevorzugt wird. Ebenso wurde gefragt, in welcher Form Follow-up Befragungen durchgeführt werden sollten. Die Ergebnisse führen dazu, dass wir nun sowohl papiergebundene als auch digitale Fragebögen anbieten wollen.

Abbildung 5: Akzeptanzbefragung: In welcher Art wollen Sie Follow-Up Fragen bevorzugt beantworten (n=66)



5. STUDIENDESIGN

5.1 Zusammenfassung

Es handelt sich um eine repräsentative Geburtskohorten-Untersuchung. Prinzipiell werden alle Kinder aus der Studienregion Ostbayern, die in der Klinik St. Hedwig geboren werden, zur Studienteilnahme eingeladen. Ausgenommen davon sind Kinder, deren Mütter minderjährig sind oder mit denen die Verständigung (und damit die Erteilung eines „*informed consent*“) nicht möglich ist. Die Voraussetzung zur Teilnahme ist das Einverständnis der Eltern oder Erziehungsberechtigten zur Teilnahme an der Studie. Explizit werden kranke Neugeborene und Kinder mit Migrationshintergrund zur Teilnahme an der Studie eingeladen.

Es wird angestrebt, zwischen 5000 und maximal 10000 Neugeborene und ihre Familien in die Studie einzuschließen. Die Rekrutierung umfasst Geburtsjahrgänge ab 2015. Die hohe angestrebte Teilnehmerzahl ist notwendig, um auch unter Berücksichtigung von Verlust von Teilnehmern über die follow-up-Zeitpunkte eine ausreichende Power für die Analyse der Projektfragestellungen zu erreichen.

In die Geburtskohorte soll eine Kohorte von Kindern eingebettet werden, die besonders tiefgehend charakterisiert werden soll. Diese Charakterisierung beginnt in dieser „*nested cohort*“ bereits mit der Untersuchung der Mutter in der Schwangerschaft und setzt sich in ausführlicheren Untersuchungen des Kindes und der Familie im weiteren Verlauf fort.

5.2 Studienbeginn

5.2.1 Informationskonzept

Das Informationskonzept zur Studie ist in Abbildung 6 zusammengefasst und im Folgenden dargestellt. Es wird von der KUNO-Stiftung sowie von den Trägern der KUNO-Kliniken (Barmherzige Brüder und dem UKR) unterstützt.

5.2.1.1 Generelle Informationen

Da die KUNO Kids Gesundheitsstudie einen Großteil der in den nächsten Jahren in Regensburg und der Region geborenen Kinder zur Teilnahme an der Studie einladen will, ist eine breit angelegte Informationskampagne vorgesehen, um werdende Eltern und die Allgemeinheit über die Studie zu informieren. Es werden daher verschiedene **Medien** für diese Information genutzt: TV (TV-A), Bayerischer Rundfunk (BR2), Mittelbayerische Zeitung. Zusätzlich ist eine Studien-**Webseite** geschaltet, über die allgemeine Informationen zur Studie und Kontaktmöglichkeiten (Studien-Hotline) geboten werden. (www.kunokids.info).

5.2.1.2 Information zur Studie vor Geburt

Studien-**Flyer** (aktueller Stand siehe Anlage) werden regelmäßig an alle Gynäkologen, die zur Geburt in die Hedwigsklinik einweisen, und an alle Pädiater, die Patienten in die Hedwigsklinik einweisen, verteilt. Diese Kollegen werden in Informationsveranstaltungen und Anschreiben über die Studie genau informiert und gebeten, die Flyer in ihren Praxen auszulegen. Ebenso werden Flyer zur Studie Teil des Aufklärungsmaterials der Hedwigsklinik zur Geburt sein, welche Eltern beim ersten Besuch in der Schwangerenambulanz ausgehändigt wird.

Bei den Eltern-Informationsveranstaltungen zur Geburt, die jeden 1., 3. und 4. Donnerstag sowie jeden 2. Samstag im Monat in der Klinik St. Hedwig stattfinden, wird die Studie jeweils von einem Arzt/einer Ärztin vorgestellt und Fragen dazu im Vorfeld beantwortet.

5.2.1.3 Information und Aufklärung in der Schwangerenambulanz

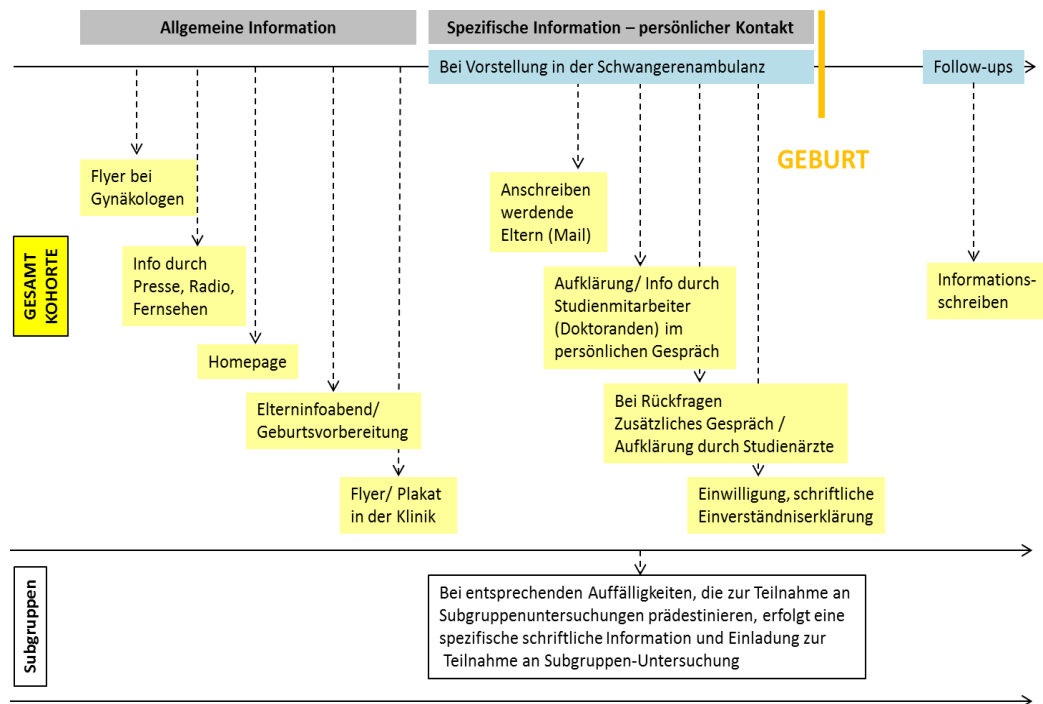
Im Rahmen der Geburtsvorstellung in der Schwangerenambulanz werden die werdenden Eltern mündlich und schriftlich über die Studie informiert, sofern sie bei der telefonischen Terminvereinbarung ihr Interesse an der Studie bekundet und eine Mail mit ersten Informationen zur Studie erhalten haben (Anschreiben für werdende Eltern, siehe Addendum Teil E). Die individuelle Information und das erste Aufklärungsgespräch mit den Eltern (mindestens anwesend: werdende Mutter) findet in der Schwangerenambulanz durch ein Mitglied des Studienteams statt. Dazu wird die Studie nach einem standardisierten Ablauf (Trainingsmodul) erklärt und die Eltern

haben Gelegenheit, relevante Fragen zur Studie mit einem Studienarzt zu besprechen. Falls die Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie und keine Ausschlussgründe bestehen, wird das schriftliche Einverständnis eingeholt. In der Einverständniserklärung wird die Teilnahme an unterschiedlichen Teilen der Studie (Fragebogenbefragung, Sammlung von Biomaterialien) explizit und im Detail dargestellt und konsentiert.

Sollten die Eltern Bedenkenzeit wünschen, werden ihnen die Studienunterlagen (Aufklärungsbogen siehe Addendum Teil C, Einverständniserklärung siehe Addendum Teil D) zur Meinungsbildung überlassen und es wird um Erlaubnis gebeten, in ca. 3-5 Tagen telefonisch Kontakt aufnehmen zu dürfen. Anschließend können sich die Familien die Studienteilnahme überlegen, ehe sie telefonisch kontaktiert und gefragt werden, ob sie an der Studie teilnehmen möchten. Eventuell offene Fragen werden durch Mitglieder des Studienteams geklärt. Eltern, die dann telefonisch ihre Absicht zur Studienteilnahme bekunden, werden bei Aufnahme in die Klinik zur Geburt nochmals gebeten, die Studienteilnahme zu bestätigen und Ihr Einverständnis (informed consent) zur Studienteilnahme zu geben, falls die Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie bestehen. Die unterschriebene und überprüfte Einverständniserklärung wird dann eingeholt.

Mütter, die nicht in der Schwangerenambulanz angesprochen werden konnten oder nach dem Telefonat unentschlossen sind, an der Studie teilzunehmen, werden wie bisher 1-2 Tage nach der Geburt durch ein Mitglied des Studienteams auf Station (nicht im Kreißsaal!) zur Teilnahme an der Studie eingeladen, individuell informiert und aufgeklärt.

Abbildung 6: Diagramm zur Informationsvermittlung



5.2.2 Rekrutierung

5.2.2.1 Einschluss- und Ausschluss-Kriterien

Mit Vorliegen der Einverständniserklärung liegt die Grundvoraussetzung für den **Einschluss** in die Studie vor. Alle Kinder, deren Eltern eine gültige Einverständniserklärung abgeben und die nicht von den Ausschlusskriterien betroffen sind, werden eingeschlossen.

Es wird generell bis auf weiteres nur ein Kind bzw. Zwillingsspaar pro Familie in die Studie eingeschlossen. Bei bestimmten Fragestellungen können aber auch mehrere Kinder derselben Familie in die Studie eingeschlossen werden.

Ausschlusskriterien sind:

- Fehlen der Einwilligungsfähigkeit (z.B. minderjährige Mutter/Eltern)
- Fehlen der Kommunikationsmöglichkeit mit der Mutter

5.3 Datenerhebung

5.3.1 Strukturiertes Interview

Ist die Rekrutierung erfolgt, findet ein strukturiertes Interview mit der Mutter des neugeborenen Kindes durch Mitglieder des Studienteams statt. Das ca. 15minütige Interview ist web-basiert und die Fragen werden auf einem Studien-iPad angezeigt und beantwortet. Aus Datenschutzgründen werden die so erhobenen Daten aber nicht auf dem iPad gespeichert, sondern direkt an den Studienserver weitergeleitet, wo sie gespeichert werden (siehe dazu auch: Datenschutzkonzept). Die Fragen des strukturierten Interviews betreffen folgende Themen: Geburt, Schwangerschaft, Sozialstatus, Wohnbedingungen, Herzerkrankungen in der Familie (für EKG Auswertung unmittelbar nötig), geplantes Schlaf- und Wohnumfeld des Kindes und Lebensstilfaktoren. Die Fragen des strukturierten Interviews sind im Addendum, Teil A dargestellt.

5.3.2 Digitaler Fragebogen

Nach Beendigung des Interviews wird das Studien-iPad an die Mutter übergeben und erklärt. In einem eigenen Programm öffnet sich der digitale Fragebogen, der das strukturierte Interview ergänzt und vor allem Fragen enthält, die besser in einem Fragebogen als in einem Interview abgefragt werden können. Die Fragen des digitalen Fragebogens sind im Addendum, Teil A dargestellt. Das iPad verbleibt über Nacht bei der Mutter zum Beantworten des Fragebogens. Ist der Fragebogen fertig beantwortet, werden die Daten sicher auf dem Server gespeichert. Das iPad wird am nächsten Morgen an Mitarbeiter des Studienteams übergeben.

Alternativ können die Fragen auch in (a) einem Papierfragebogen beantwortet werden, der den Müttern ausgehändigt wird und am nächsten Tag abgeholt und eingelesen wird oder (b) auf dem eigenen Smartphone beantwortet werden.

5.3.3 U2 Vorsorgeuntersuchung

Am ersten Morgen, der der Vollendung der 48. Lebensstunde des Neugeborenen folgt, findet die U2 (Vorsorgeuntersuchung am 2. Lebenstag) statt. Die Untersuchung wird von einem Arzt/einer Ärztin durchgeführt. Mitarbeiter des Studienteams assistieren bei Untersuchung und Dokumentation. Die U2 Untersuchung der KUNO Kids

Gesundheitsstudie ist im Vergleich zur Standarduntersuchung etwas ausführlicher und beinhaltet zusätzliche Aspekte, z. B. wird eine Stuhlfarbe zur Früherkennung von Gallengangserkrankungen ausgegeben. Die Ergebnisse der U2 werden per iPad dokumentiert und ins gelbe Heft übertragen.

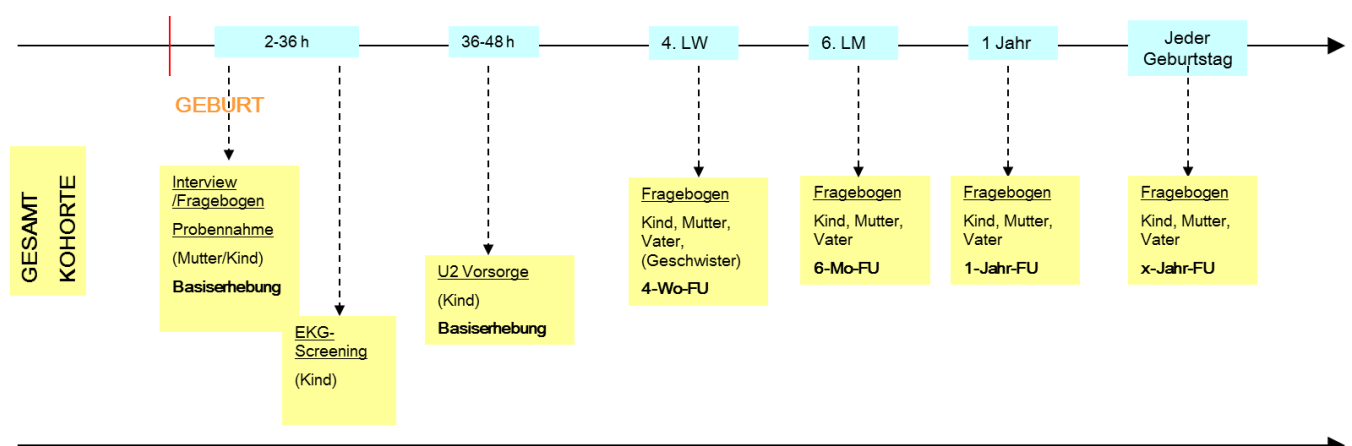
5.3.4 EKG-Neugeborenen-Screening

Bei allen Kindern, die an der Studie teilnehmen, wird durch Mitarbeiter des Studienteams ein EKG geschrieben. Die Befundung erfolgt in der Regel noch am selben Tag durch einen Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin. Bei einem auffälligen Befund werden die Eltern informiert und weitere Untersuchungen bzw. therapeutische Maßnahmen eingeleitet. Die für die Studie relevanten Aspekte des EKG-Befundes werden per iPad dokumentiert.

5.3.5 Follow-up

Bei allen Kindern, bei denen eine schriftliche Einwilligung zum Follow-up besteht, werden Befragungen mittels Papierfragebogen (e-paper) zu festgelegten Zeitpunkten erfolgen: Im Alter von 4 Lebenswochen, im Alter von 6 Lebensmonaten und dann zu jedem Geburtstag. Alle Fragebögen können im Studienzentrum eingesehen werden.

Abbildung 7: Diagramm zur Datenerfassung



5.4 Spezielle Substudie innerhalb der Kohorte

Einzelne Fragestellungen überschreiten in ihrer Phänotypisierungstiefe die Dimensionen der Gesamtpopulation in der Studienkohorte. Diese Untersuchungen werden daher nur in einer Subgruppe von Individuen durchgeführt, die entweder zufällig aus der Gesamtpopulation ausgewählt werden (Super 100 Studie) oder aufgrund eines speziellen Phänotyps, der aus Vorergebnissen (Fragebogen oder Voruntersuchungen) definiert wurde, ausgewählt werden (alle anderen Substudien).

5.4.1 Super 100 Population

Die Super 100 Population ist eine besonders tief phänotypisierte Gruppe von Studienteilnehmern, bei denen mehr Proben an zusätzlichen Zeitpunkten im Vergleich zur übrigen KUNO Kids Studienpopulation gesammelt werden, wie dies im Diagramm der Abbildung 8 (Probensammlung) dargestellt wird. Hierbei werden 200 Mütter bereits in der Schwangerschaft rekrutiert und verschiedene Bioproben und Daten gesammelt. Auch bei den Vätern werden detailliertere Bioproben entnommen und mehr Daten gesammelt. Die Mikrobiomanalysen bei diesen Kindern sind von zentraler Bedeutung, weil in dieser Kohorte Entwicklung und Herkunft des kindlichen Mikrobioms untersucht werden sollen, wie dies in Projekt 3.3 (Seite 53) beschrieben ist. Die Studie ist so kalkuliert, dass auch bei Drop-out von Studienteilnehmern mindestens 100 komplette Datensätze zur Auswertung erzielt werden.

5.4.2 Auftreten von Hauterscheinungen oder Sonnenbränden

Werden Auffälligkeiten der Haut beim Neugeborenen (a) in der U2 festgestellt oder (b) von den Eltern berichtet (Kontaktaufnahme durch Eltern) oder (c) im 4-Wochen-Follow-up (F4W) durch die Eltern berichtet; oder wenn (d) im F4W oder den folgenden Fragebögen Sonnenbrände berichtet werden, wird die Durchführung einer dermatologischen Untersuchung angeboten, bei der eine Erfassung der Hautbefunde und eine strukturierte Anamnese erfolgt. Ebenso wird befundabhängig eine Beratung zur weiteren Therapie angeboten. Das Vorgehen ist in den Projekten 1.1 und 8.2 dargestellt.

5.4.3 Früh- und Neugeborene auf der Intensivstation

Bei Früh- und Reifgeborenen, die an der Studie teilnehmen und auf die Intensivstation aufgenommen werden, werden wiederholt Hautabstriche während und nach dem stationären Aufenthalt abgenommen, um die Entwicklung des Mikrobioms zu beobachten. Zusätzlich wird ein weiterer Fragebogen durch die Eltern ausgefüllt und die Eckpunkte der Behandlung (AB Gabe, etc.) dokumentiert.

5.4.4 Auftreten von Hodenhochstand

Jungen, die bei der U2 mit Hypospadie auffallen werden zu einer standardisierten urologischen Untersuchung eingeladen. Bei weiterbestehenden Auffälligkeiten erfolgt die Messung der anogenitalen Distanz mit einem Meßschieber. Zusätzlich wird die dorsale Penislänge (Penisbasis bis zur Spitze der Glans) gemessen und das Hodenvolumen sonographisch bestimmt. Zusätzlich Sonographie der Nieren, um mögliche Pathologien auszuschließen. Hodenlagekontrolle erfolgt dann im Alter von 6 und 12 Monaten, ggf. Einleitung einer entsprechenden Therapie, wie in Projekt 5.1. beschrieben.

5.4.5 Kinder mit neurologischen Erkrankungen

Geben Eltern in den Fragebögen an, dass neurologische Erkrankungen in der Familie vorliegen, werden detaillierte Fragen zum Thema mit dem nächsten Fragebogen an die Studienteilnehmer verschickt. Kinder, die in der KUNO Kids Gesundheitsstudie rekrutiert wurden und deren Eltern ihr Einverständnis zur Kontaktaufnahme gegeben haben, werden im Fall von neurologischen Erkrankungen, die in den KUNO-Kliniken behandelt werden, im Rahmen der KUNO Kids Gesundheitsstudie speziell untersucht, Proben entnommen (im Rahmen der Routinediagnostik) und Daten dokumentiert.

5.4.6 Auftreten von Zahnerkrankungen

Werden Auffälligkeiten der Zähne beim Neugeborenen (1) in der U2 festgestellt oder (2) im F4W oder den folgenden Fragebögen berichtet, wird die Durchführung einer zahnärztlichen Untersuchung angeboten, bei der eine strukturierte Erfassung der Zahnbefunde und eine strukturierte Anamnese ebenso wie eine erweiterte, nicht invasive Probenentnahme erfolgt. Ebenso wird befundabhängig eine Beratung zur weiteren Therapie angeboten. Das Vorgehen ist im Projekt 11.1 dargestellt.

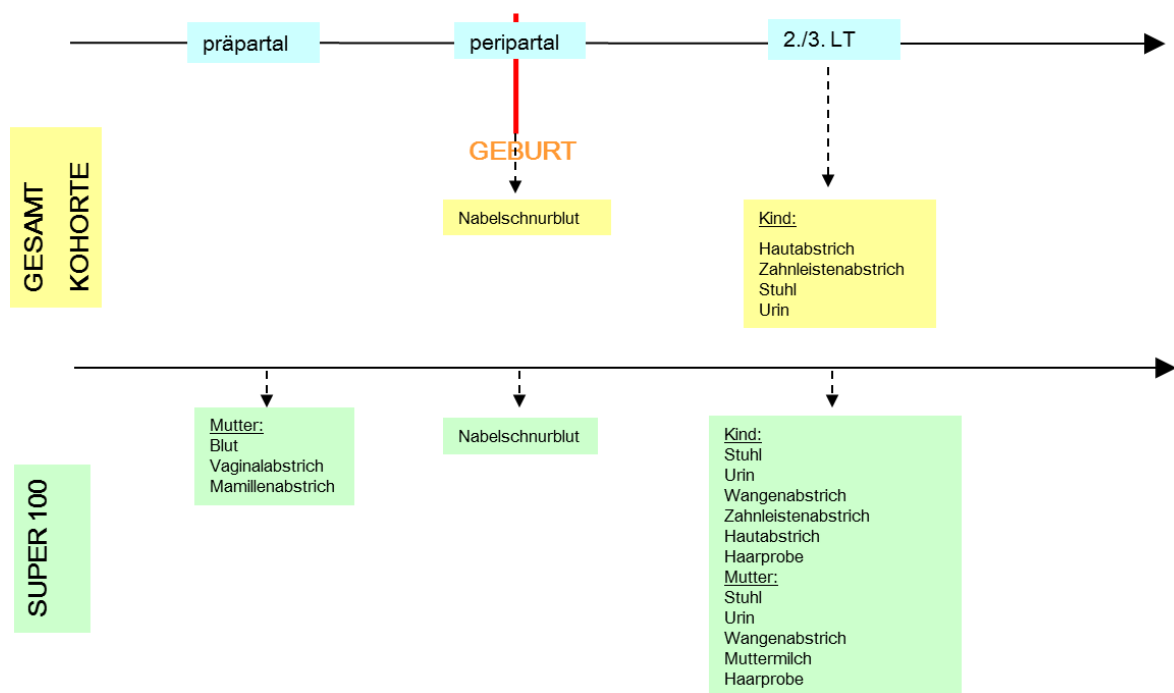
5.4.7 Verlauf von atopischem Ekzem und Lebensqualität

Eltern von Studienkindern, bei denen im 1. Lebensjahr eine atopische Dermatitis oder eine ähnliche Hauterscheinung diagnostiziert wurde, werden telefonisch kontaktiert und zu einem Telefoninterview oder alternativ zu einem zusätzlichen Fragebogen eingeladen. Wenn die Eltern zustimmen, wird beim nächsten routinemäßigen Besuch beim Kinderarzt eine strukturierte Untersuchung der Haut und ein Hautabstrich (zur Mikrobiomanalyse, wie bei Geburt) durchgeführt.

5.5 Probengewinnung

Bei der Aufnahme in die Studie werden verschiedenste Bioproben bei Mutter, Neugeborenen und Vater genommen, wie dies im Kapitel Biobanking dargestellt ist. Es wird Wert daraufgelegt, dass diese Probenentnahmen so weit wie möglich nicht invasiv sind und sich an bestehende Routinen anschließen.

Abbildung 8: Diagramm zur Probengewinnung



6. DATENMANAGEMENT

6.1 Ausgangslage

Für moderne populationsbasierte Forschung sind umfassende Datenbanken von zentraler Bedeutung, um Probanden in der biologischen Realität zu erfassen und die Komplexität des Organismus in systembiologischen Ansätzen modellieren zu können. Dieser ganzheitliche Ansatz ist das zentrale Konzept der KUNO Kids Gesundheitsstudie. Das bedeutet, dass bei KUNO Kids nicht nur Einzelaspekte und einzelne Erkrankungen der Probanden untersucht werden, sondern auch die Interaktion von verschiedenen Systemen im Organismus, die sich gegenseitig beeinflussen (z.B. Genetik, Epigenetik, Mikrobiom und Transkriptom im Kontext von Umwelteinflüssen). Gleichzeitig ist es unabdingbar, trotz des hohen Grades der wissenschaftlich notwendigen Datenintegration, das höchstmögliche Maß an Datensicherheit für die Probanden zu gewährleisten. Aus diesem Grund werden die im Rahmen der Biobank-Offensive des Bundesministeriums für Wissenschaft und Forschung (BMBF) in Zusammenarbeit mit der TMF e.V.-Plattform erarbeiteten Konzepte der Datensicherheit in diesem Projekt angewandt.

6.2 Konzept Datensammlung und Datensicherheit

Da es sich bei der Studie um eine Kohortenstudie handelt, ist eine völlige Anonymisierung der Daten nicht möglich, weil die zu unterschiedlichen Zeitpunkten gesammelten Daten im Follow-up mit den bereits vorhandenen Datensätzen in Verbindung gebracht werden müssen. Die Daten der Studienteilnehmer werden also mit einem größtmöglichen Aufwand pseudonymisiert und Analyse-Datensätze mit Pseudonymisierungs-IDs (PIDs) versehen. PIDs werden durch einen Zufallsgenerator erstellt und auf ihre Einzigartigkeit überprüft. Die Sammlung von personenbezogenen Daten ist nur an ganz bestimmten Punkten in der Datenerhebung und Datenspeicherung vorgesehen, die ein besonders hohes Maß an Datensicherheit aufweisen. Grundsätzlich werden alle personenbezogenen Daten getrennt von studienbezogenen Daten gespeichert.

6.2.1 Personenbezogene Daten

Personenbezogene Daten werden bei Einschluss in die Studie erhoben. Diese umfassen Name und Geburtsdatum von Mutter und Kind, und soweit zutreffend, Name(n) von Geschwisterkindern, sowie Kontaktdaten (Adresse, Telefonnummer, E-Mail). Diese Daten sind notwendig, um mit der Zustimmung der Teilnehmer neuerlich Kontakt mit den Studienteilnehmern aufzunehmen und weitere Fragebögen zu verschicken.

Personenbezogene Daten werden Web-basiert durch eine selbst entwickelte Software (www.qnome.de) unter Nutzung eines Tablet-PCs am Probanden ohne längere Zwischenspeicherung am Eingabegerät über ein WPA-2 verschlüsseltes WLAN an den zentralen Studienserver 1 (Standort im abgesicherten Bereich der Serverarchitektur der BB-IT) vermittelt und dort gespeichert. Dieser befindet sich im speziell gesicherten und zertifizierten Rechenzentrum des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder in Regensburg. Zugang zum Server ist nur über einen mit SSH verschlüsselten Tunnel möglich.

6.2.2 Studiendaten

Alle Studiendaten (siehe unten) werden am Studienserver 2 (Standort BB-IT, Zugang zum Internet möglich) in die zentrale Studiendatenbank eingelesen, von den personenbezogenen Daten getrennt und mit einem Tag markiert getrennt abgelegt. Dies ermöglicht eine spätere Zusammenführung mit neuen Daten desselben Studienteilnehmers. Über die Nutzung eines Algorithmus (UUID) werden die nicht personenbezogenen Studiendaten mit einer Studien-ID versehen und pseudonymisiert. Alle manuell eingegebenen oder elektronisch eingelesenen Studiendaten werden automatisch nach 12 Stunden gesperrt. Nach diesem Zeitraum können Studienmitarbeiter, die mit der Datenerhebung betraut sind, nicht mehr auf die Daten zugreifen.

6.2.2.1 Studiendaten aus der Erstuntersuchung

umfassen Daten aus Eingangsinterview und –Fragebogen, klinischen Untersuchungen (U2, EKG-Screening) sowie gegebenenfalls Daten, die für spezielle Substudien innerhalb der Kohorte erhoben wurden. Alle Daten werden über ein Studien-iPad erfasst und ohne längere Zwischenspeicherung auf dem Gerät zentral auf dem Studienserver gespeichert.

6.2.2.2 Studiendaten aus den Follow-Up Erhebungen

werden mittels ePaper-Fragebögen bzw. Online-Fragebögen erhoben. Der Druck der ePaper-Fragebögen erfolgt ausschließlich durch den zentralen Studienserver, da hier sowohl Geburtsdatum wie Adresse zur termingerechten Verschickung der Fragebögen notwendig sind (diese werden im Fragebogen durch den internen ID-Tag ersetzt). Ausgefüllte ePaper-Fragebögen werden im Rücklauf über einen Scanner, der ebenfalls direkt am Studienserver angeschlossen ist, eingelesen bzw. im Fall von Freitextangaben manuell eingegeben.

Auch die Zugangscodes, die die Bearbeitung der Online-Fragebögen durch die Teilnehmer ermöglichen, werden vom zentralen Studienserver erstellt und dort mit den personenbezogenen Daten, die zur Übermittlung des Zugangscodes an die Teilnehmer notwendig sind, verknüpft. Die Übermittlung des Zugangscodes erfolgt entweder per E-Mail oder per Brief.

Alle Daten, ob über ePaper- oder Online-Fragebogen erfasst, werden direkt in die zentrale Studiendatenbank (Server 2) eingelesen und dem pseudonymisierten Studiendatensatz beigefügt. Alle elektronisch eingelesenen Daten und manuell eingegeben Informationen werden ein weiteres Mal überprüft und etwaige Artefakte oder Eingabefehler werden korrigiert. Nachträglich vorgenommene Korrekturen werden dokumentiert.

6.2.2.3 Studiendaten Biomaterial

Biomaterial wird in der Studie an unterschiedlichen Zeitpunkten (z.B. Geburt, 2. LT) und bei unterschiedlichen, miteinander in Beziehung stehenden Personen gesammelt (Kind, Mutter, Vater). Alle Bioproben werden dabei mit einer zufällig generierten einzigartigen Biobank-PID versehen, die keine direkte Zuordnung zu einer Person erlaubt, sondern nur über einen Algorithmus mit den anderen Studiendaten eines Probanden zusammengeführt werden können. Diese Zusammenführung kann nur über den Studienrechner erfolgen.

Analysedaten aus Laboranalysen des Biomaterials werden mit einer Analyse-PID versehen, so dass Analysedaten nur über einen Algorithmus mit den anderen Studiendaten eines Probanden zusammengeführt werden können. Diese Zusammenführung kann nur über den Studienrechner erfolgen.

6.2.3 Sicherung der Daten

erfolgt redundant. Die personenbezogenen Datensätze am zentralen Studienserver werden auf einem RAID-System gespeichert. Zusätzlich werden täglich um 19 Uhr automatische Backups des RAID-Systems durch die IT-Abteilung der Barmherzigen Brüder angefertigt.

6.2.4 Zugang zu Daten

Der Zugang zu der Datenbank ist passwortgeschützt und nur für befugte Mitarbeiter des Studienteams nach Authentifizierung möglich. Die Autorisierung erfolgt nach vorher definierten Rollen, die Benutzern zugewiesen wurden (Administrator, Datenerheber, Datenverarbeiter, Datenanalytiker). Elektronische Fragebögen werden nach 12 Stunden automatisch gesperrt, sodass danach keine Datenänderungen aber auch Datenbetrachtung durch Datenerheber nicht mehr möglich sind. Jeder Login sowie jede Änderung von Daten wird automatisch mit timelog getrackt. Bei mehrfacher falscher Passworteingabe wird der Nutzer temporär gesperrt.

6.2.5 Erstellen von Auswertedatensätzen

Zu festgelegten Zeitpunkten werden sog. Auswertedatensätze erstellt. Diese Datensätze beinhalten definierte Elemente der in der KUNO Kids-Studie erhobenen Daten, z.B. alle bis zu einem bestimmten Zeitpunkt erhobenen Interviews und Fragebögen. Die Auswertedatensätze werden nur im Studienzentrum vorgehalten und grundsätzlich dort analysiert. Auswerter kommen dafür physisch an das Studienzentrum und rechnen dort oder sie übermitteln einen Datenanalyseplan, der am Studienzentrum umgesetzt wird. An der Studie beteiligte Wissenschaftler (PIs) erhalten grundsätzlich Zugang zu den Datensätzen, externe Wissenschaftler müssen einen Projektantrag stellen, der dann mit der Studienleitung abgestimmt wird und dem EK vorgelegt wird. Nur in vorab definierten Fällen werden Minimaldatensätze zum Gebrauch außerhalb des Studienzentrum aus dem Studiendatensatz generiert. Dabei wird vorab spezifiziert,

welche Variablen für eine Auswertung benötigt werden, damit dem Prinzip der Datensparsamkeit folgend projektspezifische Teildatensätze erstellt werden können, die nur die jeweils benötigten Variablen erhalten.

Auswertedatensätze beinhalten grundsätzlich weder Namen noch Kontaktdaten der Studienteilnehmer. Der letzte Auswertedatensatz wurde im Februar 2019 erstellt und ist die Basis aller derzeitigen Studienausswertungen.

6.2.6 Datenanalysen

Die im Rahmen der KUNO Kids Studie vorgenommenen Datenanalysen sollen in nachvollziehbarer Form dokumentiert werden. Diese Dokumentation enthält

- Name des Auswertedatensatzes, der der Analyse zugrunde liegt
- Vorgehen bzgl. des Ein- und Ausschlusses von Fällen
- ggfalls Rationale zum Ausschluss implausibler Werte
- ggfalls Erläuterung zum Umgang mit Freitextvariablen
- Ableitungsvorschriften für neu gebildete Variablen oder Scores
- alle verwendeten deskriptiven und inferenzstatistischen Verfahren

Verantwortlich für die Dokumentation der Datenanalysen ist der/die jeweilige PI eines Projektes.

7. BIOBANKING

7.1 Ausgangslage

Biomaterialien sind eine unerlässliche und extrem wertvolle Grundlage der modernen biomedizinischen Forschung. Erst mit der Zeit hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass die Behandlung und Lagerung dieser Proben essentiellen Einfluss auf die Analyse-Ergebnisse haben kann, die prä-analytische Probenbehandlung also genau standardisiert und kontrolliert werden muss, um valide Ergebnisse gewinnen zu können. Dazu sind ein professionelles Biobank-Konzept, die Biobankausstattung und die Probengewinnung und Lagerung nach standardisierten Prozeduren notwendig, wie dies von Forschungsförderern mittlerweile gefordert wird (EU, BMBF, DFG).

7.2 Konzept

In diesem Zentralprojekt werden Probengewinnung und Lagerung im KUNO Kids Projekt mittels SOP standardisiert. Der zentralen Biobank obliegt auch die Verwaltung der Biomaterialien (Dokumentation und Bereitstellung der Proben für Kooperationspartner) sowie in ausgewählten Fällen (z.B. DNA und RNA) die präanalytische Aufbereitung der Proben. SOPs sind/werden in Analogie zu bereits bestehenden Biobankprojekten etabliert (insbesondere BMBF Biobank-Initiative, Nationale Kohorte und Deutsche Gesundheitszentren), um Vergleichbarkeit zu erreichen. Die Probenlagerung erfolgt nach etablierten Methoden und mit Monitoring unter Verwendung eines QNOME-basierten Labor-Informationssystems zum Probentracking. Die Qualität der Lagerung und die Verwendung der Proben für Analysen werden damit dokumentiert. Diese Information wird getrennt vom klinischen Datensatz (Datawarehouse, Z1) und den Labor-Analysedaten (Z3, Z4 und Einzelprojekte) gespeichert.

Zentrale Aufgaben der KUNO Kids Biobank sind:

- Erstellung von SOPs für die Gewinnung von Biomaterialien
- Erstellung von SOPs für die Lagerung von Biomaterialien
- Schulung der SOPs
- Überprüfung und Dokumentation der SOPs
- Verwaltung und Dokumentation der Biomaterialien (Lagerung, Entry-Exit Log)

Biomaterialien unterschiedlicher Art werden in der KUNO Kids Kohorte immer unter der Prämisse gesammelt, die Kinder und Eltern möglichst wenig zu belasten und bei so wenig Invasivität wie möglich eine möglichst hohe Qualität und Informativität der Biomaterialien zu erreichen.

7.3 Biomaterial

7.3.1 Biomaterial kindlichen Ursprungs

Tabelle 1: Biomaterial kindlichen Ursprungs

Material	Quelle	Invasivität	Probenart	geplante Analysen	Prä-Analytik	Lagerung
Blut	Nabelschnur	nein	EDTA	DNA für Genetik und Epigenetik	ja	-80°C
				RNA	ja (Puffer)	-80°C
			Serum	Immunglobuline	nein	-80°C
			Plasma		nein	-80°C
Blut	Fersenblut bei NG- Screening	gering	Blutstropfen	Schadstoffe, Metabolom	nein	-80°C
Stuhlprobe	NG-Stuhl	nein	Stuhlprobe	Stuhl-Mikrobiom	nein	-80°C
Rachen-abstrich	Rachen/ Zahnleiste	gering	Schleimhaut-abstrich	Rachen-Mikrobiom	nein	-80°C
Haut-abstrich	Haut (3 Stellen)	gering	Hautabstrich	Haut-Mikrobiom	ja (Puffer)	-80°C
Urin	Urin	gering	Urin	Metabolom	nein	-80°C
Haarprobe	Kopfhaar	gering	Haarprobe	Schadstoffe	nein	18°C
Speichel	Mundhöhle	gering	Speichel	Mikrobiom	nein	-80°C

7.3.2 Biomaterial mütterlichen Ursprungs

Tabelle 2: Biomaterial mütterlichen Ursprungs

Material	Quelle	Invasivität	Probenart	geplante Analysen	Prä-Analytik	Lagerung
Blut	Routine BE	nein	EDTA	DNA für Genetik und Epigenetik	ja	-80°C
				RNA	ja (Puffer)	-80°C
			Serum	Immunglobuline	nein	-80°C
			Plasma		nein	-80°C
Plazenta Gewebe	Plazenta n. Geburt	nein	Gewebe	Metabolom	nein	-80°C
Stuhlprobe	Stuhl	nein	Stuhlprobe	Stuhl-Mikrobiom	nein	-80°C
Rachen-abstrich	Rachen/Zahnleiste	gering	Schleimhaut-abstrich	Rachen-Mikrobiom	nein	-80°C
Haut-abstrich	Haut (3 Stellen)	gering	Hautabstrich	Haut-Mikrobiom	ja (Puffer)	-80°C
Urin	Urin	gering	Urin	Metabolom	nein	-80°C
Haarprobe	Kopfhaar	gering	Haarprobe	Schadstoffe	nein	18°C
Mamillen-abstrich	Haut	gering	Hautabstrich	Haut-Mikrobiom	ja	-80°C
Muttermilch	Muttermilch	nein	Muttermilch	Mikrobiom	nein	-80°C
Speichel	Mundhöhle	gering	Speichel	Mikrobiom	nein	-80°C

7.3.3 Biomaterial väterlichen Ursprungs

Sind nur in der Super 100 Kohorte geplant. Eigenschaften der Entnahmen sind identisch zu denen bei der Mutter, jedoch wie in der Super 100 Kohorte beschrieben, im Umfang beim Vater deutlich reduziert und auf Mikrobiomproben (Stuhl, Haut, Rachen) beschränkt.

8. ZENTRALE ANALYSEN

Viele häufige Erkrankungen sind multifaktoriell bedingt. Das bedeutet, dass genetische Prädisposition und Umwelteffekte für die Entstehung von vielen unterschiedlichen Erkrankungen verantwortlich sind. Auch spezifische epigenetische Signaturen werden mittlerweile bei vielen verschiedenen Erkrankungen gefunden. Ob Unterschiede in der mikrobiellen Besiedelung von Oberflächen und Schleimhaut kausal für Krankheitsentstehung sind oder ein Biomarker für veränderte Stoffwechselvorgänge, die durch Krankheiten ausgelöst werden, ist derzeit noch nicht geklärt.

Das Wissen um die genetische Prädisposition und epigenetische Signaturen ist offensichtlich für viele unterschiedliche Fragestellungen von Bedeutung. Aus diesem Grund wird in der KUNO Kids Gesundheitsstudie ein zentraler Datensatz geschaffen, der die Auswertung unterschiedlicher Fragestellungen zu den Bereichen Genetik, Epigenom und Mikrobiom erlaubt und einen zentralen Mehrwert der KUNO Kids Gesundheitsstudie darstellt. Ähnliche zentrale Analysen sind im weiteren Verlauf für Genexpression (Transkriptom), Proteinanalytik (Metabolom) und chemische (Schadstoff-) Analytik geplant (in Abbildung 10 transparent dargestellt).

8.1 DNA/RNA Analytik

Plattformleiter: Prof. Franke/ Prof. Kabesch

8.1.1 Ausgangslage

Genetische Prädisposition und Umweltfaktoren bestimmen die Ausprägung von komplexen Erkrankungen beim Menschen. Während die genetische Konstellation vererbt wird und bereits in der Fetalperiode entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung des kindlichen Organismus haben kann, sind Umweltfaktoren in ihrer Ausprägung und Wirkung variabel und abhängig vom Entwicklungsstadium des Kindes unterschiedlich gravierend.

Daher ist die Kenntnis der individuellen genetischen Konstellation sowohl als eigenständiger Krankheits-assoziiertes Faktor wichtig, sie ist aber auch für die Analyse von Gen-Umwelt Interaktionen bei der Krankheitsentstehung unabdingbar und für ein multidimensionales Projekt wie die KUNO Kids Gesundheitsstudie von zentraler Bedeutung.

In der Gen-Umweltinteraktion ist erst vor kurzem ein entscheidender Mechanismus identifiziert worden, der zur Regulation des Genoms beiträgt, der nicht DNA gebunden ist und der durch Umweltfaktoren direkt beeinflussbar ist: Dabei handelt es sich um epigenetische Regulationsmechanismen, die zentral für die Steuerung der Genexpression sind. Eine wichtige und gut messbare epigenetische Signatur ist die Methylierung des Genoms, die darüber entscheidet, ob ein Gen überhaupt zur Expression (Umschreibung in Protein) zur Verfügung steht oder ob das Gen durch Methylierung der Promoterregion verschlossen ist. Sie soll in diesem zentralen Projekt ebenfalls gemessen werden.

8.1.2 Konzept

In diesem Projekt werden mit Hochdurchsatzverfahren sowohl genetische wie epigenetische Analysen durchgeführt und die Auswertung der Daten in unterschiedlichen Projekten zentral koordiniert. Es besteht große Expertise in der Generierung und Analyse von genetischen Datensätzen und bei der Durchführung von Gen-Umwelt-Analysen. Folgende Datensätze werden in diesem Projekt zentral erstellt:

Genomweite Analysen:

- GWAS Datensatz (GSA Illumina Chip): Genomweite Mutationsanalyse
- GWES Datensatz (Illumina EPIV Chip): Genomweite Methylierungsanalyse

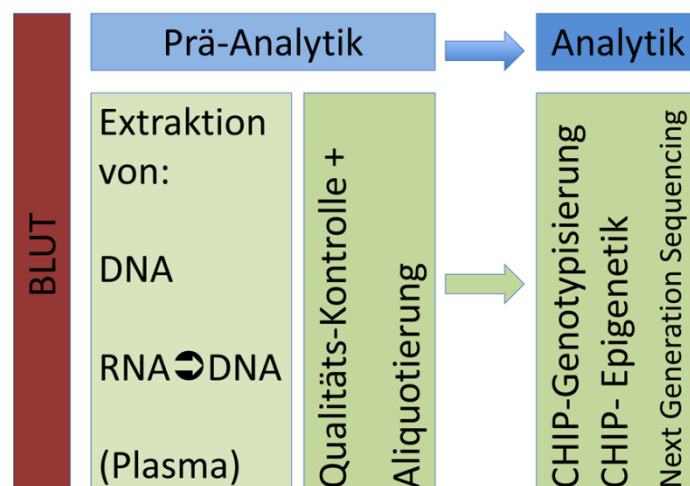
Next Generation Sequenzing (geplant):

- RNA Sequenzierung
- Whole Exome Sequenzierung (in ausgewählten Fällen)
- Whole Genome Sequenzierung (in ausgewählten Fällen)

Für die Generierung der GWAS/GWES Daten werden Standardverfahren verwendet, die auf Chip-Technologie basieren. Die Genotypisierung erfolgt in anonymisierter Form auf den Hochdurchsatzplattformen von KUNO Kids Kooperationspartnern (UKSH). Dabei wird größtes Augenmerk auf die Datensicherheit gelegt und nur der für die Qualitätssicherung nötige Minimaldatensatz übermittelt (siehe Datenschutzkonzept Datawarehouse). GWAS Daten sollen (abhängig von der Finanzierung) bei allen KUNO Kids Probanden erhoben werden. Alle anderen Analysen sind modular aufgebaut und werden primär in selektionierten, besonders informativen Probanden/ Familien analysiert.

Auch die DNA und RNA spezifische Prä-Analytik wird in diesem Zentralprojekt durchgeführt. Das heißt, die Präparation von DNA aus EDTA Blut und RNA aus PaxGene/ Blut wird in diesem Projekt koordiniert.

Abbildung 10: Workflow zentrale genetische/ epigenetische Analyse



8.2 Mikrobiom-Analyse

Plattformleiter: Prof. Franke

8.2.1 Ausgangslage

Der menschliche Körper enthält ca. zehnmal so viele Mikroorganismen wie humane Zellen. Der Einfluss dieser Mikroben bei der Entstehung, Prävention und Therapie von Krankheiten ist Gegenstand der Mikrobiomforschung. Eine ins Exponentielle wachsende Zahl an Publikationen belegt eine zentrale Rolle der körpereigenen Mikroorganismen und deren Stoffwechselprodukte nicht nur bei Infektionen, sondern auch bei metabolischen, immunologischen, kardiovaskulären, neurologischen und anderen Erkrankungen. Die hohe interindividuelle Variabilität der Mikrobiom-Zusammensetzung sowie die therapeutische Beeinflussbarkeit der mikrobiologischen Lebensgemeinschaften lassen erwarten, dass neue Mikrobiom-basierte Präventions- und Therapiekonzepte für verschiedene menschliche Krankheiten entwickelt werden können.

8.2.2 Konzept

Es werden Mikrobiomkompositionen durch 16S-rDNA und später eventuell metagenomische Untersuchungen longitudinal bei Kindern der Kohorte untersucht, um relevante Assoziationen zwischen bakterieller Besiedlung und kindlicher Entwicklung, Krankheitsentstehung und -Progress ohne spezielle Prädiktionen und Einschränkungen erfassen zu können.

Es wird eine standardisierte, systematische Gewinnung von Stuhlproben, Speichelproben und Abstrichen durchgeführt (ausschließlich nicht-invasive Techniken), die unmittelbar eingefroren und dauerhaft bei -80 Grad Celsius gelagert werden. Mit bereits im Institut für klinische Molekularbiologie des UKSH validierten Techniken wird zum Analysezeitpunkt die Extraktion der kompletten DNA mit anschließender Kompletsequenzierung der 16S-rDNA-PCR-Amplifikate (quantitative Untersuchung aller anwesenden bakteriellen Spezies) oder der kompletten DNA (Metagenomische Analysen) durchgeführt. Diese Daten werden den Teilprojekten nach zentralen Qualitätschecks zur weiteren Analyse zur Verfügung gestellt.

9. THEMENBEZOGENE PROJEKTE

9.1 Gesamtübersicht

Work Package	Themenbereich	Projekttitel	Seite
1.1	Dermatologie	Früher Sonnenbrand als Risikofaktor für Melanom (UKR)	43
1.2	Dermatologie	Mikrobiom der Haut bei Neugeborenen: Assoziation mit AD im weiteren Verlauf (UKSH)	45
1.3	Dermatologie	Die Rolle von Tabakrauch-induzierten Veränderungen des Mikrobioms für das CED-Risiko	47
2.1	Epidemiologie	Ernährung von Kindern und Auswirkungen auf Gesundheit	50
3.1	Geburtshilfe & Genet. Epidemiologie	Einfluss des Schwangerschaftsverlaufs und genetischer Faktoren auf die perinatale Gewichtsentwicklung bei Mutter und Kind	52
3.2	Geburtshilfe & Kardiologie	Einfluss von kardiometabolischen Risikofaktoren, Adipozytokinen und inflammatorischen Zytokinen auf die perinatale Entwicklung und Adipositas-assoziierte Erkrankungen von Mutter und Kind	54
3.3	Geburtshilfe	Charakterisierung des Mikrobioms der Mutter und des Neugeborenen – mögliche Schlüsselrolle für Gesundheit und Krankheit	56
3.4	Geburtshilfe	miRNA profiling peripartal – Vorhersage des neonatalen Outcomes	59
3.5	Geburtshilfe	Prävalenzerhebung urogynäkologischer Pathologien nach Schwangerschaft und Geburt, Evaluation von korrelierenden Risikofaktoren und der Einfluss auf die Sexualität und die psychische Gesundheit	61
3.6	Geburtshilfe	Prävalenz und Symptomatik von GERD im dritten Trimester der Schwangerschaft sowie in der postpartalen Phase	63
4.1	Kinder- und Jugendpsychiatrie & -psychologie	Einflüsse der Nutzung digitaler Medien im Kindesalter auf Entwicklung und Gesundheit	65
4.2	Kinder- und Jugendpsychiatrie & -psychologie	Epigenetik inflammatorischer Marker auf die Entwicklung von internalisierenden und externalisierenden Störungen im Kindesalter	67
4.3	Kinder- und Jugendpsychiatrie & -psychologie	Psychosoziale Belastungen der Eltern und neuro-immunologische Dysregulation des Neugeborenen: Prädiktoren für psychische Auffälligkeiten und Verhaltensstörungen im Entwicklungsverlauf?	69
5.1	Kinderschutz	Inanspruchnahme psychosozialer Beratung und Früher Hilfen	71
6.1	Kinderurologie	Inzidenz und Verlauf von Hypospadie und Hodenhochstand	73
6.2	Kinderurologie	Inzidenz der primär kindlichen Harninkontinenz und Risikofaktoren für eine verspätete Kontinenzentwicklung	75
6.4	Kinderurologie/ Geburtshilfe	Einfluss von Nikotinabusus in der Schwangerschaft auf die neonatalen Urothelzellen	77
7.1	Mikrobiologie	Entwicklung des Mikrobioms beim Neugeborenen/Säugling	79
8.1	Neonatologie	Mikrobiom als Faktor in der Neugeborenen-Entwicklung und Rolle bei Dreimonatskoliken	82

Work Package	Themenbereich	Projekttitel	Seite
8.2	Neonatologie	Einfluss des Mikrobioms auf schwere Komplikationen bei Frühgeborenen	84
8.3	Neonatologie	Assoziation von Neugeborenenengelbsucht und Fototherapie mit allergischen, asthmatischen und epileptischen Erkrankungen im Kindesalter	86
8.4	Neonatologie	Frühe Vorhersage therapiepflichtiger Neugeborenenengelbsucht	88
8.5	Neonatologie	Prädiktoren des Hirnschädigungsmarkers NfL bei Neugeborenen	90
8.6	Neonatologie	U1-Vorsorgeuntersuchungen: Erhebung zum Status quo und Erarbeitung von Standards für einen U1-Muster-Untersuchungskatalog	92
9.1	Päd Allergologie & Pneumologie, Schlafmedizin	Frühkindliche Determinanten von atopischen Erkrankungen	94
9.2	Päd Allergologie & Pneumologie, Schlafmedizin	Genetische und epigenetische Determinanten von Langlebigkeit	96
9.3	Päd Allergologie & Pneumologie, Schlafmedizin	Gesunder Schlaf des Säuglings und des Kleinkinds	98
9.4	Päd Allergologie & Pneumologie, Schlafmedizin	Einfluss digitaler Medien auf die Entwicklung des kindlichen Schlafverhaltens	100
9.5	Päd Allergologie & Pneumologie	Anwendung eines molekularen Allergie Risiko Scores in der prospektiven KUNO Kids Geburtskohorte	102
10.1	Pädiatrie (Gastro)	Risikofaktoren und Bedeutung des Mikrobioms bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	104
10.2	Pädiatrie (Gastro)	Risikofaktoren und Rolle des Mikrobiom bei der Entstehung der Zöliakie	106
10.3	Pädiatrie (Kardio)	Erweiterte Früherkennung angeborener Herzerkrankungen	108
10.4	Pädiatrie (Gastro)	Validierung von Stuhlfarbkarten versus Stuhlfarb-App als Screeningtool für Gallengangatresie	111
10.5	Pädiatrie (Neuropäd.)	ZNS-Infektionen und Fieberkrämpfe bei Säuglingen und Kleinkindern: Determinanten für Suszeptibilität und Risikofaktoren	113
11.1	Med. Soziologie & Versorgungsforschung	Inanspruchnahme des medizinischen Systems	115
11.2	Med. Soziologie & Versorgungsforschung	Medikamentöse Versorgung einzelner inzidenter Erkrankungen	117
11.3	Med. Soziologie & Versorgungsforschung	Psychosoziales Umfeld von Kind und Familie	119
12.1	Zahnerhaltung & Parodontologie	Risikofaktoren und Prädiktoren für Zahnerkrankungen bei Kindern	121
13.1	Umweltmedizin	Nutzung von lärmendem Kinderspielzeug und die Auswirkung auf Kindergesundheit	123

Work Package	Themenbereich	Projekttitel	Seite
13.2	Umweltmedizin	Auswirkungen von Luftschadstoffbelastungen auf das Geburtsgewicht und die kindliche Entwicklung	125
13.3	Umweltmedizin	Auswirkungen endokrin wirksamer Chemikalien auf die Entwicklung von Kindern	127
13.4	Umweltmedizin	Methodenentwicklung zur Verbesserung des Neugeborenen-Umweltschadstoff Screenings	129
14.1	Pädiatrie & Endokrinologie	Inzidenz, Lokalisation und Risikofaktoren kindlicher Knochenbrüche	131
14.2	Pädiatrie & Endokrinologie	Epigenetik und Vitamin D Status des Neugeborenen bei der Entstehung von Autismus	133
14.3	Pädiatrie & Endokrinologie	Risikofaktoren für die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen bei Kindern	135
14.4	Pädiatrie & Endokrinologie	Die Entwicklung von Adipositas: Frühe Risikofaktoren für Komplikationen der Arteriosklerose in der Jugend	137

9.2 Einzeldarstellung der Workpackages

Workpackage: 1.1

Früher Sonnenbrand als Risikofaktor für Melanom (UKR)

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Berneburg, Dermatologie, UKR

Co-PI: PD Dr. Haferkamp, Dr. Bauer, Dermatologie, UKR

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Das maligne Melanom ist ein Hauttumor, der von den pigmentbildenden Zellen (Melanozyten) ausgeht. Die Prävalenz dieses Tumors steigt kontinuierlich und ein Abflachen dieser Kurve deutet sich nicht an. Gleichzeitig ist das Melanom aufgrund früher Metastasierung durch hohe Mortalität gekennzeichnet. Deshalb kommt der Primärprävention eine große Bedeutung zu. Tierexperimentelle und epidemiologische Untersuchungen deuten darauf hin, dass Sonnenbrände in der Kindheit ein entscheidender Faktor in der Melanomagenese sind. Darüber hinaus ist die Anzahl der bestehenden Nävuszellnävi (NZN), also pigmentierte Muttermale, ein Risikofaktor für die Entstehung von Melanomen. Seit Jahren wird kontrovers diskutiert, ob die Verwendung von Sonnenschutzmitteln vor der Entwicklung von Sonnenbränden schützt, und ob dies eventuell dazu führt, dass vermehrt NZN entstehen. Damit ist unklar, ob Sonnenschutz das Risiko für Melanome reduziert oder möglicherweise gar erhöht.

3. Projektziele/Hypothese

Es wird untersucht, ob Sonnenbrände mit der Zahl von Nävuszellnävi korreliert. Gleichzeitig wird die individuelle Empfindlichkeit gegenüber UV-Strahlung gemessen (in-vitro).

4. Primäres Outcome:

Zahl und Schwere der Sonnenbrände (Grad 1-3) und Zahl und Atypien aufgetretener NZN. Sekundäres Outcome: Individuelle Empfindlichkeit gegenüber UV-Strahlung

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** U2 und Untersuchungstermine bei Subgruppe mit Sonnenbrand bis Ende der Studie

- **Methodik**

Retrospektive Erfassung von Sonnenbränden im vergangenen Zeitraum sowie Zahl der NZN auf der gesamten Haut mittels standardisierter Fragen ab 4 Wochen Fragebogen. Bei exponierten Probanden erfolgt die Kontaktaufnahme und standardisierte auflichtmikroskopische digitale Fotodokumentation durch Doktoranden.

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Seit vielen Jahren wird der Zusammenhang zwischen Verwendung von Sonnenschutz und Sonnenbränden einerseits sowie dem Entstehen von NZN und damit einem fraglich erhöhten Risiko Melanome zu entwickeln andererseits kontrovers diskutiert. Der Zusammenhang Sonnenschutz – Entstehung von NZN lässt sich hierdurch epidermiologisch beantworten.

Nutzen für den einzelnen Probanden: Familien von Probanden erhalten eine detaillierte dermatologische Untersuchung, sowie eine Dokumentation der NZN bei ihren Kindern, wie sie bislang nicht möglich gewesen ist.

Risiko für den Probanden: Fragebögen und Auflichtmikroskopie beinhalten keine Risiken. Die Entnahme von Nabelschnurblut beinhaltet das hierfür übliche Risiko.

Workpackage: 1.2

Mikrobiom der Haut bei Neugeborenen: Assoziation mit AD im weiteren Verlauf (UKSH)

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Weidinger, Dermatologie UKSH

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Die atopische Dermatitis (AD) ist eine weit verbreitete chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die sich in der Regel im frühen Kindesalter manifestiert und häufig mit fehlgeleiteten Immunantworten gegenüber eigentlich harmlosen Umweltantigenen (Allergenen) einhergeht. Während bei einem Teil der Patienten mit frühkindlicher AD die Erkrankung während der Adoleszenz ausheilt, persistiert sie bei einem anderen Teil. Die Faktoren, welche Verlauf und Entwicklung von Komorbiditäten bestimmen, sind noch weitgehend unverstanden. Zentral scheinen erbliche Faktoren zu sein, die die Hautbarrierefunktion beeinträchtigen und eine gestörte klinische und immunologische Toleranzentwicklung befördern. Jüngste Forschungsergebnisse zeigen, dass wichtige Toleranzmechanismen bereits in der Prä- und Postnatalperiode entscheidend programmiert und geprägt werden und dass hieran Mikroben aus der Umwelt über die Beeinflussung von T-Zell-Antworten nachhaltig beteiligt sind. Bislang ist das Mikrobiom der menschlichen Haut in seiner molekularen Zusammensetzung und Dynamik nur ausschnittsweise bekannt. Eine tiefe und longitudinale Analyse des Hautmikrobioms an einer großen Population und ein Bezug zu Krankheitsverlauf und Morbidität würde erlauben, die Beziehung zwischen Zivilisationsfaktoren, Ernährung und Krankheit zu verstehen, und mit dem Verständnis von Hautflora als „Biomarker“ auch neue Präventionsansätze zu entwickeln und zu bewerten.

3. Projektziele/Hypothese

In der KUNO KIDS Kohorte soll von allen Neugeborenen im Rahmen der U2-Studienuntersuchung von 3 unterschiedlichen Hautregionen (+Negativkontrolle, n=10.000 samples) mikrobielle DNA mittels nicht-invasiven Hautabstrichen gewonnen und durch 16S rRNA Sequenzierung analysiert werden, um die Dynamik der mikrobiellen Hautbesiedelung in den ersten Lebenstagen und die prädiktive Wertigkeit einer frühkindlichen Dysbiose auf die spätere Entstehung atopischer Erkrankungen und

ihrer Komorbiditäten zu untersuchen. Des Weiteren soll die Korrelation mikrobieller Signaturen von Haut und Darm untersucht werden. Von einem Teil der Probanden sollen zu einem späteren Zeitpunkt Follow-up Daten im Rahmen einer nested case-control study gewonnen werden.

4. Primäres Outcome:

Prädiktiver Wert der Diversität des Hautmikrobioms für AD. Einfluss von genetischen Varianten des Wirts auf das Hautmikrobiom.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** U2
- **Ein/Ausschlusskriterium:** Durchführung bei allen Kindern
- **Methodik**

Siehe Standardarbeitsanweisung für die Hautabstriche beim Neugeborenen, Version 3 vom 28.02.2018.

- Es werden je 1 Hautabstrich von 3 Hautarealen sowie eine Negativkontrolle/Proband gewonnen (gesamt 5 x 2000 samples = 10.000 samples), Dauer ca. 2 min./Abstrich inkl. Vor- und Nachbereitung: gesamt 10 min.
- **1x Abstrich der Wange** (2 x 2cm; über dem Jochbein)
- **1x Abstrich vom Hautareal der Oberarmbeugeseite (Ellenbeuge)** (2 x 2cm)
- **1x Abstrich vom Hautareal der Unterarminnenseite** (2 x 2cm; mittig zwischen Handgelenk und Ellenbeuge).

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Verständnis von Hautflora als „Biomarker“, um neue Risikoabschätzungen, Präventionsansätze und Interventionsmöglichkeiten zu entwickeln.

Nutzen für den einzelnen Probanden: Kein unmittelbarer

Risiko für den Probanden: Keines – nicht-invasive Probengewinnung, kurze Zeitdauer

Workpackage: 1.3

Die Rolle von Tabakrauch-induzierten Veränderungen des Mikrobioms für das CED-Risiko

Teilprojekt P4 aus der RU 5024, DFG, miTarget

Weitere Details unter <https://www.mitarget.org/research/p4/>

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Dr. Robert Häsler, Dermatologie UKSH, CAU

Co-PI: Prof. Dr. Susanne Krauss-Etschmann, Leibnitz Lungenzentrum, Borstel

Das übergeordnete Gesamtprojekt (miTarget, DFG, RU 5024,) wird von **Prof. Dr. Andre Franke**, IKMB Kiel geleitet. Prof. Andre Franke war auch federführend an der Erstellung der bakteriellen Profile der Stuhlproben aus KUNO Kids beteiligt. Die zugehörigen Hautmikrobiome sollen noch generiert werden.

Weitere Details zu miTarget: <https://www.mitarget.org/>

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Epitheliale Entzündungserkrankungen wie beispielsweise Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa aber auch Atopische Dermatitis und Psoriasis sind von hoher klinischer Relevanz: Sie sind für die Betroffenen mit teils erheblichen Einschränkungen verbunden, gleichermaßen stellen sie das Gesundheitssystem vor große Herausforderungen. Teil dieser Herausforderungen ist die Untersuchung der Krankheitsursachen, um Prävention aber auch Behandlungsmöglichkeiten zu verbessern.

Bisher ist bekannt, dass neben genetischer Prädisposition auch Umwelteinflüsse starken Einfluss auf Suszeptibilität, Manifestation und Progression epithelialer Entzündungen haben. Neben Stress, Ernährung und körperlicher Aktivität gehört auch der Zigarettenkonsum zu den Faktoren, die als krankheitsrelevant angesehen werden.

Neben diesen äußeren Faktoren gilt auch das menschliche Mikrobiom als eng verwoben mit dem Gesundheitszustand eines Individuums. Für viele entzündliche Krankheitsbilder, einschließlich den oben genannten, ist beschrieben, dass die Manifestation und Ausprägung der Erkrankung mit einer Veränderung des menschlichen Mikrobioms assoziiert ist.

3. Projektziele/Hypothese

Ausgangshypothese ist, dass maternales Rauchverhalten zu Veränderungen im Mikrobiom führt. Hierzu gibt es bereits umfangreiche Daten. Diese Veränderungen, so die Hypothese, können das Risiko für Entzündungserkrankungen beim Kind erhöhen. Ziel ist es, diese Hypothese im murinen Modellsystem zu prüfen und Befunde mittels KUNO Kids im Menschen zu validieren.

4. Primäres Outcome:

Es werden keine zusätzlichen Parameter in KUNO Kids aufgenommen, sondern ausschließlich auf bereits gemessene Werte zurückgegriffen.

Hier sind alle Werte relevant, die mit einer der 3 Hauptkomponenten des Projektes assoziiert sind:

Rauchgewohnheiten der Mutter / im Haushalt

z.B.: Leben im Haushalt Raucher? Wie viele Personen rauchen in diesem Haushalt? Haben Sie während der Schwangerschaft geraucht etc.

Mikrobiom (Haut / Darm)

z.B.: Antibiotikatherapien, Schwangerschaftskomplikationen, Haustiere, Nutztiere, Stress, Ernährungsgewohnheiten etc.

Die Mikrobiomprofile (Stuhl, 16S rRNA Sequenzierung) liegen bereits über Prof. Andre Franke vor, der Leiter des Gesamtvorhabens ist. Abhängig von Pilotanalysen des Darmmikrobioms sollen auch Hautmikrobiome erstellt werden.

Entzündungserkrankungen des Kindes

z.B.: Erkrankungen des Kindes, Allergien, Hautveränderungen, klinische Parameter etc. Prädiktiver Wert der Diversität des Hautmikrobioms für AD. Einfluss von genetischen Varianten des Wirts auf das Hautmikrobiom.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Für dieses Projekt sind keine zusätzlichen Messungen erforderlich. Relevante Zeitpunkte sind hier für die Mutter und den Haushalt die Zeit der Schwangerschaft, für das Kind sind die ersten Lebensjahre relevant.
- **Ein/Ausschlusskriterium:** Benötigt werden Datensätze von Mutter-Kind Paarungen von denen Mikrobiomdaten vorliegen, hiervon je Raucher und Nichtraucher. Ausschlusskriterium: Keine Mikrobiomdaten vorhanden.

- **Methodik: womit?** Die relevanten Daten der Fragebögen werden mittels bioinformatischer Methoden mit den Mikrobiomdaten integriert. Es wird ermittelt, ob Risikoprofile, die aus Mausmodellen stammen, sich in KUNO Kids wiederfinden lassen, welche Überschneidung es in diesen Risikoprofilen gibt, bzw. welche bereits publizierten humanen Risikoprofile sich in KUNO Kids wiederfinden lassen. Die beteiligten Projektleiter haben langjährige Erfahrungen mit Multi-Omics Analysen sowie der Auswertung von epidemiologischen und klinischen Daten

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Bisher konnte der direkte Zusammenhang zwischen Rauchen, Mikrobiom und Krankheitsrisiko im Menschen nicht belegt werden. Abwägung für Ethikkommission und zur ethischen Bewertung.

Nutzen für den einzelnen Probanden: Kein unmittelbarer

Risiko für den Probanden: Da keine zusätzlichen Proben entnommen werden und auch keine zusätzlichen Daten erhoben werden, entsteht für den Probanden kein zusätzliches Risiko. Es wird ausschließlich auf Retrospektive Daten zugegriffen, neue Bioproben werden für dieses Projekt nicht gesammelt.

Workpackage: 2.1

Ernährung von Kindern und Auswirkungen auf Gesundheit

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Leitzmann, Epidemiologie, UR

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Eine erhöhte habituelle Zufuhr zuckerhaltiger Getränke wird bei Jugendlichen und Erwachsenen mit der Entwicklung einer Adipositas in Zusammenhang gebracht (13, 14). Studien bezüglich dieser Beziehung haben bisher jedoch keine einheitlichen Ergebnisse geliefert und Daten aus Beobachtungsstudien im Kleinstkindesalter sind derzeit nicht verfügbar.

3. Projektziele/Hypothese

Projektziele sind die Analyse der Zusammenhänge zwischen mütterlichem Körpergewicht, Stillverhalten, sowie frühkindlicher Ernährung einerseits und dem späteren Körpergewichts- und Gesundheitsstatus des Kindes andererseits. Dabei werden zahlreiche Hypothesen verfolgt, wie zum Beispiel, dass die habituelle Kohlenhydratmenge und -qualität bei gleichbleibender Energiezufuhr längsschnittlich in positiver Beziehung zur Körpermasse steht.

4. Primäres Outcome:

Vergleich der Inzidenzen der Adipositas bei Kindern, die eine habituell kohlenhydratreiche versus kohlenhydratarme Ernährungsweise zeigen.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** U2
- **Ein/Ausschlusskriterium:** Durchführung bei allen Kindern
- **Methodik**

Der 1. Wiegezeitpunkt erfolgt bereits bei den Neugeborenen. Stillende Mütter erhalten ein (digitales) Ernährungstagebuch zum Ausfüllen.

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für die Wissenschaft: Der primäre langfristige Nutzen für die Wissenschaft besteht in der Gewinnung von spezifischen Erkenntnissen in Bezug auf die langfristige

Prävention der Adipositas und späteren Begleiterkrankungen, wie Typ 2 Diabetes, Herz-Kreislaufkrankungen und Krebs.

Nutzen für den einzelnen Probanden: nein.

Risiko für den Probanden: kein Risiko. Ein gewisser Zeitaufwand für den Probanden muss berücksichtigt werden.

Workpackage: 3.1

Einfluss des Schwangerschaftsverlaufs und genetischer Faktoren auf die perinatale Gewichtsentwicklung bei Mutter und Kind

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Heid, Genetische Epidemiologie, UR

Prof. Seelbach-Göbel, Geburtshilfe und Frauenheilkunde, St. Hedwig

Co-PI: Dr. Zimmermann, Genetische Epidemiologie, UR

Prof. Dr. Fill Malfertheiner, Geburtshilfe und Frauenheilkunde, St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

In Deutschland werden ca. 24% der Erwachsenen als adipös eingeschätzt (RKI, 2008/2011). Auch die Prävalenz von Übergewicht bei Kindern nimmt stetig zu. In der RKI KiGGS Studie (2003-2006) wird die Zahl übergewichtiger Kinder im Alter von 3-17 Jahren auf 15% geschätzt, davon leiden 6% an Adipositas. Übergewicht im Kindesalter korreliert stark mit Übergewicht im Erwachsenenalter. Auch die Prävalenz von Übergewicht bei Frauen im gebärfähigen Alter steigt. Mütterliches Übergewicht wird zum einen als Risikofaktor für Schwangerschaftsdiabetes und Präeklampsie eingeschätzt. Zusätzlich wird ein Zusammenhang mit übermäßigem, fetalem Wachstum und kindlichem Übergewicht postuliert (15).

Neben dem Lebenswandel scheint es einen großen genetischen Einfluss zu geben, der in den letzten Jahrzehnten mit übermäßiger Nährstoffzufuhr und zunehmend bewegungsarmer Lebensweise ungünstig zusammenwirkt. Bereits durchgeführte GWAS zu Übergewicht/Adipositas im Erwachsenenalter haben 32 Loci für den Body-Mass-Index (BMI) und 14 zusätzliche Loci für die Körperfettverteilung im Rahmen des GIANT Konsortiums aufgedeckt (16, 17). Eine aktuelle GWAS zu Übergewicht bei Kindern zeigte trotz geringer Teilnehmerzahlen Assoziationen in 7 Genen, die bereits mit Übergewicht im Erwachsenenalter assoziiert sind (18).

3. Projektziele/Hypothese

Ziel ist die Identifizierung von Risikofaktoren und Prädiktoren für die Entwicklung von kindlichem und/oder mütterlichem Übergewicht (Fragestellung 1) bzw. Diabetes bei der Mutter (Fragestellung 2) unter Berücksichtigung des Schwangerschaftsverlaufs.

4. Primäres Outcome:

- (1) der Einfluss der Gewichtszunahme und weiterer Risikofaktoren der Mutter während der Schwangerschaft auf das Geburtsgewicht des Kindes und die weitere Gewichtsentwicklung bei Mutter und Kind,
- (2) der Einfluss der Gewichtszunahme der Mutter während der Schwangerschaft auf die Entwicklung von Diabetes bei der Mutter,
- (3) der Einfluss genetischer Faktoren auf die Fragestellungen (1) und (2).

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Geburt, U2, weitere Fragebogenerhebung
- **Ein/Ausschlusskriterium:** alle Mütter, alle Kinder
- **Methodik**
Mutterpass-Auswertung (Gewichtsverlauf während der SS bei Mutter und Kind, Schwangerschaftskomplikationen, Risikofaktoren,...).
Fragebogen (Selbstauskunft) zum Gewicht d. Mutter bzw. Gewicht und Größe des Kindes.
Genetische Analyse aus Nabelschnurblut und mütterlichem Blut

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Erforschung von Zusammenhängen zwischen einer mütterlichen Adipositas einhergehend mit Begleiterkrankungen wie Gestationsdiabetes, Bluthochdruck etc. und der weiteren Entwicklung des Neugeborenen/Kindes.

Ggf. Ableitung von Präventionsmöglichkeiten bei genetisch nachgewiesener Prädisposition

Nutzen für den einzelnen Probanden: keine

Risiko für den Probanden: keine

Workpackage: 3.2

Der Einfluss von kardiometabolischen Risikofaktoren, Adipozytokinen und inflammatorischen Zytokinen auf die perinatale Entwicklung und Adipositas-assoziierte Erkrankungen von Mutter und Kind

1. Projektleitung (PI)

PI 1: Prof. Bäßler, Klinik & Poliklinik Innere Medizin II, UHZ, UKR

PI 2: Prof. Dr. Fill Malfertheiner, Geburtshilfe und Frauenheilkunde, St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Das Fettgewebe erfüllt die Funktion eines endokrinen Organs zu dessen Aufgaben die Modulation des Appetits, der Energiehomöostase, der Insulinsensitivität, endokriner und reproduktiver Systeme, des Knochenmetabolismus, inflammatorischer Prozesse und des Immunsystems gehören. Es besteht überwiegend aus Adipozyten und Makrophagen. Somit sind Adipozytokine mögliche Angriffspunkte einer Risikostratifizierung, Prävention und Behandlung. Bei Kindern adipöser Mütter könnten so später vermehrt ein metabolisches Syndrom auftreten. Im Rahmen dieser Forschungsarbeit sollen neben Risikofaktoren, der Einfluß von Adipozytokinen, Hormonen der Energiehomöostase und inflammatorischen Zytokinen auf die perinatale Entwicklung von Mutter und Kind untersucht werden.

3. Projektziele/Hypothese

Ziele sind die Detektion von Risikofaktoren (Fragestellung 1) und die Identifizierung von Adipozytokinen, Hormonen der Energiehomöostase und inflammatorischen Zytokinen (Fragestellung 2) als Markerproteine für die perinatale Entwicklung und Adipositas-assoziierte Begleiterkrankungen von Mutter und Kind. Eine Nachverfolgung (Fragestellung 3) der Mütter sowie deren Kinder bezüglich der Entwicklung einer Adipositas und kardiometabolischer Begleiterkrankungen (Diabetes, Hypertonie, KHK) ist geplant.

4. Primäres Outcome:

- 1) Auswirkungen kardiovaskulärer Risikofaktoren der Mutter auf die Entwicklung von kindlicher und mütterlicher Adipositas.

- 2) Gewichtsverlauf und Erkrankungen bei Mutter und Kind unter Berücksichtigung von Adipozytokinen, Energiehomöostase und inflammatorischen Adipozytokinen.
- 3) Inzidenz kardiometabolischer Erkrankungen bei Mutter und Kind im Verlauf.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Fragebogenerhebung mit Beginn zum ZP Geburt, Basis-Fragebogen und anschließend longitudinal zu jedem geplanten ZP
- **Ein/ Ausschlusskriterium:** alle Mutter-Kind-Paare, mit Fokus auf die Kinder adipöser Mütter, Mütter mit DM I und II, Gestationsdiabetes, kardiometabolische Risikofaktoren und ihre Kinder; die Kontrollgruppe bilden die Kindern normalgewichtiger Mütter ohne bekannten kardiometabolischen Risikofaktoren
- **Methodik**

Daten-Erfassung bei Mutter und Kind den bisher erhobenen Fragebögen:

- BMI und Gewichtsverlauf Mutter prä-/postnatal,, Gewicht des Kindes
- Alter und kardiovaskuläre Risikofaktoren (Bluthochdruck, Diabetes mellitus I und II, Gestationsdiabetes, Fettstoffwechselstörung, Nikotin, Alkohol, sportliche Aktivität, stillen, Ernährung) der Mutter
- Bestimmung beim Kind (NS-Blut) und bei der Mutter (mütterliches Blut):
- Fettgewebshormone und inflammatorische Zytokine (Leptin, Adiponektin, Resistin, Leptin, Lipocalin, Resistin, PAI-1, MCP-1, TNF- α , GM-CSF, IFN- γ , IL1-beta, IL6, IL 8, IL-10, , GDF 15, FABP 3, PCSK9) per Multiplex
- Activin, FABP4, PTX 3, LOX 1 mittels ELISA.
- Hormone der Energiehomöostase

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Erforschung des Einflusses von Risikofaktoren einer mütterlichen Adipositas einhergehend mit Begleiterkrankungen wie Gestationsdiabetes, Bluthochdruck, KHK etc. auf die perinatale Entwicklung der Kinder, sowie einer Verlaufs-Risikostratifizierung eventuell zur späteren Verbesserung der Prävention und Behandlung.

Nutzen für den einzelnen Probanden: keinen primären Nutzen.

Risiko für den Probanden: Keines.

Workpackage: 3.3.

Charakterisierung des Mikrobioms der Mutter und des Neugeborenen – mögliche Schlüsselrolle für Gesundheit und Krankheit

1. Projektleitung (PI)

PI 1: Prof. Dr. Fill Malfertheiner, Geburtshilfe und Frauenheilkunde, St. Hedwig

PI 2: Prof. Andre Franke, UKSH, Kiel

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Durch die zunehmende und rasante Weiterentwicklung im Bereich der Sequenzierungstechnologie ist es heute möglich, komplexe Bakterienstämme von Individuen in unterschiedlichen Lebensphasen zu vergleichen. Das primäre Mikrobiom des Neugeborenen ist instabil und individuell spezifisch. Es gibt regionale, sowie altersbedingte Unterschiede des körpereigenen Mikrobioms. Die Forschung im Bereich des Mikrobioms nimmt stetig zu und es gibt Hinweise dass das Mikrobiom eine zentrale Rolle spielt bei der Erhaltung der Gesundheit oder der Entstehung unterschiedlicher Krankheitsbilder, wie beispielsweise bei chronischen Erkrankungen wie CED, Multiple Sklerose, Parkinson, Allergien u.v.m. aber auch bei metabolischen Störungen wie Adipositas, Diabetes, Atherosklerose uvm. Die Basis der primären Mikrobiombesiedelung, darunter auch des gastrointestinalen Traktes, wird dem Art des Geburtsweges und dem damit entstehenden Kontakt mit unterschiedlichsten Vaginalkeimen/Hautkeimen, sowie der frühkindlichen Ernährung wie beispielsweise stillen oder Formulanahrung zugeschrieben. Der Einfluss der schwangeren Frau/Mutter auf die Entwicklung des Mikrobioms ihres Kindes während der Schwangerschaft sowie in den ersten Lebenswochen ist Stand der Forschung und zeigt großes Potential in möglichen präventiven Ansätzen zur Erhaltung von Gesundheit oder Verhinderung von Krankheit.

3. Projektziele/Hypothese

Ziel dieses Projektes ist zu untersuchen, ob mütterliche Einflüsse, wie geburtshilfliche Faktoren (Geburtsweg, Kindliche Ernährung), unterschiedliche mütterliche Krankheitsbilder (Gestationsdiabetes, Diabetes Mellitus, Adipositas, Essstörungen, CED u.v.m.), ein unterschiedlicher Lifestyle (Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, Ernährungsverhalten, körperliche Aktivität) sowie die Einnahme von Medikamenten in

der Schwangerschaft (Metformin, Kortison, Antibiotika u.v.m) die frühe Mikrobiombesiedlung (enteral/kutan) beeinflusst.

4. Primäres Outcome:

- 1) Es sollen Mikrobiomkompositionen durch 16S-rDNA und metagenomische Untersuchungen longitudinal bei Mutter und Kind an unterschiedlichen Körperregionen analysiert werden. Dadurch soll die Mikrobiomkomposition während der Schwangerschaft, zum Zeitpunkt der Geburt und postpartal bei der Mutter sowie der frühe Kolonisationsweg von Mutter/Vater zum Kind untersucht werden.
- 2) Einfluss von mütterlichen/väterlichen Faktoren (Krankheit, Lifestyle, Medikamenteneinnahme) vor sowie zum Zeitpunkt der Schwangerschaft und Geburt auf die frühe (intrauterine/postnatale) Mikrobiombesiedlung des Neugeborenen. Sekundärer Endpunkt ist die Analyse der Zusammenhänge der frühkindlichen Mikrobiombesiedlung des Kindes und die Erhaltung von Gesundheit oder Krankheitsentstehung im Laufe des Lebens.
- 3) Ein Fokus soll zudem auf das Mikrobiom präpartal und über die Schwangerschaft der Mutter und postpartal des Kindes in Abhängigkeit des Geburtsweges und Stillverhalten gelegt werden. Dazu erfolgt die Analyse einer Subgruppe (SUPER 100) nach unten angeführtem Arbeitsplan

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** : Fragebogenerhebung und Bioprobensammlung zu folgenden Zeitpunkten: Fragebogenerhebung zu folgenden Zeitpunkten Basis-Fragebogen, Basis-Interview, 4 LW, 6 LM sowie longitudinal zu den Geburtstagen der Kinder; Bioprobensammlung: Mikrobiomproben zum Zeitpunkt Geburt/U2 beim Kind
- **Einschlusskriterium:** alle Mütter und/oder Kinder mit Mikrobiomproben
- **Fragebogenfragen:** alle KunoKids Fragebögen
- **Methodik:** Bioprobensammlung nach standardisierten Protokoll; mütterliche Blutprobe, Vaginalabstrich, oraler Wangenabstrich, Hautabstrich, Mamillenabstrich, Stuhlprobe und Urinprobe bei der Mutter und Bioprobensammlung nach KUNOKids Protokoll bei den Kindern (Urin, Hautabstrich, Stuhlprobe, Wangenabstrich)

SUPER 100

- **Untersuchungszeitpunkt und Einschlusskriterium:** Mütter werden vor der Empfängnis und während der Schwangerschaft, sowie zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Schwangerenambulanz rekrutiert. Einmaliger Hautabstrich und orale Abstrich des Vaters zum peripartelen Zeitpunkt.
- **GRUPPE 1 (G1) n: mind. 20 - longitudinal prägrav. und im Verlauf der Schwangerschaft** Einschluss von 20 Frauen (Kooperation mit Niedergelassene Frauenärzte und ggf Kinderwunschzentren) bereits vor der Schwangerschaft und Charakterisierung des Mikrobioms im Verlauf Ihrer Schwangerschaft unter unterschiedlichen hormonellen Einflüssen
GRUPPE 2 (G2) n: mind.50 - longitudinal Vaginale Geburt und Stillen (n:25), vaginale Geburt und kein Stillen (n:25)
GRUPPE 3 (G3): n: mind.50 - longitudinal Primäre Sectio ohne Wehen und mit stehender Fruchtblase, mit vorzeitigem Blasensprung (Verbindung Vagina zum Feten) ohne Wehen, sekundäre Sectio bei Blasensprung mit Wehentätigkeit; gestillt (n:25) und stillt nicht (n:25)
- **Methodik** Es ist eine standardisierte, systematische Gewinnung von Vaginalabstrichen, Stuhlproben, Wangenabstriche, Mamillenabstrich, Urinprobe und Hautabstriche/Hautspülungen vorgesehen, Auswertung erfolgt in Zusammenarbeit mit dem Projekt Mikrobiom. Kooperation mit 6.1.

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Klärung bislang unbekannter Zusammenhänge zwischen bakterieller Besiedlung der Mutter und des Neugeborenen und die Erhaltung von Gesundheit oder Krankheitsentstehung in Abhängigkeit des Mikrobioms sowie der protektive Einfluss des Geburtsweges und des Stillverhalten.

Nutzen für den einzelnen Probanden: Durch die Analyse der Mikrobiomkomposition und mögliche Zusammenhänge mit Krankheitsentstehung können mögliche Präventionsmaßnahmen (Probiotikaeinnahme) abgeleitet werden und in Zukunft empfohlen werden.

Risiko für den Probanden: Keines

Workpackage: 3.4

miRNA profiling peripartal – Vorhersage des neonatalen Outcomes

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Dr. Sebastian Häusler, Geburtshilfe und Frauenheilkunde, St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Unerwartete postnatale Adaptationsstörungen treten bei ungefähr 5 % aller reifen Neugeborenen auf, wobei das Risiko bereits bei nur milder Frühgeburtlichkeit deutlich ansteigt. Diverse Ursachen kommen hierfür in Betracht: im Fokus stehen unter anderem unzureichende Reifung oder Entwicklung des kardiopulmonalen Systems oder auch der Leber und gerade Kindern (gestations-)diabetischer Mütter sind besonders gefährdet. Für die spätere motorische, sprachliche oder emotional-soziale Entwicklung der Kinder spielt die zugrundeliegende, frühkindliche neurologische Entwicklung und Reifung eine große Rolle.

miRNAs sind nicht kodierende RNA-Abschnitte, die als urtümliche Genregulatoren die Expression verschiedener Gene und damit die Zellfunktion entscheidend beeinflussen können. Wir konnten zeigen, dass Embryonen schon sehr früh miRNAs produzieren, die in mütterlichem Blut nachweisbar sind und Hinweise auf Erkrankungen und Entwicklungsstörungen geben können.

3. Projektziele/Hypothese

Primäres Ziel des Projektes ist eine miRNA-basierten Diagnostik, die Anpassungs- und Entwicklungsprognose von Neugeborenen früh ermöglicht und damit neue, frühere Fenster zur spezifischen therapeutischen bzw. präventiven Intervention eröffnet. Möglicherweise lassen sich diese miRNA-fingerprints bereits in maternalen Blutprobe zur Geburt oder davor nachweisen.

4. Primäres Outcome:

Korrelation von miRNA Signaturen mit Erhebung postnatalen Adaptationsstörungen und neurologische Entwicklung

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Nabelschnurblut und mütterliches Blut bei Geburt/Schwangerschaft, FB ab Geburt.

- **Einschlusskriterium:** alle.
- **Methodik:** miRNA Bestimmung aus Serum/Plasmaproben.

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Erwartet wird, dass am Ende des Projektes ein validiertes Diagnostikum für die verbesserte Prognoseeinschätzung der frühkindlichen Entwicklung und des unmittelbaren Perinatalen Outcomes entsteht. Hiermit eröffnet sich vermutlich ein neues Fenster für frühestmögliche potentielle Interventionen, das in separaten Folgestudien überprüft werden muss.

Nutzen für den einzelnen Probanden: Da erst im Rahmen des prospektiven Intrakohortenvergleichs die miRNA bestimmt werden, ist für die eingeschlossenen Schwangerschaften kein Benefit zu erwarten.

Risiko für den Probanden: Keines

Workpackage: 3.5

Prävalenzerhebung urogynäkologischer Pathologien nach Schwangerschaft und Geburt, Evaluation von korrelierenden Risikofaktoren und der Einfluss auf die Sexualität und die psychische Gesundheit

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Dr. Fill Malfertheiner, Geburtshilfe und Frauenheilkunde, St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Das Lebenszeitrisiko, sich im Laufe eines Lebens einer Operation wegen Descensus genitalis oder Inkontinenz unterziehen zu müssen, liegt bei knapp über 10%. Dabei sind die Hälfte der Fälle von Harninkontinenz auf Schwangerschaft und Geburt zurückzuführen. Bekannt ist, dass die Prävalenz der postpartalen Inkontinenz mit der Häufigkeit einer vaginalen Geburt, höhergradigen Geburtsverletzungen, dem mütterlichen Alter, BMI, Geburtsgewicht, kindlicher Kopfumfang, prolongierte Austreibungsperiode, Parität und einer positiven Familienanamnese zunimmt. Während der Schwangerschaft begünstigen physiologische Veränderungen die Belastungsinkontinenz, während der Geburt hingegen kann direkt der Kontinenzmechanismus beeinträchtigt werden. Der Pathomechanismus wird dabei erklärt mit Sphinkterläsionen, Muskelüberdehnung und Puborektalisavulsionen sowie eine traumabedingte Schädigung der Innervation.

Auch wenn die postpartale Inkontinenz und Pathophysiologie weitestgehend bekannt ist, fehlen immer noch validierte prospektive Langzeitdaten zu diesem Thema. Im Rahmen dieses Projektes soll die Prävalenz, der Verlauf und Risikofaktoren von Schwangerschaft und Geburt auf Beckenbodenbeschwerden evaluiert werden, möglicherweise können dadurch präventive Strategien für die geburtshilfliche Versorgung entwickelt werden.

3. Projektziele/Hypothese

Ziel des Projektes ist eine Erfassung der Prävalenz, Symptomatik und das zeitliche Auftreten einer postpartalen Beckenbodenproblematik sowie die Evaluation eines möglichen negativen Einflusses auf die Sexualität und die psychische Gesundheit.

4. Primäres Outcome:

Prävalenz, Symptomatik und zeitliches Auftreten einer Beckenbodenproblematik nach Partus. Evaluation von positiven/negativen Einflussfaktoren (e.g. Gesundheitskompetenz, Ernährung, Gewicht) auf die Beckenbodensymptomatik, Lebensqualität und Sexualität der Frau.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Abfrage der Mütter mit Fragen (3 Key-Fragen) zu definierten Zeitpunkten: LW4 Wochen, 1 Jahr, 4 Jahre, 6 Jahre, 10 Jahre, 12 Jahre und 18 Jahre
- **Einschlusskriterium:** alle Mütter mit positiver Beantwortung einer der drei Key-Fragen, sowie Kontrollkohorte (n:500) mit 3 negativen Key-Fragen zum ZP LW4.
Fragebogenfragen: Deutscher Beckenbodenfragebogen für Schwangere und postpartale Frauen
- **Methodik:** Satellitenprojekt mit 3 Key-Fragen zu den o.g. Zeitpunkten. Bei einmaliger Ja-Antwort einer Key-Frage, Einschluss in das Satellitenprojekt und Weiterverfolgung bis zum Endzeitpunkt; Kontrollkohorte n: 500 Frauen mit 3 negativen Key-Fragen zum ZP LW4 und Weiterverfolgung der Kontrollgruppe bis zum Endzeitpunkt.

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Prävalenzerhebung von urogynäkologischen Problemen postpartal und Evaluation von Risikofaktoren. Langzeitdaten zu Inkontinenz und Geburtsverletzungen.

Nutzen für den einzelnen Probanden: durch die Erhebung der Langzeitdaten zu Risikofaktoren für die Entwicklung einer Beckenbodenproblematik können Präventionsmaßnahmen abgeleitet werden und in Zukunft empfohlen werden.

Risiko für den Probanden: keine

Workpackage: 3.6

Prävalenz und Symptomatik von GERD im dritten Trimester der Schwangerschaft sowie in der postpartalen Phase

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Dr. med. univ. S. Fill Malferttheiner, Geburtshilfe und Frauenheilkunde, St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) ist die häufigste gastrointestinale Erkrankung in den Industriestaaten und wird in Europa mit einer steigenden Prävalenz, von aktuell bis zu 18%, angegeben. Auch in der Schwangerschaft sind viele Frauen von GERD betroffen. GERD ist im Verlauf der Schwangerschaft mit einer Prävalenz von über 50% beschrieben. Aus prospektiven Untersuchungen ist bekannt, dass sich GERD in der Schwangerschaft mit einer ähnlichen Symptomatik präsentiert und die Lebensqualität der schwangeren Frau signifikant beeinflusst. Es ist zudem bekannt, dass die therapeutischen Optionen in der Schwangerschaft nicht adäquat eingesetzt werden. Die hormonell bedingte Motilitätsstörung des Ösophagus und die Tonussenkung des Ösophagussphinkters sowie die intraabdominelle Druckerhöhung infolge Uterusvergrößerung, welche für die GERD-Symptomatik in der Schwangerschaft verantwortlich sind, fallen nach der Entbindung weg, so dass Refluxbeschwerden und Sodbrennen oft schnell abklingen. Eine Normalisierung des unteren Ösophagussphinktertonus ist am 2. Tag postpartum beschrieben worden.

Auch wenn die Prävalenz von GERD in der Schwangerschaft schon beschrieben wurde, fehlen immer noch validierte prospektive Langzeitdaten zur postpartalen Symptomatik, Therapie und Krankheitsverlauf. Im Rahmen dieses Projektes soll die Prävalenz, die medikamentöse Therapie und der Krankheitsverlauf von GERD im letzten Trimester der Schwangerschaft und mögliche positive/negativen Einflussfaktoren auf den postpartalen Verlauf evaluiert werden.

3. Projektziele/Hypothese

Ziel dieses Projektes ist die Erhebung der GERD-Prävalenz im dritten Trimester der Schwangerschaft sowie des Prävalenzverlaufes und Symptomatik von GERD in der postpartalen Phase.

4. Primäres Outcome:

GERD-Prävalenz zum Ende der Schwangerschaft und die Veränderung der GERD-Symptomatik in der postpartalen Phase. Zudem Analyse von Faktoren (Geburtsmodus, BMI, stillen, psychische Gesundheit) die GERD postpartal positiv oder negativ beeinflussen.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Fragebogenerhebung zu folgenden Zeitpunkten Basis-Fragebogen, 4 LW, 6 LM, 1 LJ, 2 LJ und 4 LJ;
- **Einschlusskriterium:** alle Mütter
- **Fragebogenfragen:** validierter standardisierter RDQ-Fragebogen
- **Methodik:** Erhebung der Symptomathäufigkeit und Schwere der Symptomatik anhand des validierten, standardisierten o.g. Fragebogens zur Diagnostik von GERD entsprechend der gültigen Montreal-Kriterien

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Prävalenzerhebung von GERD im letzten Schwangerschaftsdrittel und den postpartalen Krankheitsverlauf anhand eines validierten standardisierten Fragebogens. Evaluation von Risikofaktoren für die postpartal weiterbestehende GERD-Symptomatik.

Nutzen für den einzelnen Probanden: durch die Erhebung der Langzeitdaten und mögliche Risikofaktoren für einen postpartal weiterbestehenden Krankheitsverlauf von GERD können mögliche Präventionsmaßnahmen abgeleitet werden und in Zukunft empfohlen werden.

Risiko für den Probanden: Keines.

Workpackage: 4.1

Einflüsse der Nutzung digitaler Medien im Kindesalter auf Entwicklung und Gesundheit

1. Projektleitung (PI)

PI: Dr. Arndt, Universitätsklinikum Ulm, ZNL TransferZentrum für Neurowissenschaften und Lernen

2. Ausgangssituation / Stand der Forschung

Vermehrter Konsum digitaler Medien im Kindesalter wird als Einflussfaktor auf die Entwicklung und die Gesundheit diskutiert. Bildschirmmedienkonsum steht im Zusammenhang im Kleinkindalter mit einer verzögerten sprachlichen und kognitiven Entwicklung, im Jugendalter mit antisozialem Verhalten, allgemeinen sozialen Problemen und Aufmerksamkeitsproblemen, im Erwachsenenalter mit BMI und Fitness. Zu den Auswirkungen der Nutzung interaktiver Medien wie Computern, Smartphones und Tablet PCs liegen dagegen bisher kaum Daten vor. Dennoch werden diese Medien in immer jüngeren Lebensaltern genutzt.

Der vermehrte Konsum digitaler Medien ist ein wirksamer und an Bedeutung zunehmender Umweltfaktor in der Kindheit, dessen Einfluss auf Entwicklung und Gesundheit von Kindern durch diese Studie auch im Abgleich mit den anderen erhobenen Daten besser verstanden werden kann.

3. Projektziele/Hypothese

Das Projekt soll untersuchen, ob und wie sich der Medienkonsum mittel- und langfristig auf die Entwicklung und Gesundheit von Kindern auswirkt.

4. Primäres Outcome:

Assoziation von

- Konsum digitaler Medien (Nutzungsdauer, Medientypen)

mit

- Entwicklungsmaßen
 - Sprachentwicklung
 - kognitive Entwicklung

- sozio-emotionale Entwicklung
- Motorik
- Gesundheitsverhalten (z.B. Ernährung, Schlaf)
- Körpermaßen / Übergewicht

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** jährliche Fragebögen
- **Einschlusskriterium:** alle Kinder
- **Methodik:** jährliche Erfassung mittels Fragebogen
 - a) Exposition gegenüber digitalen Medien
 - b) Entwicklungsdaten
 - c) Daten aus Vorsorgeuntersuchungen U7a bis J2
 - d) Gesundheitsverhalten (Ernährung, Schlaf)

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Trotz der zunehmenden Nutzung digitaler und interaktiver Medien in Familien und obwohl die Kinder immer früher mit digitale Medien in Berührung kommen und diese nutzen, sind die Auswirkungen auf die Entwicklung im Kindes- und Jugendalter bisher noch nicht hinreichend untersucht. Die vorgesehenen Untersuchungen sind geeignet, zur Schließung dieser Forschungslücke beizutragen, mögliche nachteilige Auswirkungen aufzuzeigen und Impulse für präventive Maßnahmen abzuleiten. In der Zusammenarbeit mit anderen WP kann eine mögliche Rolle des Medienkonsums als Moderator für andere Risikofaktoren überprüft werden und ggf. können Präventionsmöglichkeiten abgeleitet werden.

Nutzen für den einzelnen Probanden: kein unmittelbarer oder absehbarer.

Risiko für den Probanden: kein Risiko.

Workpackage: 4.2

Epigenetik inflammatorischer Marker auf die Entwicklung von internalisierenden und externalisierenden Störungen im Kindesalter

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Brunner, Kinder- und Jugendpsychiatrie und –psychotherapie, UKR, medbo

Co-PI: Dr. Kandsperger, Kinder- und Jugendpsychiatrie und –psychotherapie, medbo

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Ein frühes Auftreten internalisierender Störungen und externalisierender Störungen in der Kindheit erhöhen das Risiko eine Vielzahl von manifesten psychischen Erkrankungen in der weiteren Lebensspanne zu entwickeln. Die Pathogenese dieser Störungen wurde jüngst mit inflammatorischen Biomarkern der Mutter und/oder Neugeborenen in Verbindung gebracht. Tiermodelle weisen darauf hin, dass der Mechanismus der Entwicklung von Abnormalitäten des Gehirns und von Verhaltensauffälligkeiten auf dem Einfluss von Cytokinen oder anderer Mediatoren der Inflammation (z.B. Glucocorticoide) auf die neuronale Plastizität beruhen könnte. Erste Studie beim Menschen zeigen, dass spezifische DNA Methylierungen im Nabelschnurblut nicht nur mit immunbezogenen Störungen wie z. B. Asthma, sondern auch mit neuronalen und psychischen Störungen im Langzeitverlauf assoziiert waren. Es fehlen Studien, die diesen Zusammenhang in der frühen Kindheit zeigen konnten; auch wurden DNA Methylierungen nur einzelner Cytokine (CRP) untersucht. Die Geburtskohorte ist in der Lage eine große Bandbreite von DNA Methylierungen von Cytokingenen zu untersuchen sowie den Einfluss von elterlichen Belastungen zu kontrollieren.

3. Projektziele/Hypothese

Das Ziel dieses Projektes ist zu untersuchen, ob immunbezogene DNA Methylierungen des Kindes bei der Geburt mit dem Auftreten psychischer Störungen und Verhaltensauffälligkeiten im Entwicklungsverlauf assoziiert sind.

4. Primäres Outcome:

1. Einfluss der DNA Methylierung in Cytokingenen des Neugeborenen auf die Inzidenz bzw. Ausprägung internalisierenden und externalisierenden Störungen im Kindesalter

- a) Einfluss der mütterlichen psychosozialen Belastungen auf den Methylierungsstatus der Cytokingene der Mutter
- b) Korrelation zwischen mütterlichen und kindlichem Methylierungsstatus

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Geburt, Fragebögen im weiteren Verlauf
- **Einschlusskriterium:** alle Mütter und Kinder
- **Methodik:**

Fragebögen

- i. Mütter zum Zeitpunkt der Geburt: Parental Stress Index, Social Support Questionnaire, Gesundheitsfragebogen (PHQ); Kind: Strength and Difficulties Questionnaire)

Mütterliches Blut und Nabelschnurblut

- ii. DNA Methylierung der Cytokingene (CRP etc.)

Genomweite epigenetische Methylierungsanalyse (GWES)

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Erkenntnisse über die mögliche Bedeutung epigenetischer Determinanten bei Geburt für die Genese psychischer Auffälligkeiten im Entwicklungsverlauf.

Nutzen für den einzelnen Probanden: Kein unmittelbarer Nutzen; bei Rückmeldung klinisch bedeutsamer psychischer Auffälligkeiten (internalisierende oder externalisierende Störungen) an die Eltern eine frühzeitige Einleitung therapeutischer Maßnahmen bzw. eines Beratungsangebotes.

Risiko für den Probanden: Keines

Workpackage: 4.3

Psychosoziale Belastungen der Eltern und neuro-immunologische Dysregulation des Neugeborenen: Prädiktoren für psychische Auffälligkeiten und Verhaltensstörungen im Entwicklungsverlauf?

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Brunner, Kinder- und Jugendpsychiatrie und –psychotherapie, UKR, medbo

Co-PI: Dr. Kandsperger, Kinder- und Jugendpsychiatrie und –psychotherapie, medbo

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Kinder mit belastenden Lebensereignissen (z. B. unangemessenes Erziehungsverhalten, schwerwiegende psychische Erkrankungen der Eltern) tragen das Risiko zur Entwicklung einer Bandbreite emotionaler Störungen und Verhaltensauffälligkeiten. Innerhalb multipler mediiender Mechanismen wurde in den vergangenen Jahren die mögliche Bedeutung von inflammatorischen Biomarkern hervorgehoben. Eine zentrale Fragestellung ist, wie psychosoziale Belastungen in biologische Risiken zur Entstehung psychischer Störungen münden könnten. Dabei wurde die Bedeutung neuro-immunologischer Dysfunktionen auf sensitive Stadien der Hirnentwicklung hervorgehoben. Im Rahmen der Geburtskohorte soll der Einfluss perinataler Belastungen auf eine Bandbreite neuroimmunologischer Biomarker des Neugeborenen untersucht werden und ob diese Marker zum Zeitpunkt der Geburt einen prädiktiven Wert für die Entwicklung psychischer Störungen und Verhaltensauffälligkeiten besitzen.

3. Projektziele/Hypothese

Das Ziel dieses Projektes ist zu untersuchen, wie psychosoziale Belastungen der Eltern und neuro-immunologische Dysregulationen des Neugeborenen assoziiert sind und diese sich auf die Entwicklung psychischer Störungen und Verhaltensauffälligkeiten auswirken.

4. Primäres Outcome:

1. Einfluss der psychosozialen Belastungen auf neuroendokrine und inflammatorische Marker des Neugeborenen.

- a. Differentielle Effekte (Mutter vs. Vater)
 - b. Korrelation zwischen mütterlichen und kindlichen Biomarkern
2. Einfluss der psychosozialen Belastungen und der neuroendokrinen und inflammatorischen Marker auf die Inzidenz bzw. Ausprägung emotionaler und Verhaltensauffälligkeiten im Entwicklungsverlauf der Kinder

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Nabelschnurblut, Interview und FB bei Geburt, Fragebögen im weiteren Verlauf
 - **Einschlusskriterium:** alle Mütter, Väter und Kinder
 - **Methodik:**
Fragebögen
 - i. Eltern zum Zeitpunkt der Geburt: Parental Stress Index, Social Support Questionnaire, Gesundheitsfragebogen (PHQ) über alle Messzeitpunkte; Kind: Strength and Difficulties Questionnaire)
- Mütterliches Blut und Nabelschnurblut
- ii. Inflammatorische Cytokine (IL-6, IL-9, IL-10, IL-1 β , TNF- α , TNF- β) und hochsensitives CRP und suPAR (urokinase plasminogen activator receptor)
 - iii. Endokrine Marker (ACTH, GH)

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Erkenntnisse über neurobiologische Vulnerabilitätsfaktoren und familiäre Transmissionsfaktoren psychischer Erkrankungen. Eine therapeutische Einflussnahme mit Immunmodulatoren könnte langfristig eine Alternative bzw. Ergänzung zu derzeitigen psychopharmakologischen Behandlungen sein.

Nutzen für den einzelnen Probanden: Bei Rückmeldung klinisch bedeutsamer psychischer Auffälligkeiten an die Eltern frühzeitige Einleitung therapeutischer Maßnahmen bzw. eines Beratungsangebotes.

Risiko für den Probanden: Keines

Workpackage: 5.1

Inanspruchnahme psychosozialer Beratung und früher Hilfen unabhängig von Herkunft und Sprache

1. Projektleitung (PI)

PI: Dipl.-Sozialpäd. (FH) David Rothfuß, KoKi Stadt Regensburg

CO-PI: Dr. Susanne Brandstetter, WECARE-Standort St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Die Koordinierenden Kinderschutzstellen (KoKi) der Stadt Regensburg und des Landkreises streben als Koordinierungsstelle Früher Hilfen eine bedarfsgerechte und nahezu lückenlose frühe Versorgung von Familien mit Unterstützungsbedarf mit Kindern im Alter von 0-3 Jahren an. Präventionsmaßnahmen können bereits bei schwachen Signalen für riskante Entwicklungen greifen, um spätere Gefährdungssituationen für Kinder auf Grund von Überforderung der Eltern vermeiden zu können. Hierfür ist jedoch ein systematischer Zugang zu Familien u. a. über standardisierte Verfahren notwendig, um unter Berücksichtigung der psychosozialen Lage die Hilfen bedarfsgerecht auszugestalten, um u. a. eine nachhaltige Begleitung und Unterstützung für Familien – auch unter Beachtung der jeweiligen Motivationslage der Eltern - implementieren zu können.

Bisweilen könnten hinsichtlich der Bewertung der Inanspruchnahme von und über Erstinformation für Familien über Frühe Hilfen Einschränkungen bestehen, die nach Auswertung der bisherigen Daten aus dem Migrationshintergrund und dem damit verbundenen Mangel an Deutschkenntnissen und der Sozialsituation resultieren. Nach seriösen Schätzungen sind ca. 5% der Familien von neugeborenen Kindern mit kumulierten Risiken von Kindeswohlgefährdungen betroffen.

3. Projektziele/Hypothese

Projektziel ist es, die Inanspruchnahme von Frühen Hilfen und deren Erreichbarkeit in den besonders sensiblen ersten Lebensjahren zu einem sehr frühen Abfragezeitpunkt in einem kurzen, vielsprachigen Interview, unabhängig von der weiteren Teilnahme an der KUNO Kids Kohorte, zu untersuchen und Aufträge für die **Koordinierende Kinderschutzstelle** hinsichtlich der Ausgestaltung des Hilfeangebots und der

Sensibilisierung der Akteure, die mit Familien als Versorger zusammenarbeiten, im Rahmen der Schutzvernetzung abzuleiten.

4. Primäres Outcome:

Zugangszeitpunkt zu Hilfen und der Zeitpunkt der ersten Information über Unterstützungsangebote der Jugendhilfe im Rahmen Früher Hilfen, Bekanntheitsgrad Früher Hilfen und Eintritt erster Belastungen und Überforderungssituationen im Zusammenhang mit der Versorgung des Kindes (z. B. individuell hoher Versorgungsanspruch des Kindes, Partnerschaftskonflikte, weitere systemische Belastungen innerhalb der Familie)

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Vielsprachiger Baseline-Fragebogen in den ersten Lebenstagen des Kindes/Wochenbett.
- **Ein/Ausschlusskriterium:** alle KUNO Kids/ alle Neugeborenen. Dabei besteht auch die Option der anonymisierten Beteiligung an der Erhebung zu Frühen Hilfen alleine,, ohne dass die Familien an dem Restprogramm von KUNO Kdis teilnehmen.
- **Methodik**
Interview und vielsprachiger (digitaler) Fragebogen durch Studienmitarbeiter (Doktoranden) mit Erstinformation über zeitnahe persönliches **KoKi**-Beratungsangebot schon während des Klinikaufenthalts

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Kenntnisse über frühe Inanspruchnahme und Erstinformationszeitpunkt von Frühen Hilfen in Anhängigkeit von sozialer Lage und Migrationshintergrund

Nutzen für den einzelnen Probanden: Ja. Frühe Information über Unterstützungsangebote der Frühen Hilfen schon während des Klinikaufenthalts, Weitergabe von Ansprechpartnern vor Ort

Risiko für den Probanden: nein

Workpackage: 6.1

Inzidenz und Verlauf von Hypospadie und Hodenhochstand

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Rösch, Kinderurologie, St. Hedwig

Co-PI: Dr. Promm, Kinderurologie, St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Die Inzidenz der Hypospadie wird bei männlichen Neugeborenen mit 1:300 bis 1:1000 angegeben. Die Inzidenz des Hodenhochstandes wird bei reifen männlichen Neugeborenen mit 3 % bis 6 % und bei Frühgeborenen mit etwa 30 % angegeben. Diese Zahlen stammen aus Untersuchungen mit unterschiedlichem Studiendesign. Genaue Zahlen sind aufgrund eines fehlenden Geburtsregisters für Deutschland nicht bekannt. Zudem gibt es keine verlässlichen Zahlen zur Maturationsrate des Maldezensus.

Die anogenitale Distanz (Distanz vom posterioren Skrotalansatz bis zum Analring, AGD) gilt als Marker für eine endokrine Störung und wird gehäuft in Zusammenhang mit urogenitalen Fehlbildungen, wie z. B. Hypospadie, Kryptorchismus oder testikulären Dysfunktionen beschrieben. Die Entwicklung der anogenitale Distanz wird von Dihydrotestosteron reguliert, welche durch Phthalate gestört werden kann. Intrauterine erhöhte Phthalate-Konzentrationen können urogenitale Fehlbildungen verursachen (19–22).

3. Projektziele/Hypothese

- Erfassung der Inzidenz von Hypospadie und Hodenhochstand
- Erfassung der Hodenlage im Alter von 6 und 12 Monaten
- Zusammenhang der anogenitalen Distanz als Marker einer endokrinen Störung mit urogenitalen Fehlbildung
- Rolle der Phthalate bei urogenitalen Fehlbildungen bei Jungen

4. Primäres Outcome:

- Konkretere Aussagen zur Inzidenz der beiden Krankheitsbilder
- Korrelation der anogenitalen Distanz mit urogenitalen Fehlbildungen
- Rolle von Phthalaten in der Schwangerschaft im Zusammenhang mit urogenitalen Fehlbildungen

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Screening-Untersuchung alle Jungen bei der U2
- **Einschlusskriterium:** Jungen mit Hypospadie/Hodenhochstand
- **Methodik**

Jungen, die bei der U2 mit Hypospadie auffallen werden zu einer standardisierten urologischen Untersuchung eingeladen. Bei weiter bestehenden Auffälligkeiten erfolgt die Messung der anogenitalen Distanz mit einem Messchieber. Zusätzlich wird die dorsale Penislänge (Penisbasis bis zur Spitze der Glans) gemessen und das Hodenvolumen sonographisch bestimmt. Zusätzlich Sonographie der Nieren, um mögliche Pathologien auszuschließen. Hodenlagekontrolle im Alter von 6 und 12 Monaten, ggf. Einleitung einer entsprechenden Therapie.

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Konkrete Aussagen zur Inzidenz der beiden Krankheitsbilder; Aussage zur spontanen Maturationsrate des Maldezensus, bei bisher nicht verlässlichen Daten. Hinweis auf pränatalen Einfluss der Phthalate auf die AGD und beide Krankheitsbilder

Nutzen für den einzelnen Probanden: Nutzen für den einzelnen Patienten ist eine rechtzeitige Erkennung von Fehlbildungen sowie die Durchführung der zeitgerechten Therapie im Rahmen der derzeit gültigen Leitlinien

Risiko für den Probanden: Kein Risiko

Workpackage: 6.2

Inzidenz der primär kindlichen Harninkontinenz und Risikofaktoren für eine verspätete Kontinenzentwicklung

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Rösch, Kinderurologie, St Hedwig

Co-PI: Dr. Promm, Kinderurologie, St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Die Enuresis nocturna und die primäre kindliche Harninkontinenz (letztere soll der wesentliche Bestandteil dieser Untersuchung sein) sind häufige urologische Symptome im Kindes- und Jugendalter. Eine organisch bedingte Harninkontinenz, (z. B. neurologische Ursachen) wird von einer nicht-organischen Form unterschieden.

Ursächlich für die tagsüber bestehende kindliche Harninkontinenz sind oft ein Miktionsfehlverhalten sowie das sogenannte Dysfunctional-Elimination-Syndrom. Zusätzlich scheinen das soziale Umfeld, sowie zusätzliche Faktoren (Adipositas, Obstipation) eine wichtige Rolle zu spielen. Die tatsächliche Inzidenz der primären kindlichen Harninkontinenz ist bislang weder insgesamt noch in Bezug auf Risikofaktoren bekannt (23–27). Ergänzend möchten wir den Medienkonsum dieser Kinder untersuchen, auch hierzu sind bislang keine prospektiven Studien bekannt.

3. Projektziele/Hypothese

Erfassung der Inzidenz der primär kindlichen Harninkontinenz

Rolle der Kontinenz (Zeitpunkt des Erreichens der Kontinenz) im Zusammenhang mit dem sozialen Umfeld, Adipositas, Obstipation, Harnwegsinfektionen und dem Medienkonsum.

4. Primäres Outcome

Inzidenz der primär kindlichen Harninkontinenz

Korrelation der Kontinenz mit dem sozialen Umfeld, Adipositas, Obstipation, Harnwegsinfektionen oder dem Medienkonsum.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** 4. Geburtstag
- **Ein/Ausschlusskriterium:** Ausschlusskriterien: organische und anatomische Ursachen einer Harninkontinenz
- **Methodik**

Zur Erfassung der Kontinenz werden zum vierten Geburtstag Fragebögen verschickt. Bei Auffälligkeiten wird die Möglichkeit einer urologischen Vorstellung angeboten. Zu dieser Vorstellung soll ein über 2 Tage geführtes Trink-Miktionsprotokoll mitgebracht werden. Während der ambulanten Abklärung erfolgt neben der körperlichen Untersuchung eine sonographische Untersuchung der Niere und der Blase.

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Gewinnung von epidemiologischen Daten und Klärung der Rolle des sozialen Umfelds und möglichen Risikofaktoren für das Erreichen der Kontinenz

Nutzen für den einzelnen Probanden: Nutzen für den einzelnen Patienten ist eine rechtzeitige Erkennung von Fehlbildungen sowie die Durchführung einer ggf. notwendigen Therapie

Risiko für den Probanden: Kein Risiko

Workpackage: 6.4

Einfluss von Nikotinabusus in der Schwangerschaft auf die neonatalen Urothelzellen - Gibt es bereits in der neonatalen Phase erste Anzeichen einer Risikoerhöhung für die Entwicklung eines Urothelkarzinom durch die intrauterine Nikotinexposition?

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Dr. Fill Malfertheiner, Geburtshilfe und Frauenheilkunde, St. Hedwig

Co-PI: Dr. Promm, Kinderurologie, St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

In Deutschland erkranken jährlich 30.000 Menschen an Harnblasen-Karzinom. Dabei sind häufiger Männer als Frauen betroffen. Die Pathomechanismen sind sehr komplex, einer der Entstehungswege davon, ist mit einer Alteration im FGFR3- und HRAS-Gen und einer veränderten Telomerenlänge der Urothelzell-DNA assoziiert. Nikotinabusus stellt, neben anderen, einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung von Urothelkarzinom im Erwachsenenalter dar. Wie früh der karzinogene Effekt des Rauchens auftritt ist bisher nicht bekannt. Das hier beschriebene Projekt soll erstmals anhand der Analyse von neonatalen Urothelzellen klären, ob möglicherweise bereits durch eine intrauterine Nikotinexposition des Feten das Urothel des Neugeborenen Veränderungen i.S. Genalterationen oder Telomerlängenveränderungen aufweist.

Im Rahmen dieses Projektes soll mit Hilfe unterschiedlicher Untersuchungstechniken und Genamplifikation der frühe Einfluss von Nikotinabusus in der Schwangerschaft auf die neonatalen Urothelzellen analysiert werden.

3. Projektziele/Hypothese

Ziel dieses Projektes ist die Analyse des Einflusses von Nikotinabusus in der Schwangerschaft auf die neonatalen Urothelzellen. Erhebung von frühen Risikofaktoren für die Entwicklung eines Urothelkarzinoms.

4. Primäres Outcome:

Immunhistochemische Veränderungen, Telomerenlängenbestimmung und Analyse von spezifischen Genalterationen von neonatalen Urothelzellen unter Nikotineinfluss in der Schwangerschaft im Vergleich zu nicht nikotinexponierten neonatalen Urothelzellen.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** neonatal gewonnener Urin bei U2-Untersuchung
- **Einschlusskriterium:** Kinder von Müttern mit Nikotinabusus in der Schwangerschaft und nicht nikotinexponierte Neonaten als Kontrollgruppe
- **Fragebogenfragen:** Basisinterview und Mutterfragebogen zum Thema Nikotin in der Schwangerschaft
- **Methodik:** gefrorener oder frischer neonataler Urin (mind. 1 ml) zur RNA und DNA Isolation aus isolierten neonatalen Urothelzellen zur Analyse der Telomerenlänge und urothelspezifischen Genalterationen; mit 250µl Urin Objektträgerausstrich und Immunfluoreszenzfärbung;

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Analyse des frühen negativen Einflusses von Nikotinabusus in der Schwangerschaft auf die nächste Generation. Erhebung, ob Nikotin in Schwangerschaft einen möglichen Risikofaktor für frühe neonatale Urothelzellveränderungen darstellt, wodurch möglicherweise frühe Vorsorgeuntersuchungen bei entsprechendem Risikokollektiv eingeleitet werden können.

Nutzen für den einzelnen Probanden: durch die Erhebung eines möglichen frühen negativen Einflusses von Nikotin auf das Urothel des Kindes können Präventionsmaßnahmen gegen Rauchen in der Schwangerschaft untermauert werden.

Risiko für den Probanden: Keines.

Workpackage: 7.1

Entwicklung des Mikrobioms beim Neugeborenen/Säugling

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Franke, Institut für Klinische Molekularbiologie (IKMB), Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU), Kiel

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Unter physiologischen Bedingungen entwickelt sich der menschliche Fetus intrauterin keimfrei und das Neugeborene wird erst postpartal mit Bakterien besiedelt. Hierbei etablieren sich rasch während der ersten Tage bakterielle Lebensgemeinschaften im und am Körper des Neugeborenen, die zum größten Teil mütterlichen Ursprungs sind und im weiteren Verlauf durch verschiedene, größtenteils noch unbekannte Faktoren „individualisieren“ und komplexer werden. Etwa 38×10^{10} mikrobielle Zellen besiedeln den erwachsenen menschlichen Körper, der damit schätzungsweise genauso viele mikrobielle Zellen wie humane Zellen enthält. Die Erbinformation der Mikrobiota übersteigt die humane damit um ein Vielfaches. Die Gesamtheit aller Bakterien, die sogenannten Mikrobiota, stellen mit den Viren/Phagen, Archaeen und den Pilzen das sogenannte Mikrobiom dar. Veränderungen in der Zusammensetzung des Mikrobioms beim Menschen werden in Verbindung mit physiologischen Veränderungen und mit der Entstehung unterschiedlicher Krankheitsbilder (z.B. Adipositas, Allergien, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Diabetes, neurologische Erkrankungen) gebracht. Meist ist bei Patienten die Artenvielfalt dieses bakteriellen Ökosystems gestört und v.a. erniedrigt. Aktuelle Studien zeigen auch, dass auf Bakterienstammebene erhebliche Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Personen bestehen. Deswegen rücken immer mehr hochauflösende Verfahren in der Mikrobiomforschung in den Vordergrund, z.B. „Culturomics“ (kultivieren von Bakterien mit anschließender Gesamtgenomsequenzierung aller Klone) oder eine Shotgun Metagenomsequenzierung mit anschließender de novo Assemblierung.

3. Projektziele/Hypothese

In unserem Teilprojekt möchten wir die Rolle des Mikrobioms bei der Krankheitsentstehung näher untersuchen. Die Hypothese wird überprüft, ob und über welche Zeit von der Mutter erworbene Bakterienklone beim Kind persistieren, über

lange Zeiträume stabil und klonal definierbar erhalten bleiben und ob diese individuelle Krankheitsanfälligkeit mitbestimmt. Eine besonders interessante Subgruppe könnten auch die Kinder sein, die in den ersten Jahren keine einzige Erkrankung hatten, z.B. nicht von Pathogenen befallen waren. Wir stellen die Hypothese auf, dass diese „supergesunden“ Kinder durch ein bestimmtes Mikrobiom geschützt sind. Im Projekt möchten wir außerdem untersuchen, welche Umwelt- als auch genetische Faktoren das Mikrobiom beeinflussen. Hierzu planen wir eine groß angelegte mQTL Kartierungsstudie („microbiome quantitative trait locus“).

4. Primäres Outcome:

Qualitative und quantitative Analyse des Mikrobioms (Stuhl, Rachen, Haut) bei Müttern, Kindern und dem Vater zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf (Schwangerschaft, Geburt, und später). Nach Bedarf werden auch andere Marker im Stuhl gemessen, z.B. fäkales Calprotectin, Cytokine, Tight-junctions Proteine etc.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Beim Kind mehrfach während des Studienzeitraumes, beginnend direkt nach Geburt im Kreissaal. Stuhlproben, Rachenabstriche und Hautprobenanalyse der jeweiligen Mütter vor Geburt und mehrfach im Studienverlauf
- **Ein/Ausschlusskriterium:** 200 werdende Mütter werden in der Schwangerschaft eingeschlossen und Familie und Kind nach Geburt wiederholt untersucht.

Zudem sollen aus der Gruppe der Super 100 (Workpackage 3.3) tiefergehende Analysen im Hinblick auf die übertragenen Bakterien erfolgen. Hierfür werden folgende Bioproben zusätzlich in Glycerol gesammelt:

Mutter: Stuhl 0-72h nach Geburt, Mamille vor Geburt, Oralabstrich vor Geburt, Vaginalabstrich vor Geburt, Muttermilch nach Geburt

Kind: Stuhl 0-72h nach Geburt (möglichst 2 Zeitpunkte), Oralabstrich, Hautabstrich

- **Methodik**

Es ist eine standardisierte, systematische Gewinnung von Stuhlproben, Speichelproben und Abstrichen vorgesehen (ausschließlich nicht-invasive Techniken), die unmittelbar eingefroren und dauerhaft bei -80 Grad Celsius gelagert werden. Mit bereits im Institut für Klinische Molekularbiologie (IKMB) validierten

Techniken ist zum Analysezeitpunkt die Extraktion der kompletten DNA mit anschließender 16SrDNA-Sequenzierung (quantitative Untersuchung aller anwesenden bakteriellen Spezies) vorgesehen.

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Großes Potential durch Klärung bislang unbekannter Zusammenhänge zwischen der Entwicklung und individuellen Stabilität bakterieller Besiedlung des menschlichen Körpers und Krankheitsentstehung und Entwicklung

Nutzen für den einzelnen Probanden: Derzeit noch unklar, aufgrund der Beeinflussbarkeit der Mikrobiomkomposition durch Antibiotika, Probiotika und weitere Maßnahmen potentiell sehr hoch

Risiko für den Probanden: Nicht vorhanden, da ausschließlich nicht-invasive Probengewinnung

Workpackage: 8.1

Mikrobiom als Faktor in der Neugeborenen-Entwicklung und Rolle bei Dreimonatskoliken

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Wellmann, Neonatologie, KUNO-Standort St. Hedwig

Co-PI: Dr. Kittel, Pädiatrie, KUNO-Standort St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Das Mikrobiom bezeichnet die Gesamtheit aller den Menschen besiedelnden Mikroorganismen. Es ist Teil des menschlichen Stoffwechselsystems und hat deshalb maßgeblichen Einfluss auf den Menschen. Die Entwicklung des Mikrobioms beim Menschen ist jedoch bis heute nur spärlich verstanden. Bisherige, sehr limitierte Daten weisen darauf hin, dass innerhalb des 1. Lebensjahres Veränderung des Mikrobioms stattfinden bis es schließlich mit ca. 12 Monaten ähnlich wie beim Erwachsenen zusammengesetzt ist. Gerade in der Neugeborenenzeit sind verschiedene Faktoren wie Ernährung oder antibiotische Therapien bekannt, die die Kolonisation des bei Geburt sterilen Neugeborenen beeinflussen. Diese erste Besiedelung z.B. des Darms spielt für die Gesundheit des Wirts bereits früh eine entscheidende Rolle, da diese Mikroorganismen neben einem Einfluss auf die Verstoffwechselung auch für immunologische Funktionen eine entscheidende Rolle spielen (28).

3. Projektziele/Hypothese

Identifizierung von Unterschieden in der Zusammensetzung des Mikrobioms nach wenigen Tagen, 4 Wochen, 6 und 12 Monaten in Abhängigkeit von neonatalen Faktoren sowie Erkennung möglicher Einflüsse des Mikrobioms auf die Entstehung von sogenannten „3Monatskoliken“.

4. Primäres Outcome

- Analyse von neonatalen Einflüssen auf das Mikrobiom:
 - Verlauf nach Geburt (Wochenstation/ Kinderklinik peripher/ Intensivstation)
 - Ernährung (Muttermilch oder Formulanahrung bzw. ggf. parenteraler Ernährung)

- Evaluation (Beobachtung ohne Intervention!) ob probiotische Säuglingsnahrung Einfluss auf Mikrobiom hat
- antibiotischer Therapie (ja oder nein)
- Zusammensetzung des Mikrobioms zum Zeitpunkt des Auftretens von 3-Monats-Koliken
- Einfluss des Mikrobioms auf Stilldauer, erste künstliche Säuglingsmilchgabe, erste Breigabe, Beikosteinführung, Wachstum und Gedeihen

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Beginn bei U2
- **Ein/Ausschlusskriterium:** alle Kinder
- **Methodik**
 1. Untersuchung und Stuhlabnahme in der Klinik vor Entlassung nach Geburt, Aushändigung einer Elterninformation zum Thema Dreimonatskoliken (eine DIN A4 Seite) mit U2 mit der Bitte um aktive Rückmeldung bei Auftreten in der Säuglingsperiode
 2. Stuhlprobe und Fragebogen im Alter von 4 Lebenswochen (alle)
 3. Strukturiertes Interview und Untersuchung der ersten 500 Kinder mit Dreimonatskoliken (über Fragebogen oder Eigenmeldung der Eltern rekrutiert), Stuhlprobe
 4. Stuhlproben bei allen Kindern im Alter von 6 Monaten und 12 Monaten.

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Verbesserung des Verständnisses zur Entwicklung des Mikrobioms abhängig von postnatalen Faktoren; Erkenntnisgewinn zur Ursache von 3-Monats-Koliken und über Zusammenhänge mit probiotischer Ernährung. Mögliche Einflüsse auf die Säuglingsentwicklung bzgl. Ernährung/ Gedeihen

Nutzen für den einzelnen Probanden: keiner

Risiko für den Probanden: Keine invasive Diagnostik, Eltern können die Untersuchungen im Verlauf von zu Hause aus machen und versenden

Workpackage: 8.2

Einfluss des Mikrobioms auf schwere Komplikationen bei Frühgeborenen

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Wellmann, Neonatologie, KUNO-Standort St. Hedwig

Co-PI: Dr. Kittel, Pädiatrie, KUNO-Standort St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Nach Geburt aus (meist) steriler Umgebung kommt es nach Geburt zu einer raschen Kolonisation der Haut, der Schleimhäute und des Gastrointestinaltraktes mit Mikroben. Die Kolonisation durch Bakterien ist eine zentrale Herausforderung für das Immunsystem Früh- und Neugeborener. In Abhängigkeit von Gestationsalter, Geburtsmodus, stationseigener Flora sowie enteraler Ernährung (Muttermilch und oder Formulamilch) werden postnatal unterschiedliche Mikrobiommuster generiert (29). In Einzelfällen kommt es jedoch bereits intrauterin zu einer Besiedelung/ Infektion der Eihäute bzw. des Feten, was eine Frühgeburt mit auslösen kann. Frühgeborene mit einer intrauterinen Infektion sind zudem vermehrt von schweren Komplikationen betroffen. Typische Komplikationen bei Frühgeborenen (<34 SSW) wie 1. Sepsis, 2. nekrotisierende Enterokolitis, 3. fokale intestinale Perforation 4. bronchopulmonale Dysplasie (BPD) und 5. Intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH) könnten deshalb vom Mikrobiom mit beeinflusst sein.

3. Projektziele/Hypothese

Hypothese: Wenn ein Frühgeborenes ein dem reifen Neugeborenen entsprechendes Mikrobiom aufweist, ist es seltener von schweren Komplikationen betroffen. Daher sollen die sich individuell entwickelnden Mikrobiome bei Frühgeborenen zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht werden. Mikrobiome von Frühgeborenen mit Komplikationen sollen mit denen von Frühgeborenen ohne Komplikationen und denen von reifen Neugeborenen verglichen werden, um eventuelle Unterschiede festzustellen.

4. Primäres Outcome

Mikrobiome von Frühgeborenen mit einer der 5 obengenannten Komplikationen werden verglichen mit Mikrobiomen von Frühgeborenen ohne Komplikationen; langfristig dann noch Vergleich der Ergebnisse der 2 Jahres Nachuntersuchung

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt des Mikrobioms:** 3. Lebenstag, 4 Wochen, 8 Wochen (bzw. vor Entlassung), 1/2 Jahr, 2 Jahre mit Bayley Score
- **Ein/Ausschlusskriterium:** alle FG <34 SSW in stationärer Behandlung (K1 und Intensivstation)
- **Methodik**

Untersuchung: Stuhl und Rachenabstrichabnahme in der Klinik in den ersten 14 Lebenstagen täglich und danach wöchentlich bis zur Entlassung, Mikrobiomanalyse aus Stuhl mindestens 3. Lebenstag, 4 Wochen und vor Entlassung

Untersuchung: Mikrobiom aus Stuhl und Rachenabstrich mit 6 und 12 Monaten

Untersuchung: Mikrobiom aus Stuhl und Rachenabstrich mit 24 Monaten

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Komplikationen wie Sepsis, nekrotisierende Enterokolitis, fokale intestinale Perforation, bronchopulmonale Dysplasie und intraventrikuläre Hämorrhagie sind im Neugeborenenalter und speziell bei Frühgeborenen potentiell lebensbedrohend. Eine Verbesserung des Verständnisses, welche Rolle das Mikrobiom bei Frühgeborenen dabei spielt, ist unbedingt notwendig, um dies bei zukünftiger Diagnostik und Therapie zu berücksichtigen

Nutzen für den einzelnen Probanden: Nein

Risiko für den Probanden: Nein

Workpackage: 8.3

Assoziation von Neugeborenengelbsucht und Fototherapie mit allergischen, asthmatischen und epileptischen Erkrankungen im Kindesalter

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Wellmann, Neonatologie, KUNO-Standort St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Die Neugeborenengelbsucht ist die häufigste Erkrankung von Neugeborenen überhaupt. Bei rund 5% aller Neugeborenen ist eine spezifische Therapie erforderlich, um einen Übertritt des gelben Farbstoffs (Bilirubin) ins Gehirn und damit eine lebenslange Schädigung zu vermeiden (Bilirubin-Enzephalopathie). Als spezifische Therapie ist meist eine Fototherapie für mehrere Stunden bis Tage ausreichend, diese besteht aus einer intensiven Ganzkörperbestrahlung der Haut mit überwiegend blauem Licht.

Neugeborenengelbsucht per se erhöht das Risiko für atopische Dermatitis wie eine retrospektive Studie aus Dänemark ergab. Dies bestätigen ähnliche Befunde aus China zu allergischen Erkrankungen und aus den USA, Taiwan und Schweden zu kindlichem Asthma. Eine neue retrospektive Studie aus Taiwan ergeben, dass allergische Hauterkrankungen im Kindesalter seltener sind wenn eine Fototherapie durchgeführt wurde. Auf der anderen Seite scheint Fototherapie zu einem Anstieg des Risikos für cerebrale Krampfanfälle im Kindesalter zu führen.

3. Projektziele/Hypothese

Das Ziel dieses Projektes ist die prospektive systematische Erfassung der Schwere von Neugeborenengelbsucht und der Intensität und Dauer von Fototherapie und ihre Assoziation mit allergischen, asthmatischen und epileptischen Erkrankungen im Kindesalter.

4. Primäres Outcome

Assoziation von allergischen, asthmatischen und epileptischen Erkrankungen im Kindesalter mit Höhe und Dauer von neonatalen Bilirubinwerten und Fototherapie.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** U2, Interview und FB Geburt, Doku Station bei Fototherapie, jährliche FBs im weiteren Verlauf

- **Einschlusskriterium:** alle Kinder
- **Methodik:** Bilirubin wird als Teil der Routine bei allen Kindern mindestens einmal vor Entlassung nach Hause nach der Geburt bestimmt. Dauer und Intensität einer Fototherapie wird in Stunden dokumentiert.

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: In bisherigen Studien wurde zumeist ein retrospektiver Ansatz verfolgt und Neugeborenenengelbsucht und Fototherapie ausschließlich qualitativ und nicht quantitativ erfasst. Zudem erfolgte die Erfassung allergischer, asthmatischer und epileptischer Erkrankungen nicht systematisch. Dieses Projekt anhand einer Geburtskohorte von $n=10.000$ hat das Potential die in der Literatur beschriebenen Assoziationen mit verbesserter Präzision zu überprüfen und entsprechende Schlussfolgerungen ableiten zu können.

Nutzen für den einzelnen Probanden: Eine frühe und systematische Erhebung allergischer und asthmatischer Erkrankungen im Kindesalter im Rahmen der KUNO Kids Kohortenstudie erlaubt den betroffenen Kindern eine frühere Behandlungsmöglichkeit.

Risiko für den Probanden: Keines.

Workpackage: 8.4

Frühe Vorhersage therapiepflichtiger Neugeborenengelbsucht

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Wellmann, Neonatologie, KUNO-Standort St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Die Neugeborenengelbsucht ist die häufigste Erkrankung von Neugeborenen überhaupt und damit ein wesentlicher Grund für eine Klinikbehandlung dieser Population. Im Rahmen der Umstellungsvorgänge nach Geburt kommt es zu einem Anstieg des gelben Blutfarbstoffs (Bilirubin) in den ersten zwei Lebenswochen und bei rund 60% aller Neugeborenen zu einer sichtbaren Gelbfärbung der Haut. Bei rund 5% aller Neugeborenen erreicht die Gelbfärbung kritisch hohe Werte, so dass eine spezifische Therapie erforderlich ist, um einen Übertritt des Bilirubins ins Gehirn und damit eine lebenslange Schädigung zu vermeiden (Bilirubin-Enzephalopathie).

Obgleich die Ätiologie der Neugeborenengelbsucht sowie ihre Diagnostik und Therapie etabliert sind, stellt das klinische Management alle beteiligte Berufsgruppen und die Eltern immer wieder vor die gleichen Herausforderungen. Diese betreffen den individuellen Verlauf der Bilirubinwerte, die bislang unzureichende Vorhersagbarkeit und damit verbunden wiederholte Messungen und zusätzliche Gesundheitskosten.

In den letzten Jahren haben wir mittels pharmakometrischen und mathematischen Analysemethoden auf Basis verschiedener klinischer Datensätze einen Algorithmus entwickelt, der eine individuelle Vorhersage der Bilirubinwerte ermöglicht. Einen vereinfachten Vorhersagealgorithmus (Early phototherapy prediction tool, EPPT) haben wir kürzlich publiziert und eine Testversion online gestellt, die nur vier Datenpunkte benötigt: Geburtsgewicht, Schwangerschaftswoche bei Geburt, Alter bei Bilirubinbestimmung in Stunden und den Bilirubinwert (<https://ppt.dmi.unibas.ch>).

3. Projektziele/Hypothese

Das Ziel dieses Projektes ist die Validierung des Vorhersagealgorithmus in einer klinischen Beobachtungsstudie.

4. Primäres Outcome

Sensitivität und Spezifität der Vorhersage einer therapiepflichtigen Neugeborenenengelbsucht mittels Early phototherapy prediction tool (EPPT).

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Nabelschnurblut, U2, Interview und FB Geburt, Doku Station bei Fototherapie,
- **Einschlusskriterium:** alle Kinder
- **Methodik:** Bilirubinbestimmungen sind Teil der Routine bei allen Neugeborenen mindestens einmal vor Entlassung nach Hause.

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Eine genaue individuelle Vorhersage der Bilirubinwerte erhöht die Patientensicherheit und vermeidet unnötige Untersuchungen, Therapien und damit verbundene Gesundheitskosten.

Nutzen für den einzelnen Probanden: Durch die frühe und systematische Kalkulation der Wahrscheinlichkeit einer therapiepflichtigen Neugeborenenengelbsucht werden Risikokinder vor Entlassung aus der Klinik früh erkannt und die Gefahr für kritisch hohe Bilirubinwerte mit dem Risiko der Hirnschädigung wird reduziert.

Risiko für den Probanden: Keines.

Workpackage: 8.5

Prädiktoren des Hirnschädigungsmarkers NfL bei Neugeborenen

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Wellmann, Neonatologie, KUNO-Standort St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

In der fetalen und neonatalen Diagnostik des Gehirns sind bildgebende Verfahren wie die Sonographie und Magnetresonanztomographie fest etabliert für die Beurteilung der strukturellen Integrität. Der neue Hirnschädigungsmarker Neurofilament light chain (NfL) erlaubt die Diagnose subtiler Schädigungen auf neuro-axonaler Ebene im Blut. In der Neurologie wird seit Kurzem NfL in der Diagnostik, dem Therapieansprechen und der Verlaufsbeurteilung von neurodegenerativen Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose erfolgreich erforscht. Die perspektivische Bedeutung von NfL in der Neurologie ist Vergleichbar mit derjenigen des fest etablierten Entzündungsmarkers CRP in der Infektiologie.

Eine Vielzahl verschiedener perinataler Erkrankungen führt zu einer Hirnschädigung des Neugeborenen mit teilweise lebenslanger neurologischer Beeinträchtigung, Beispiele sind die perinatale Asphyxie, Hirnblutung, cerebraler Schlaganfall und entzündliche Hirnschädigung. Eigene Vorarbeiten zeigen, dass beispielsweise der Geburtsmodus einen Effekt auf die NfL Werte im Nabelschnurblut hat.

3. Projektziele/Hypothese

Das Ziel dieses Projektes ist die Bestimmung von NfL im Nabelschnurblut von Neugeborenen und die Untersuchung assoziierter antenataler und perinataler Prädiktoren.

4. Primäres Outcome

Charakterisierung der Prädiktoren von NfL bei Neugeborenen.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Nabelschnurblut, nachfolgende FB Daten. Doku Station
- **Einschlusskriterium:** alle Kinder
- **Methodik:** Highly sensitive single molecule array (Simoa) assay

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Ein im Blut messbarer robuster Hirnschädigungsmarker würde die etablierten Verfahren Bildgebung und Neuroelektrophysiologie signifikant erweitern und hätte das Potential, diagnostische Lücken in der Früh- und Verlaufsbeurteilung von Hirnschädigungen des Neugeborenen zu schließen. Ein konkreter Nutzen wäre die Unterstützung der Frühbeurteilung nach perinataler Asphyxie wenn der behandelnde Neonatologe innerhalb der ersten sechs Lebensstunden entscheiden muss, ob der Patient einer therapeutischen Hypothermie für 72 Stunden zugeführt werden soll.

Nutzen für den einzelnen Probanden: Die Bestimmung von NfL hat für den einzelnen Probanden im Rahmen dieses Projekts keinen Nutzen ist aber auch nicht mit einem Schaden verbunden, da Nabelschnurblut aus dem Restmaterial der Plazenta und der anhängenden Restnabelschnur nach Abnabelung des Kindes gewonnen wird.

Risiko für den Probanden: Keines.

Workpackage: 8.6

U1-Vorsorgeuntersuchungen: Erhebung zum Status quo der Versorgungsrealität in Deutschland, Vergleich der internationalen Best Practices, Erarbeitung von Standards für einen U1-Muster-Untersuchungskatalog sowie Evaluation

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Kabesch, Pneumologie und Allergologie, KUNO-Standort St. Hedwig
Prof. Wellmann, Neonatologie, KUNO-Standort St. Hedwig

2. Ausgangssituation/Stand der Forschung

Zurzeit liegen keine rechtlichen und fachlich einheitlichen Vorgaben vor, die eine bundes- oder landeseinheitlich standardisierte Durchführung der U1-Vorsorgeuntersuchung direkt nach der Geburt regeln. Auch die fachlichen Voraussetzungen des Untersuchers, Anforderungen an die Qualitätssicherung und Regelungen der Dokumentation sind nur teilweise oder gar nicht definiert. Zudem gibt es weder Dokumentationskriterien noch eine Datenbank für die Erfassung der diagnostizierten Krankheitsbilder. Da die Durchführung der Untersuchung nicht einheitlich geregelt ist, können auch folglich nicht alle Neugeborenen mit der gleichen Qualität untersucht werden. Eine einheitliche, standardisierte sowie qualitätsgesicherte Durchführung der U1-Vorsorgeuntersuchung und die damit verbundene Zertifizierung fehlen bislang. Im Gegensatz dazu gibt es genaue Richtlinien zur Durchführungsverantwortung sowie Anforderungen an Qualifikation, Dokumentation und Qualitätsziele für speziell definierte Untersuchungen, wie das Neugeborenen-Hörscreening.

3. Projektziele/Hypothese

Die Ziele des Projektes sind:

- die Definition von Best Practices und die Erhebung des Status quo für die Durchführung einer U1-Vorsorgeuntersuchung,
- daraus abgeleitet die Erstellung eines „Muster-Untersuchungskatalogs“ für die Durchführung der U1-Vorsorgeuntersuchung,
- die Evaluation der diagnostizierten Krankheitsbilder und Entwicklungsstörungen sowie die Definition von Anforderungen an die Dokumentation und Durchführungsvoraussetzungen.

4. Primäres Outcome

Retrospektive Erfassung der erkannten und dokumentierten Krankheitsbilder der verschiedenen Berufsgruppen im Rahmen der U1-Vorsorgeuntersuchung.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Direkt nach der Geburt , U1-Fragebögen (Baby Journal)
- **Einschlusskriterium:** alle Neugeborenen der KUNO Klinik St. Hedwig
- **Methodik:** Retrospektive Erfassung der dokumentierten U1-Fragebögen auf Fehlbildungen, die Vollständigkeit der Dokumentation und die Qualifikation des Untersuchers im Zeitraum 2016-2018.

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Zurzeit existiert keine einheitliche und systematische Erfassung der erkannten Krankheitsbilder im Rahmen der U1-Vorsorgeuntersuchung. Die Auswertung soll der Klinik und Wissenschaft Aufschluss darüber geben, welche Krankheitsbilder bei der U1-Untersuchung von welcher Berufsgruppe erkannt werden. Auf Basis der Best Practices und Erhebung des Status quo soll ein Muster-Untersuchungskatalog, welcher einen einheitlichen Untersuchungsablauf regelt entwickelt werden und anschließend, in den Klinikalltag integriert werden. Durch die Evaluation sollen mögliche Verbesserungen bei der Durchführung der U1-Vorsorgeuntersuchung abgeleitet und in die Versorgungsrealität integriert werden.

Nutzen für den einzelnen Probanden: Durch eine zukünftige Anpassung der Anforderungen an Diagnostik und Therapie soll die gesundheitliche Versorgung der Kinder verbessert werden.

Risiko für den Probanden: Keines.

Workpackage: 9.1

Frühkindliche Determinanten von atopischen Erkrankungen

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Kabesch, pädiatrische Pneumologie & Allergologie, KUNO-Standort St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Atopische Erkrankungen sind die häufigsten chronischen Erkrankungen des Kindesalters. Dazu zählen Nahrungsmittelallergien, atopische Dermatitis, allergische Rhinokonjunktivitis und Asthma bronchiale. In unseren bisherigen Studien konnten wir die weltweite Prävalenz der Erkrankung (ISAAC Studie), den Schutz vor diesen Erkrankungen durch das Aufwachsen auf dem Bauernhof (GABRIELA) und die genetische Disposition (MAGICS) zeigen.

Obwohl es bereits longitudinale Kinderkohortenstudien zu atopischen Erkrankungen gibt, fehlen dabei neue Ansätze, wie die Mikrobiom-Analyse oder Epigenetik, um gerade die frühen Weichenstellungen in der Krankheitsentwicklung (Schwangerschaft und 1. Lebensjahr) gründlich zu untersuchen und neue Ansätze für Therapie und Prävention zu identifizieren.

3. Projektziele/Hypothese

Das Ziel dieses Projektes ist die systematische Erfassung von atopischen Erkrankungen und den damit zusammenhängenden frühen Symptomen und ihre Assoziation mit genetischen Varianten, epigenetischen Signaturen, Mikrobiom Mustern, sowie umweltbedingten Risikofaktoren (Mutter und Kind).

4. Primäres Outcome:

Assoziation atopische Phänotypen (nach latent class Analyse) und GWAS, GWES, GWIS.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** BE NS(DNA), Mikrobiom U2 , Fragebogen
- **Einschlusskriterium:** alle Kinder
- **Methodik**
 - a) GWAS Illumina GSA Chip
 - b) GWES Illumina EPIC Chip

- c) Mikrobiom Haut, Rachen, Stuhl
- d) Fragebogen zu AD, NMA, AR, Asthma und Untersuchung bei FG Score

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Die zeitlichen und kausalen Zusammenhänge in der Entwicklung von unterschiedlichen, molekular und genetisch definierten Atopie-Phänotypen lässt sich in der Geburtskohorte mit der Größe N=10.000 definieren und sollen im deutschen Zentrum Lungenforschung und im Europäischen GABRIEL Konsortium repliziert werden. So können neue Erkenntnisse zur besseren und früheren Diagnostik von atopischen Erkrankungen sowie Ansätze zur Prävention und individualisierten Therapie finden.

Nutzen für den einzelnen Probanden: Durch die frühe und systematische Erhebung werden Symptome der atopischen Erkrankungen früh erfasst und so kann den Patienten eine frühe Diagnose und Behandlungsmöglichkeit angeboten werden.

Risiko für den Probanden: Keines.

Workpackage: 9.2

Genetische und epigenetische Determinanten von Langlebigkeit

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Kabesch, pädiatrische Pneumologie & Allergologie, KUNO-Standort St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Langlebigkeit und gesundes Altern zeigt regionale und familiäre Cluster. Genetische (und vielleicht auch epigenetische) Determinanten beeinflussen die Langlebigkeit. So konnte gezeigt werden, dass die Telomer-Länge mit der Lebenserwartung korreliert. Aber auch Veränderungen des genetischen Kodes, also Genmutationen, scheinen die Langlebigkeit zu beeinflussen. Darüber hinaus können sehr frühe, eventuell fetale Faktoren Einfluss auf die Gesundheit und Langlebigkeit haben (Barker-Hypothese). Diese könnten sich in epigenetischen Signaturen bereits beim Neugeborenen zeigen. Langlebigkeit und Gesundheit im Alter ist auch als Essenz der Gesamthypothese der KUNO Kids Studie, nämlich, dass Gesundheit bereits früh definiert wird. Inwieweit dabei auch Umweltfaktoren in der Kindheit beteiligt sind und mit den genetischen und epigenetischen Determinanten bei Geburt interagieren, wird im weiteren Verlauf des Projekts ermittelt werden. Das Wissen um den genetischen und epigenetischen Ausgangspunkt bei Geburt ist hierfür notwendig.

3. Projektziele/Hypothese

Das Projekt soll untersuchen, ob sich Neugeborene aus Familien, in denen Langlebigkeit gehäuft auftritt, in der Frequenz von Mutationen im Genom oder epigenetische Signaturen (Methylierung) von Kindern aus Durchschnittsfamilien unterscheiden.

4. Primäres Outcome:

Assoziation von

- Genomweite Mutationsanalyse (GWAS)
- Genomweiter epigenetischer Methylierungsanalyse (GWES)
- Kombination von beiden mit familiärer Langlebigkeit (per Fragebogen erhoben)

5. Arbeitsplan

- **Ein/Ausschlusskriterium:** Fragebogen bei allen Kindern, Durchführung der GWAS/GWES nur bei Stichproben (extrem langlebige Familien und gematchte Kontrollen aus der Querschnittspopulation)
- **Methodik**
 - GWAS und GWES aus Nabelschnurblut, Imputation, bioinformatische Analyse.
 - Korrelation mit Frage nach Anzahl und Alter lebender Großeltern/ Urgroßeltern bei Geburt des Kindes

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für die Wissenschaft: Der primäre Erkenntnisgewinn über die Assoziation des Gesunden Alterns mit bestimmten Genen, Genregionen und Signalkaskaden (pathways) erlaubt Rückschlüsse über die Mechanismen des gesunden Alterns und kann somit potentiell für eine positive Beeinflussung dieser Mechanismen, z.b. durch epigenetische Aktivierung verwendet werden.

Nutzen für den einzelnen Probanden: kein unmittelbarer oder absehbarer.

Risiko für den Probanden: kein Risiko.

Workpackage: 9.3

Gesunder Schlaf des Säuglings und des Kleinkindes

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Dr. Kerzel, pädiatrische Pneumologie & Allergologie, KUNO-Standort St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

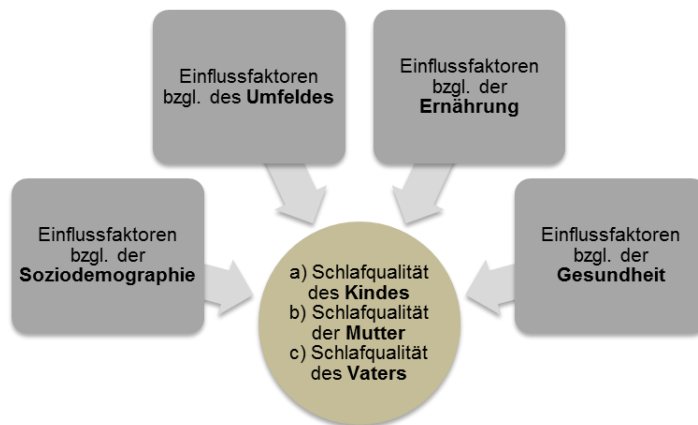
Jenseits der Neugeborenenperiode bleibt der plötzliche Kindstod (*sudden infant death syndrome* = SIDS) die häufigste Todesursache bei Säuglingen und Kleinkindern. Mittlerweile ist eine Reihe beeinflussbarer Risikofaktoren für SIDS bekannt. So konnten insbesondere geänderte Empfehlungen bezüglich der Schlafposition („ausschließliche Lagerung der Babies auf dem Rücken“) das Risiko für SIDS stark reduzieren.

Unabhängig von Fragen der SIDS-Prophylaxe ist der Schlaf bzw. das Schlafverhalten bei Säuglingen und Kleinkindern ein Thema, das praktisch jede junge Familie stark beschäftigt. So ist die Etablierung eines stabilen Tag-Nacht-Rhythmus eine der großen Herausforderungen in den ersten Lebensjahren. Entsprechend vielfältig sind die Ratschläge und Empfehlungen hierzu und erstaunlich dünn ist die wissenschaftliche Datenlage.

3. Projektziele/Hypothese

In diesem Projekt werden bei allen Neugeborenen und Säuglingen zu definierten Zeitpunkten im ersten Lebensjahr die von den Eltern durchgeführten Maßnahmen der SIDS-Prophylaxe erfasst.

Darüber hinaus wird das Schlaf-Wach-Verhalten sowie die Schlafqualität der Kinder und der Eltern charakterisiert. Die Hauptfrage ist dabei, welche Faktoren (Soziodemographie, Umfeld, Ernährung, Gesundheit) die Schlafqualität von Kindern und ihren Eltern beeinflussen.



4. Primäres Outcome:

- Umsetzung SIDS Prophylaxe-Empfehlungen in einer Kinderkohorte
- Entwicklung des Schlafverhaltens im Säuglings- und Kleinkindalter
- Schlafqualität der Eltern

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** U2, U3, U4, U5 und U6 sowie dann jährlich
- **Ein-/ Ausschlusskriterium:** Durchführung bei allen Kindern
- **Methodik**

Fragebogen zur Umsetzung SIDS Empfehlungen (4 LW, 6 LM, 1 LJ)

Fragebogen zu Schlafgewohnheiten und Schlafqualität des Kindes (jährlich)

Fragebogen zu Schlafgewohnheiten und Schlafqualität der Mutter (jährlich)

Fragebogen zu Schlafgewohnheiten und Schlafqualität des Vaters (jährlich)

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Zur gezielten Beratung und besseren Schulung der Eltern ist es notwendig, zu erfassen, welche der aktuellen Empfehlungen zur Prophylaxe tatsächlich in den Familien umgesetzt werden.

Nutzen für den einzelnen Probanden: Sensibilisierung der Eltern für das Thema „Plötzlicher Kindstod“ und Entwicklung eines gesunden Schlafverhaltens für Kind und Eltern.

Risiko für den Probanden: Keines.

Workpackage: 9.4

Einfluss digitaler Medien auf die Entwicklung des kindlichen Schlafverhaltens

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Dr. med. Sebastian Kerzel

Klinik für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, KUNO-Standort St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Für die Generation der *Digital natives* gehören digitale Medien „von Anfang an“ ganz selbstverständlich zum Lebensalltag. In vielen Bereichen des täglichen Lebens bringen vor allem die mobilen Endgeräte, wie das Smartphone und Tablets, unbestreitbar Erleichterungen und Zeitersparnisse mit sich. Demgegenüber stehen jedoch Auswirkungen auf die Entwicklung und die Gesundheit der Kinder und Jugendlichen, die bislang noch nicht absehbar sind.

Die Alltags-Durchdringung des Smartphones ist so neu, dass bis dato wenig systematische Analysen zum Einfluss auf die kindliche Entwicklung und das Schlafverhalten existieren. Aus Studien zu klassischen Bildschirmmedien (in erster Linie Fernsehen und Computer) ist aber bekannt, dass die Exposition (Screentime) negativ korreliert mit der Schlafqualität und der Schlafmenge. Die Studien in der Vergangenheit bezogen sich jedoch meistens „nur“ auf Schulkinder und Jugendliche. In neueren Arbeiten zeigte sich aber, dass die regelmäßige Exposition gegenüber digitalen Medien mittlerweile bereits im Kleinkindalter oder gar im Säuglingsalter beginnt.

Über den Zusammenhang zwischen Medienexposition und Entwicklung des Schlafverhaltens in dieser kritischen Altersgruppe existieren bis dato keine publizierten Daten.

3. Projektziele/Hypothese

Ziel dieses Projektes ist es, bei den Kindern der KUNO Kids Kohorte die Exposition gegenüber digitalen Medien zu erfassen und den Zusammenhang mit der Entwicklung des Schlafverhaltens zu analysieren.

4. Primäres Outcome

Schlafquantität und Schlafqualität im Sinne des *Children's Sleep Habits Questionnaire* (CSHQ, metrischer Parameter: *Sleep disturbance score*) und Assoziation mit der Nutzung digitaler Medien

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** jährliche Fragebögen
- **Einschlusskriterium:** alle Kinder
- **Methodik:** jährliche Erfassung von
 - a) Schlafquantität und Schlafqualität mittels *Children's Sleep Habits Questionnaire* (CSHQ.)
 - b) Exposition gegenüber digitalen Medien

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Obwohl die Nutzung digitaler Medien in einem großem Umfang den Lebensalltag der meisten Kinder und Jugendlichen durchdringt, ist bis dato kaum etwas bekannt über die Auswirkungen auf die Entwicklung des Schlafverhaltens. Die hier formulierte Fragestellung ist von großem klinischen und erkenntnistheoretischem Wert, um mögliche negative Einflüsse auf die kindliche Entwicklung zu erkennen und ggf. Impulse für präventive Maßnahmen zu geben.

Nutzen für den einzelnen Probanden: Durch die strukturierte Abfrage der individuellen Mediennutzung und die Beschäftigung mit dem Thema kann möglicherweise eine Sensibilisierung der Familie für die Mediennutzung im Allgemeinen und den möglichen Zusammenhang mit dem Schlafverhalten im Besonderen erfolgen.

Risiko für den Probanden: Keines.

Workpackage: 9.5

Anwendung eines molekularen Allergie Risiko Scores in der prospektiven KUNO Kids Geburtskohorte

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Dr. med. univ. Bianca Schaub, Haunersches Kinderspital, LMU München

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Allergische Erkrankungen gehören zu den häufigsten chronischen Erkrankungen von Kindern, mit einer Prävalenz von bis zu 25% in Industrieländern. Allergische Erkrankungen manifestieren sich im ersten Lebensjahr durch das Auftreten IgE-vermittelter allergischer Sensibilisierung (Atopie). Nahrungsmittelallergie oder Atopische Dermatitis können entstehen. Auch die Entstehung von Asthma beginnt teils schon früh. Ca. 80% der asthmatischen Kinder zeigen erste Symptome in den ersten vier Lebensjahren. Der aktuelle Forschungsstand nimmt an, dass es zu einer komplexen Interaktion zwischen genetischen Faktoren und Umweltbedingung kommt, die die Reifung des Immunsystems des Kindes beeinflussen, bevor es zur Ausbildung einer allergischen Erkrankung kommt. Frühe Änderungen im Muster der Immunantwort können für die Erkrankung prädisponieren und beeinflussen vermutlich später die Neigung und die Dynamik der Inflammation.

3. Projektziele/Hypothese

Das Ziel dieses Projektes ist es, die Entwicklung von allergischen Erkrankungen früh in der Immunentwicklung, hier bei Geburt, vorherzusagen. Hierzu soll eine molekulare Score aus einer Vielzahl von Parametern aus dem Blut (Genetik, Epigenetik, Genexpression, ggf. Zytokinsekretion) entwickelt werden, der eine Vorhersage eines Risikos für eine Allergieentwicklung besser vorhersagen kann, als bisher möglich.

4. Primäres Outcome:

Untersuchung von potentiellen Biomarkern für die Entwicklung von allergischen Erkrankungen (wheeze, Asthma, atopischer Dermatitis): Serum, RNA (Genexpression) und DNA (Genetik, Epigenetik)

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Bei Geburt (molekularer Score) sowie im Vorschulalter (bis ca. 5 Jahre) / Schulalter (Ausbildung des allergischen Phänotyps)
- **Einschlusskriterium:** gesunde Kinder, geboren ab 37. Schwangerschaftswoche
- **Methodik:**
 - a) Nabelschnurblut wird durch Punktion der Umbilikalvene gewonnen. Die Laborstrukturen ermöglichen die Untersuchung von frischem Nabelschnurblut, was im Vergleich zu eingefrorenen Zellen den Vorteil der Erfassung maximaler physiologischer Funktion bietet. Die immunologischen Untersuchungen im Labor erfolgen ohne Kenntnis der klinischen Daten.
 - b) OMICS: Genetik: Illumina GSA Chip, Epigenetik: Illumina Epic Chip, Transkriptom: RNA Seq, Zytokine: ELISA
 - c) Fragebogen bei Geburt (Mutter) und Fragebogen/Diagnostik im Vorschul-/Schulalter (Ausbildung Phänotyp)

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Die Studienteilnehmer werden über das Ziel der Studie informiert und müssen vor Teilnahme ihr schriftliches Einverständnis geben. Eine Blutentnahme aus dem Nabelschnurblut ist ethisch vertretbar und die Nachfolgeuntersuchungen werden innerhalb von KUNO Kids standardisiert durchgeführt. Den geringen Risiken stehen die Informationen für den Teilnehmer über Allergieteste, sowie der erhebliche Nutzen durch den zu erwartenden Erkenntnisgewinn für Klinik und Wissenschaft durch die Kombination von immunfunktionellen Untersuchungen des Nabelschnurblutes mit der Nachuntersuchung der Kinder zur frühen und besseren Vorhersage eines Allergierisikos.

Nutzen für den einzelnen Probanden: Die klinische Nachuntersuchung der Kinder ermöglicht eine frühe Erfassung und somit spezifische Behandlung von allergischen Erkrankungen im Kindesalter.

Risiko für den Probanden: Keines.

Workpackage: 10.1

Risikofaktoren und Bedeutung des Mikrobioms bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Melter, Pädiatrie, KUNO- Standorte UKR & St. Hedwig

Co-PI: Dr. Lang, Pädiatrie, KUNO-Standort St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Die Ätiologie des M. Crohn ist nach wie vor nicht geklärt. Die Hypothese einer reinen Autoimmunerkrankung ist weitgehend verlassen, die intestinale Barriere als Ursache der immunologischen Reaktion am Darm tritt immer mehr in den Vordergrund. In diesem Zusammenhang konzentriert sich die Forschung auch auf die Interaktion des intestinalen Immunsystems mit dem Mikrobiom des Darmes (30). Eine Änderung des Mikrobioms je nach Aktivität der Erkrankung konnte für die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (mehr für den M. Crohn als die Colitis ulcerosa) gezeigt werden (31). Bei neu diagnostizierten, unbehandelten pädiatrischen Crohn-Patienten konnte eine charakteristische Dysbiose vor allem für das schleimhautadhärente Mikrobiom nachgewiesen werden (32).

3. Projektziele/Hypothese

Die Hypothese ist, dass sich bei den Kindern, die später an einem M. Crohn erkranken, bereits im ersten Lebensjahr ein Unterschied im Mikrobiom zum später nicht erkrankten Kollektiv finden lässt. In der KUNO Kids Kohorte soll bei allen Neugeborenen der erste Stuhlgang sowie nach 6 und 12 Monaten eine Stuhlprobe zur Bestimmung des Mikrobioms asserviert werden, um diese Hypothese zu untersuchen.

4. Primäres Outcome:

- Unterschiede des Mikrobioms zum Zeitpunkt einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung im Vergleich zum ersten Lebensjahr bei der selben Person.
- Unterschiede des Mikrobioms bei Individuen, die an einem Morbus Crohn erkrankt sind, im Vergleich zu den bis dahin gesunden Individuen.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** U2 und mit 6 und 12 Monaten und zum Zeitpunkt der Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung
- **Ein/Ausschlusskriterium:** Alle Kinder werden gescreent.
- **Methodik**

Stuhl wird bei allen Kindern zum Zeitpunkt der U2 gesammelt und gesammelt und gelagert. Sollte es zu weiteren klinischen Untersuchungen im Verlauf kommen, werden Stuhlproben bei den Kindern gesammelt. Dieser wird asserviert. Bei allen Kindern, bei denen im weiteren Verlauf eine chronisch entzündliche Darmerkrankung diagnostiziert wird, soll bei Erstdiagnose Stuhl gewonnen werden. Diese Proben werden hinsichtlich des Mikrobioms mit früheren eigenen Proben und ebenso mit Stuhlproben von gesunden Kindern verglichen. Zusätzlich liegen die Informationen aus den Fragebögen bezüglich Familienanamnese, Ernährung etc. und die epigenetischen und genetischen Datensätze zur multifaktoriellen Analyse vor.

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Erkenntnisse über die Rolle des frühkindlichen Stuhl-Mikrobioms (und anderer Faktoren) bei der Entstehung von entzündlichen Darmerkrankungen.

Nutzen für den einzelnen Probanden: nein

Risiko für den Probanden: Keines

Workpackage: 10.2

Risikofaktoren und Rolle des Mikrobiom bei der Entstehung der Zöliakie

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Melter, Pädiatrie, KUNO- Standorte UKR & St. Hedwig

Co-PI: Dr. Lang, Pädiatrie, KUNO -Standort St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Die Zöliakie ist eine durch das Protein Gluten aus der Nahrung hervorgerufene Enteropathie. Bei genetisch disponierten Personen (v.a. HLA DQ2 und DQ8) kommt es zu einer T-Zell-vermittelten Immunreaktion, die zur Zerstörung der Mucosa führt. Es gibt Hinweise, dass auch andere Faktoren als Gluten (wie z.B. die Stilldauer, Muttermilch – versus Formula-Ernährung, Änderungen des intestinalen Mikrobioms) für die Entwicklung einer Zöliakie bei disponierten Personen erforderlich sind (33). Einige Bakterienstämme scheinen in den Glutenmetabolismus einzugreifen und spielen eventuell eine große Rolle in der Entwicklung einer Glutensensitivität (34).

3. Projektziele/Hypothese

Die Hypothese ist, dass sich bei den Kindern, die später an einer Zöliakie erkranken (Diagnose in unserer Klinik), bereits im ersten Lebensjahr ein Unterschied im Mikrobiom zum später nicht erkrankten Kollektiv finden lässt. Dazu soll in der KUNO Kids Kohorte bei allen Neugeborenen der erste Stuhlgang asserviert werden und bei den später symptomatischen Kindern mit Zöliakie analysiert werden.

4. Primäres Outcome:

- Unterschiede des Mikrobioms zum Zeitpunkt der Diagnose Zöliakie im Vergleich zu den Proben im ersten Lebensjahr bei derselben Person.
- Unterschiede des Mikrobioms im ersten Lebensjahr bei Individuen, die an einer Zöliakie erkrankt sind, im Vergleich zu den bisher gesunden Individuen.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** U2, und zum Zeitpunkt der Diagnose einer Zöliakie.
- **Ein/Ausschlusskriterium:** Alle Kinder werden gescreent
- **Methodik**

Stuhl wird bei allen Kindern zum Zeitpunkt der U2 gesammelt und gelagert. Sollten weitere klinische Nachuntersuchungen bei den Studienkindern durchgeführt werden, wird auch Stuhl bei allen Patienten gesammelt. Bei allen Kindern, bei denen im weiteren Verlauf eine Zöliakie diagnostiziert wird, soll bei Erstdiagnose Stuhl gewonnen werden. Diese Proben werden hinsichtlich des Mikrobioms mit früheren eigenen Proben und ebenso mit Stuhlproben von gesunden Kindern verglichen. Zusätzlich liegen die Informationen aus den Fragebögen bezüglich Familienanamnese, Ernährung etc. und die epigenetischen und genetischen Datensätze zur multifaktoriellen Analyse vor.

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Erkenntnisse über die Rolle des frühkindlichen Stuhl-Mikrobioms (und anderer Faktoren) bei der Entstehung der Zöliakie.

Nutzen für den einzelnen Probanden: nein

Risiko für den Probanden: Keines

Workpackage: 10.3

Erweiterte Früherkennung angeborener Herzerkrankungen

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Melter, Pädiatrie, KUNO- Standorte UKR & St. Hedwig

PI: Prof. Dr. Gerling, Pädiatrie, KUNO -Standort St. Hedwig

Co-PI: Dr. Michel, Pädiatrie, KUNO -Standort St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Vor kurzem konnte gezeigt werden, dass bei einer Untersuchung von 44.000 Neugeborenen mittels EKG Screening in den ersten Tagen nach Geburt die meisten Fälle eines LQT-Syndroms (Prävalenz 1:2000) frühzeitig erkannt und adäquat behandelt werden können. Durch den rechtzeitigen Beginn einer Therapie mit beta-Blocker, kann das Risiko für bedrohliche ventrikuläre Tachykardien signifikant reduziert werden (Letalitätsrisiko sinkt von 50-60% auf 2%). Darüber hinaus konnten mit Hilfe des EKG's weitere, bislang klinisch stumme Kardiopathien diagnostiziert werden (Extrasystolie, Kardiomyopathie, Koronar-Anomalie, short-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom, angeborene Herzfehler). Das kongenitale Long QT-Syndrom kann sich eventuell auch intrauterin durch eine bradykarde Herzfrequenz, AV-Überleitungsstörungen, ventrikuläre Tachykardien und ggf. Zeichen der Herzinsuffizienz (Hydrops) manifestieren.

Neben dem Standard-12-Kanal EKG sind auf dem Markt einige neue EKG-Ableitungssysteme mit kabelloser Mobilgeräte-basierter Aufzeichnung eingeführt worden. Das damit verbundene erheblich vereinfachte Aufzeichnungsprocedere und der leichtere Zugang zur telemedizinischen Fernbeurteilung würden einen bedeutsamen Vorteil bei der flächendeckenden Anwendung als Screening Tool darstellen. Die diagnostische Wertigkeit dieser Ableitungssysteme beim Neugeborenen ist bisher noch nicht evaluiert.

3. Projektziele/Hypothese

- (1) In der KUNO Kids Kohorte sollen alle Neugeborene (N=10.000) ein EKG im Rahmen der U2-Studienuntersuchung erhalten, um den diagnostischen Wert des Neugeborenen-EKGs im Vergleich zur bisherigen „best practice“ - dem Sättigungsmonitoring - zu evaluieren.

- (2) Weiterhin soll die diagnostische Aussagekraft eines Klebeelektroden-freien und kabellos aufgezeichneten Mobilgeräte-basierten 1-Kanal-EKGs (Alivecor Kardia Heart Monitor) evaluiert werden. Insbesondere evaluiert werden soll die Übereinstimmung der gemessenen QTc-Zeiten zwischen Alivecor und Standard 12-Kanal-EKG bzw. die Übereinstimmung der beiden Methoden in Bezug auf die Detektion von Probanden mit verlängerter QT-Zeit. Die Hypothese ist, dass die Anzahl der notwendigen 12-Kanal-EKG Standard EKGs kann bei vorgeschalteter vereinfachter standardisierter Ableitung eines mobilen 1-Kanal EKGs mit erhaltener Sensitivität bzgl. Long-QT-Syndrom deutlich reduziert werden.
- (3) Ob sich das kongenitale Long QT-Syndrom kann sich intrauterin durch eine bradykarde Herzfrequenz, AV-Überleitungsstörungen, ventrikuläre Tachykardien und ggf. Zeichen der Herzinsuffizienz (Hydrops) manifestieren kann soll in einer Pilotuntersuchung evaluiert werden.

4. Primäres Outcome:

- (1) Vergleich der Prävalenzrate diagnostizierter kardiovaskulärer Erkrankungen mit EKG Screening im Vergleich zur Durchführung der Sättigungsmessung im Kinderzimmer (bisherige best practice), bzw. im Vergleich zur erwarteten Prävalenzrate entsprechend der Literatur.
- (2) Übereinstimmung des Alivecor-EKGs mit dem Standard 12-Kanal-EKG in der Detektion von Probanden mit verlängerter QT-Zeit sowie in der Detektion anderer Pathologien (z.B. Delta-Welle).
- (3) Übereinstimmung des CTG Parameter mit dem Standard 12-Kanal-EKG und dem weiteren Verlauf.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Alter (im Kreissaal), 48 Lebensstunden bis zur U2
- **Ein/Ausschlusskriterium:** Durchführung bei allen Kindern
- **Methodik**
 - a. CTG-Ableitungen in Schwangerenambulanz/Kreissaal
 - b. EKG Anlage (12 Ableitungen) und Ableitung (Dauer 1 Minute) ab einem Alter von 48 Lebensstunden und vor der U2. Zeitbedarf pro untersuchtem Kind: EKG Anlage ca. 5-10 min

- c. Auswertung durch einen Kinderkardiologen (SG, HM). Standardisierte Auswertung (2x Messung der QTc in den Ableitungen II, V5, V6) erfolgt bis zum Ende des nächsten Werktages nach EKG Anlage. Freigabe durch Mitarbeiter der Abteilung für Kinderkardiologie. Befundmitteilung an Eltern bei der U2 durch Studienarzt oder Kinderkardiologen (bei Pathologie).
- d. Procedere bei Auffälligkeiten: Kinderkardiologische Untersuchung vor Entlassung (RR, tcpS02, Echokardiographie, LZ-EKG), Wiedervorstellung und Monitoring durch Abteilung Kinderkardiologie
- e. EKG-Ableitung durch Auflage des Alivecor Kardia Heart Monitors und Aufzeichnung über ein Mobilgerät (App-basiert). Versendung des EKG per Email an einen PC. Die standardisierte Auswertung im PDF-Format (3 x Messung QTc, Tpeak-end, PQ-Zeit, QRS-Dauer) erfolgt verblindet zum Standard-12-Kanal-EKG durch einen Kinderkardiologen (HM, SG).
- f. Zur Vergleichbarkeit der Messungen Scan des 12-Kanal-EKGs und standardisierte Auswertung im PDF-Format durch einen Kinderkardiologen (HM, SG) (Abl. II: 3 x Messung QTc, Tpeak-end, PQ-Zeit, QRS-Dauer, Ableitung v5 und v6 3 x Messung QTc, Tpeak-end).

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Verbesserung der Diagnostik und Früherkennung

Nutzen für den einzelnen Probanden: Ja, Früherkennung beim Probanden selbst.

Risiko für den Probanden: keine invasive Diagnostik notwendig, geringer Zeitaufwand für den Probanden. Proband ist zur Untersuchung vor Ort, keine Wegezeiten.

Workpackage: 10.4

Validierung von Stuhlfarbkarten versus Stuhlfarb-App als Screeningtool für Gallengangatresie

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Melter, Pädiatrie, KUNO Standorte UKR und St. Hedwig

Co-PI: Dr. Lang, Gastroenterologie, KUNO -Standort St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Die Unterscheidung des Neugeborenenikterus von einer neonatalen Cholestase ist schwierig. Die rechtzeitige Diagnose einer Gallengangatresie ist für die therapeutischen Optionen aber essentiell. In Deutschland wird die Diagnose oft zu spät gestellt, so dass eine Operation (Kasai-Operation) aufgrund einer fortgeschrittenen Leberfibrose/ -zirrhose den Zeitpunkt für eine Lebertransplantation nicht mehr prolongieren kann.

In anderen Staaten hat sich eine Stuhlfarbkarte bewährt, um die Eltern bzgl. der Diagnose eines acholen Stuhles zu sensibilisieren. Es kann dann eine frühere Zuweisung in ein kindergastroenterologisches Zentrum zur Diagnostik erfolgen (35, 36).

In ersten Studien in den USA und Japan wurden digitale Stuhlfarb-Apps (SFA) für Smartphones in ihrer Effektivität überprüft. Die ersten Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, dass SFA's zu einer höheren Nutzungsrate bei geringeren Kosten führen könnten.

3. Projektziele/Hypothese

Die Diagnose einer Gallengangatresie kann aufgrund der früheren Zuweisung bei auffällig entfärbten Stühlen (anhand der Stuhlfarbkarte bzw. der Stuhlfarb-App) frühzeitig gestellt werden. Hier soll (1) die Nützlichkeit dieses Vorgehens auch im Deutschen Gesundheitssystem wissenschaftlich evaluiert werden. Darüber hinaus soll (2) evaluiert werden, ob die Verwendung des SFA zu einer höheren Antwort-/ Rückmelderate durch die Probanden, bzw. deren Eltern führt.

4. Primäres Outcome:

Vergleich Diagnosezeitpunkt (und Outcome) bei Gallengangatresie mit Stuhlfarbkarte, Stuhlfarb-App und ohne (bisherigen Standard). Vergleich der Antwort-/ Rückmelderate durch die Probanden, bzw. deren Eltern zwischen Stuhlfarbkarte und –App.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** (1) Vor Einführung der SFA, Ausgabe der Stuhlfarbkarten zur U2, Rücksendung 4 LW (mit Fragebogen 4 LW). (2) Nach Einführung der SFA, Ausgabe der Stuhlfarbkarten mit SFA-QR-Code zur U2, Rücksendung 4 LW mit der Frage, ob und wie oft die SFA genutzt wurde und ggf. warum nicht (mit Fragebogen 4 LW).

- **Ein/Ausschlusskriterium:** alle Kinder

- **Methodik**

Bei der U2 werden die Stuhlfarbkarten (inkl. SFA-QR-Code) (zusammen mit einer Gebrauchsanweisung) an die Eltern ausgegeben und deren Verwendung erklärt. Bei der Verschickung des Fragebogens zur 4. Lebenswoche wird an die Rücksendung der Karten zusammen mit dem F4W erinnert.

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Verbesserung der Diagnostik und Früherkennung

Nutzen für den einzelnen Probanden: Ja, Früherkennung beim Probanden selbst

Risiko für den Probanden: Keine invasive Diagnostik notwendig, geringer Zeitaufwand für den Probanden. Proband ist zur Untersuchung vor Ort, keine Wegezeiten.

Workpackage: 10.5

ZNS-Infektionen und Fieberkrämpfe bei Säuglingen und Kleinkindern: Determinanten für Suszeptibilität und Risikofaktoren

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Melter, Pädiatrie, KUNO Standorte UKR und St. Hedwig

Co-PI: Dr. Geis, Pädiatrie, KUNO-Standort St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Der Verdacht auf eine akute ZNS-Infektion, einen komplizierten Fieberkrampf oder eine akute periphere Fazialisparese sind im Säuglings- und Kindesalter häufige Indikationen zur Durchführung einer Liquoruntersuchung. Fieberkrämpfe kommen bei 3-5 % aller Kinder vor, 20 % davon gelten als kompliziert. Als wesentlich für das Auftreten von Fieberkrämpfen gilt eine genetische Prädisposition, hier sind bisher nur einzelne genetische Assoziationen genauer beschrieben. Bakterielle Meningitiden haben in den ersten beiden Lebensjahren die höchste Prävalenz (ca. 4-10/100 000), virale Meningitiden sind insgesamt aber deutlich häufiger. Während die Ursache für eine periphere Fazialisparese im Kindesalter saisonal in bis zu 50 % der Fälle eine Neuroborreliose ist, liegt der Manifestationsindex für eine klinische Symptomatik nach Zeckenstich nur bei 2-4 %. Welche endogenen Faktoren die Borreliose-Manifestation begünstigen oder verhindern, ist zurzeit nicht bekannt.

Wird bei Patienten aus klinischer Indikation eine Liquoruntersuchung durchgeführt, werden aus dem gewonnenen Liquor zunächst zytologische und chemische Parameter bestimmt; anschließend folgt je nach Befunden eine weitere gezielte Erregerdiagnostik. Bestätigen die ersten Befunde den Infektionsverdacht nicht, werden die verbleibenden Liquorproben bisher verworfen.

3. Projektziele/Hypothese

Charakterisierung der individuellen genetischen Suszeptibilität für ZNS-Infektionen; der Virulenzfaktoren von Erregern (Untersuchung des Viroms im Liquor); und der Rolle des Mikrobiom für Infektsuszeptibilität.

Prävalenzdaten zu Fieberkrämpfen und ZNS-Infektionen sowie longitudinale Beobachtung des Langzeitoutcomes nach derartigen Erkrankungen im Kindesalter.

4. Primäres Outcome:

- Assoziation von Mikrobiom und Suszeptibilität für ZNS-Infektionen
- Risikofaktoren für ZNS-Infektionen im Säuglings- und Kindesalter
- Beobachtung des Langzeitoutcomes nach ZNS-Infektionen oder Fieberkrämpfen

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Entsprechend KUNO Kids Grunduntersuchung, zusätzlich zum Zeitpunkt der akuten Erkrankung.
- **Ein/Ausschlusskriterium:** Alle Kinder (Fragebogen) und zum Zeitpunkt des akuten Verdachts auf eine ZNS-Infektion: Asservierung und Analyse vorhandener Liquor-Bioproben bei allen Kindern bei denen aus klinischer Indikation eine Liquoruntersuchung durchgeführt wurde und Rest-Probenmaterial vorliegt (Infektionsverdacht bestätigt oder nicht bestätigt).
- **Methodik**
 - a) Mikrobiom-Proben beim Neugeborenen sammeln und lagern
 - b) Mikrobiom-Proben von akut erkrankten Kindern sammeln und lagern
 - c) vorhandene überzählige Liquor-Proben sammeln und lagern
 - d) klinische Daten von akut erkrankten Kindern mit Liquordiagnostik sammeln
 - e) Korrelation von Ergebnissen der Mikrobiom-Analyse erkrankter Kinder im Vergleich zu einer gematchten Kontrollgruppe
 - f) Sammeln von Daten zum Langzeitoutcome erkrankter Patienten und Vergleich mit einer gematchten Kontrollgruppe

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Erkenntnisse über Suszeptibilitätsfaktoren für häufige neuropädiatrische Erkrankungen; Charakterisierung von Risikofaktoren für einen ungünstigen Langzeitverlauf.

Nutzen für den einzelnen Probanden: Durch Nachuntersuchungen frühere Wahrnehmung von Problemen durch Eltern oder behandelnde Ärzte möglich.

Risiko für den Probanden: keines

Workpackage: 11.1

Inanspruchnahme des medizinischen Systems

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Apfelbacher, Institut für Sozialmedizin und Gesundheitsökonomie, Otto von Guericke-Universität Magdeburg

Co-PI: Dr. Brandstetter, WECARE

Dr. Böhmer, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL)

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Um das Leistungsgeschehen im Gesundheitswesen adäquat zu beschreiben, ist eine genaue Erfassung der Inanspruchnahme von medizinischen und paramedizinischen Versorgungsleistungen notwendig (37). Obwohl durch die KiGGS-Studie für Deutschland Querschnitts-Daten zur Inanspruchnahme medizinischer Versorgung im Kindes- und Jugendalter vorliegen (11), fehlen detaillierte longitudinale Daten zur Entwicklung der Inanspruchnahme über die Kindheit. Im Kontext von Fehl-, Über- und Unterversorgung ist es wichtig, zu analysieren, inwiefern frühe Inanspruchnahme späte Inanspruchnahme prädiziert. Darüber hinaus ist von einer erheblichen geografischen Variation in der Inanspruchnahme auszugehen (z.B. zwischen Stadt und Land), so dass Ergebnisse der deutschlandweiten KiGGS-Studie nicht ohne Weiteres auf Regensburg übertragbar sind. Mit der Erfassung der Inanspruchnahme im Rahmen von KUNO Kids kann der Forderung nach kleinräumiger Versorgungsforschung Rechnung getragen werden.

3. Projektziele/Hypothese

Projektziel ist es, die Inanspruchnahme des medizinischen Systems (Primärversorgung, stationäre Versorgung, komplementär- und paramedizinische Versorgung, Versorgung durch Heil- und Hilfsberufe, psychologische Versorgung, Beratung) unter besonderer Berücksichtigung von Früherkennungsuntersuchungen (U1-U9) und Impfungen zu charakterisieren. Dabei soll auch die Zufriedenheit mit der erhaltenen Versorgung abgefragt werden.

4. Primäres Outcome:

Zugang zur und Grund, Art und Häufigkeit der sowie Zufriedenheit mit der Inanspruchnahme des medizinischen Systems (Primärversorgung, stationäre Versorgung, komplementärmedizinische Versorgung, Versorgung durch Heil- und Hilfsberufe, psychologische Versorgung, Beratung); Analyse erfolgt in Abhängigkeit von der sozialen Lage (s. WP 10.3)

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Baseline, 6-Monats-FU, 12-Monats-FU, alle weitere FUs
- **Ein/Ausschlusskriterium:** alle KUNO Kids
- **Methodik**
Postalische Versendung von Fragebögen

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Kenntnisse über frühe Inanspruchnahme der und Zufriedenheit mit der medizinischer Versorgung in Anhängigkeit von sozialer Lage und psychosozialen Charakteristika

Nutzen für den einzelnen Probanden: nein

Risiko für den Probanden: nein

Workpackage: 11.2

Medikamentöse Versorgung einzelner inzidenter Erkrankungen

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Apfelbacher, Institut für Sozialmedizin und Gesundheitsökonomie, Otto von Guericke-Universität Magdeburg

Co-PI: Dr. Brandstetter, WECARE

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Die frühe und leitliniengerechte Behandlung von inzidenten atopischen Erkrankungen (atopisches Ekzem, allergische Rhinitis, Asthma) im Kindesalter ist zur Krankheitskontrolle und Verhinderung der Progression von großer Bedeutung. Es gibt einige wenige Anhaltspunkte für Unter- und Fehlversorgung atopischer Erkrankungen bei Erwachsenen und Kindern (38, 39). Allerdings beruhen die Daten für Kinder auf Sekundärdaten; longitudinale Daten fehlen ganz. Darüber hinaus ist unklar, in welchem Umfang eine Selbstmedikation erfolgt.

3. Projektziele/Hypothese

Ziel ist es, die medikamentöse Versorgung (Selbstmedikation und verordnete Medikation) inzidenter atopischer/allergischer Erkrankungen (atopisches Ekzem, allergische Rhinitis, Asthma) und die Adhärenz gegenüber der verordneten Medikation zu erfassen und in Beziehung (a) zur sozialen Lage und (b) zur Inanspruchnahme des Gesundheitssystems zu setzen. Damit soll der Wirkungszusammenhang soziale Lage – Gesundheit – Inanspruchnahme - medikamentöse Versorgung analysiert werden.

4. Primäres Outcome:

Medikamentöse Versorgung inzidenter atopischer/allergischer Erkrankungen (atopisches Ekzem, allergische Rhinitis, Asthma), Adhärenz gegenüber der verordneten Medikation und Zusammenhang mit Krankheitsverlauf, Schweregrad der Erkrankung.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** 6-Monats-FU, 12-Monats-FU, alle weiteren FUs
- **Ein/Ausschlusskriterium:** alle KUNO Kids mit inzidenten atopischen Erkrankungen (Substichprobe)
- **Methodik**
postalische Versendung von Fragebögen.

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Analyse der Qualität der medikamentösen Versorgung, in Abhängigkeit von sozialer Lage und Inanspruchnahme, Analyse des Verhältnisses von Selbstmedikation und verordneter Medikation zum Verlauf der Erkrankung

Nutzen für den einzelnen Probanden: nein

Risiko für den Probanden: nein

Workpackage: 11.3

Psychosoziales Umfeld von Kind und Familie

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Apfelbacher, Institut für Sozialmedizin und Gesundheitsökonomie, Otto von Guericke-Universität Magdeburg

Co-PI: Dr. Brandstetter, WECARE

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Aspekte des psychosozialen Umfeldes und der sozioökonomische Status sind bedeutende Determinanten der Inanspruchnahme medizinischer Versorgung (11) und der Kindergesundheit einschließlich körperlicher Gesundheit (40) und psychosozialer Entwicklung (41). Während der Zusammenhang zwischen sozialer Lage und Kindergesundheit etabliert ist, liegen kaum prospektive Daten zur Entwicklung der sozialen Lage und der Entwicklung von Kindergesundheit im Zeitverlauf vor. Darüber hinaus fehlen Daten zur Rolle der Inanspruchnahme neuer familienpolitischer Leistungen wie Betreuungsgeld, Elterngeld, Elternzeit für Väter, sowie zur Rolle von Stadt/ Land-Unterschieden. Vor dem Hintergrund sich verändernder Familienstrukturen (Auflösung traditioneller Kleinfamilien zugunsten von Patchwork-Familien, Alleinerziehenden, etc.) fehlen Daten zur Auswirkung dieser Veränderungen auf Kindergesundheit.

3. Projektziele/Hypothese

- a) die detaillierte Erfassung psychischer Charakteristika (health literacy bzw. Gesundheitskompetenz, Lebensqualität Mutter/Bezugsperson, psychische Gesundheit) und des sozialen Umfeldes (subjektiver und objektiver Sozialstatus, soziale Unterstützung, Wohnumfeld, Arbeitssituation, Betreuungssituation, Migrationshintergrund, Krankenversicherung) von Kind und Familie
- b) die Erfassung der Entwicklung des psychosozialen Umfeldes
- c) die Analyse des Einflusses des sozialen Umfeldes und seiner Entwicklung auf Inanspruchnahme medizinischer Versorgung, inzidente Erkrankungen, die Gewichtsentwicklung, psychosoziale Entwicklung sowie Unfälle

4. Primäres Outcome:

- a) Inanspruchnahme medizinischer und paramedizinischer Versorgung (s. Workpackage 10.1)
- b) Inzidente Erkrankungen
- c) Gewichtsentwicklung
- d) Psychosoziale Entwicklung (einschließlich Lebensqualität, psychische Gesundheit, ab 4. Lebensjahr)
- e) Unfälle

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Baseline, 4-Wochen-FU, 6-Monats-FU, 12-Monats-FU, alle weiteren FUs
- **Ein/Ausschlusskriterium:** Mütter aller KUNO Kids
- **Methodik**
Erfassung per tablet bei Baseline-Erhebung, postalische Versendung von Fragebögen für die FUs

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Analyse der gesundheitlichen Auswirkungen sozialer Ungleichheit als Basis von Politikberatung, Identifikation vulnerabler Gruppen

Workpackage: 12.1

Risikofaktoren und Prädiktoren für Zahnerkrankungen

1. Projektleitung (PI)

PI: PD Dr. Lennon, Zahnerhaltung und Parodontologie, UKR

Co-PI: Prof. Schweikl, Zahnerhaltung und Parodontologie, UKR

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Im Kindes- und Jugendalter können vielfältige Zahnerkrankungen und -anomalien beobachtet werden, wie zum Beispiel Mineralisationsstörungen, Karies und Parodontitis. Insbesondere die schwere frühkindliche Karies verursacht häufig eine massive Gebisszerstörung, die eine Behandlung in Intubationsnarkose notwendig machen kann. Die Prävalenz frühkindlicher Karies in Deutschland beträgt ca. 1:10. Gegenwärtig werden Faktoren wie Sozialstatus, Ernährungsgewohnheiten und Karieserfahrung als Prädiktoren für die Entstehung von Karies herangezogen, allerdings mit nur geringer Spezifität. Zurzeit gibt es keine praktisch anwendbaren Prädiktoren, die eine zuverlässige Vorhersage dieser Erkrankung zulassen. Kürzlich wurde von einem Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung des Mikrobioms der Mundhöhle und Karies berichtet. Eine retrospektiv angelegte Querschnittsstudie hat gezeigt, dass Speichel-Proteom-Daten kombiniert mit einer Charakterisierung der Mundflora zu einem Vorhersagemodell mit > 92% Sensitivität und > 95% Spezifität führen kann.

3. Projektziele/Hypothese

Ziel ist es, in einer longitudinalen Beobachtung Prädiktoren für die Entstehung von Zahnerkrankungen zu identifizieren, die das Erkennen von Kindern mit erhöhtem Risiko bereits vor Durchbruch der ersten Zähne erlauben. Die zu überprüfende Hypothese ist, dass es einen Zusammenhang zwischen endogenen Faktoren (Mikrobiom, genetischen und epigenetischen Markern) und dem Entstehen von Zahnerkrankungen (insbesondere Karies) bei Kindern und Jugendlichen (bis zum 18. LJ) gibt.

4. Primäres Outcome:

Identifizierung von Risikofaktoren und Prädiktoren der frühkindlichen Karies.

5. Arbeitsplan

In der KUNO Kids Kohorte sollen für alle Kinder sowohl traditionelle Risikofaktoren (Sozialstatus, Ernährungsgewohnheiten und Karieserfahrung der Kinder und Eltern) erhoben als auch endogene Risikofaktoren (basierend auf dem oralen Mikrobiom) identifiziert werden. Hierbei sollen die frühkindliche Karies, wie auch die longitudinale Karieserfahrung bis zum 18. LJ Berücksichtigung finden.

- **Untersuchungszeitpunkt:**

Mutter: Fragebogen zu allen Untersuchungszeitpunkten und Abstrich Zahnleiste bei Geburt (bei Super 100)

Kinder: Fragebögen zu allen Untersuchungszeitpunkten, Abstrich Zahnleiste alle Zeitpunkte (bei Super 100)

- **Ein/Ausschlusskriterium:** alle Kinder

- **Methodik**

Daten über das Vorkommen von Karies werden über die Fragebögen erhoben und mit traditionale und endogene Risikofaktoren (Mikrobiom) verglichen.

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Optimierung der Früherkennung von Patienten mit erhöhtem Kariesrisiko.

Nutzen für den einzelnen Probanden: Die Eltern aller teilnehmenden Kinder erhalten ein Informationspaket zur Mundgesundheit.

Risiko für den Probanden: Es besteht kein Risiko. Der Zeitaufwand für die Probanden und Eltern ist gering.

Workpackage: 13.1

Nutzung von lärmendem Kinderspielzeug und die Auswirkung auf Kindergesundheit

1. Projektleitung (PI)

PI: PD Dr. Stefanie Heinze, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, München

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Die Gefährdung von Jugendlichen durch Freizeitlärm hat in den letzten Jahren besondere Aufmerksamkeit erfahren und wird beispielsweise in Ohrkan, der Kohortenstudie zur Hörfähigkeit bei Jugendlichen, untersucht. Jedoch können lärmbedingte Hörverluste schon bei Kindern auftreten. So wurden in der amerikanischen NHANES III-Studie bei 8,5% der 6- bis 11-jährigen durch Lärm verursachte Hörschäden festgestellt. Allerdings sind die Risikofaktoren für das Auftreten von lärmbedingten Hörverlusten bei Kindern noch unklar. Lautes Spielzeug könnte insbesondere bei Anwendung in Ohrnähe riskant für Kinder sein, die zu jung sind, um regelmäßig Kopfhörer zu tragen.

Studien zeigen, dass trotz bestehender Normen wie die europäische Norm „Sicherheit von Spielzeug“ (DIN EN 71) und die zur Konkretisierung erarbeitete Europa-Norm DIN EN 71-1, die unter anderem die maximale Lautstärke für Spielzeug festlegen, noch zu lautes Spielzeug auf dem Markt ist. Spielzeuge, die Knalleffekte erzeugen, produzieren schädigenden Impulslärm, der selbst nach einmaliger Exposition zu einer dauerhaften Schädigung und Hörminderung führen kann. Irreversible Schädigungen in jungen Jahren können durch Alterung und weitere Lärmschäden im späteren Leben verstärkt werden.

3. Projektziele/Hypothese

Das Ziel dieses Projektes ist, die Nutzung von lärmenden Kinderspielzeug bei Vierjährigen zu erfassen.

4. Primäres Outcome:

Von den Eltern berichtete Spielzeit mit Kinderspielzeug und berichtete Knallereignisse durch Kinderspielzeug mit Knalleffekten.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Fragebogen ab 4. LJ
- **Einschlusskriterium:** alle Kinder
- **Methodik:** Fragebogenfragen im F4J und danach jährlich adaptiert aus OHRKAN Studie

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Die kontinuierliche Lärmexposition durch Kinderspielzeug und die Exposition gegenüber Impulslärm bei der Altersgruppe von Vierjährigen lässt sich in der Geburtskohorte abschätzen. Die Beobachtung der Nutzungsgewohnheiten von lärmendem Kinderspielzeug liefert wertvolle Daten, die es ermöglichen, Präventionsmaßnahmen bei Kindern zu begründen und gezielt auszurichten.

Nutzen für den einzelnen Probanden: Da sich Eltern leider nicht allein auf Richtlinien und Normen zum Lärmschutz für Kinder verlassen können, ist Aufklärung und Prävention besonders wichtig, um die Kinder vor den schädlichen Folgen von zu lautem Lärm zu schützen. Kinder, die nicht gut hören, können auch nicht richtig zuhören. Deshalb lernen sie schlechter und sprechen undeutlicher.

Risiko für den Probanden: Keines.

Workpackage: 13.2

Titel: Auswirkungen von Luftschadstoffbelastungen auf das Geburtsgewicht und die kindliche Entwicklung

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Dr. Stephan Böse-O'Reilly, WECARE

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Ein geringeres Geburtsgewicht hat zahlreiche gesundheitliche Folgen für die Entwicklung der Neugeborenen. Dieser ursprünglich als Barker Hypothese bezeichnete wissenschaftliche Ansatz wurde zum DOHaD Paradigma weiterentwickelt (Developmental Origins of Health and Disease), als Einflussfaktoren wurden Umweltschadstoffe miteinbezogen (42). Zu diesen negativen Einflussfaktoren auf das Geburtsgewicht gehören Luftschadstoffbelastungen (43–45). Ähnlich wie Tabakrauchbelastung der Schwangeren zu einer Verminderung des Geburtsgewichtes, also zu „small for gestational age - SGA“ und erhöhtem Frühgeburtsrisiko führt (46), verursacht auch die Außenluftbelastung mit Schadstoffen, wie Feinstaubpartikeln, über einen ähnlichen Pathomechanismus wie Tabakrauch, SGA und Frühgeburtlichkeit. Die pränatale Belastung mit Luftschadstoffen ist mittel- bis langfristig mit negativen gesundheitlichen Folgen assoziiert, dazu gehören Auswirkungen auf Lungenfunktion, obstruktive Atemerkrankungen und Allergien (47).

3. Projektziele/Hypothese

Das Ziel dieses Projektes ist es zu untersuchen, wie Luftbelastung bereits pränatal Auswirkungen haben kann. Wir überprüfen die Hypothese, dass das Geburtsgewicht durch Innenraumschadstoffe (Passiv und Aktivrauchen) und Außenluftschadstoffe (PM10, PM2,5, NO2) auch bei Kindern in Deutschland beeinflusst wird.

4. Primäres Outcome:

Daten aus Kuno - Kids (Geburtsgewicht) sollen mit Umweltdaten (Verkehrsdichte, Luftbelastung) korreliert werden. Das Landesamt für Umwelt (LfU) hat Daten zur räumlichen und zeitlichen Verteilung von Luftschadstoffen (PM10, PM2,5, NO2). Das Earth Observation Centers (DLR) hat Daten zu Luftschadstoffen mit kleinräumiger Auflösung der Belastung. Wichtige Konfounder werden aus den Fragebögen der KUNO-

KIDS benötigt, wie Rauchverhalten oder Hausbrand. Der Wohnort der Schwangeren wird geo-referenziert. Mit Hilfe von Ausbreitungsmodellen soll schließlich eine möglichst genaue Abschätzung der Belastung des Wohnorts der Schwangeren durchgeführt werden. Letztlich werden die Gesundheits- und Umweltdaten verknüpft und analysiert.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Basisinterview nach Geburt, FB 4. LW, 6. LM, 12. LM
- **Einschlusskriterium:** alle Teilnehmer. Fallzahl mindestens 1000
- **Methodik:**
- Geburtsgewicht
- PM10, PM2,5, NO2 über Korrelation mit Geomonitoring-Daten. Diese werden über die Adressen der Studienteilnehmer erhoben. Um eine Identifizierung zu vermeiden, werden diese Daten mit zufälligen Adressen aus dem Einzugsgebiet der Klinik in einem Verhältnis von ca 1:5 gescrambeled.
- Fragebogen: Alter, Geschlecht, Wohnort, Rauchen, Hausbrand, sozio-ökonomische Parameter, Ernährung in der Schwangerschaft, Konsumverhalten, Bildungsparameter
- Deskriptive Statistik, multiple logistische Regressionsanalysen, spatial modelling.

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Das Geburtsgewicht ist ein wichtiger Indikator für die pränatale Entwicklung, und negative Einflüsse auf diesen Indikator begründen Handlungsbedarf. Der Nutzen aus diesem Projekt sind aktuelle Daten zur Risikoabschätzung von Rauchverhalten bzw. Außenluftbelastung. Diese Daten können für die Verhaltens- und Verhältnisprävention verwendet werden.

Nutzen für den einzelnen Probanden: Keine

Risiko für den Probanden: Keines

Workpackage: 13.3

Titel: Auswirkungen endokrin wirksamer Chemikalien auf die Entwicklung von Kindern

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Dr. Stephan Böse-O'Reilly, WECARE

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Chemikalien können, aufgrund ihrer Strukturanalogien mit Hormonen, endokrin wirksam sein. Die Exposition gegenüber diesen „endocrine disrupting chemicals“ (EDC) findet alltäglich statt, durch Kontakt mit Weichmachern wie in Lebensmittelverpackungen, Stabilisatoren, Klebstoffen, industriellen Lösungsmitteln, persönlichen Pflegeprodukten, Medikamenten und Infusionszubehör. Zahlreiche Studien zeigen die negativen Effekte auf die Gesundheit durch die EDCs. Aus pädiatrischer Sicht ist unter anderem der negative Einfluss einzelner EDCs auf die Gewichtsentwicklung interessant (48), ebenso die möglichen neurotoxischen Effekte der EDCs (49). Zu den EDCs gehören nicht-persistierende Schadstoffe aus der Umwelt, die derzeit verstärkt angewendet werden, aber aufgrund analytischer Herausforderungen nur selten bestimmt und bewertet werden: Phenole, Phthalate, Parabene, Nicht-Phthalat Weichmacher und DINCH. WP2.1., WP3.2 bzw. WP14.4 liefern Daten zu Ernährung, Adipositas Risikofaktoren und epigenetischen Parametern, auf die zurückgegriffen werden kann. Zu den bestehenden Forschungskonzepten soll die Dimension der endokrin wirksamen Substanzen hinzugefügt werden.

3. Projektziele/Hypothese

Das Ziel dieses Projektes ist Auswirkungen der prä- und postnatalen Exposition gegen EDCs auf Indikatoren der Entwicklung bei Geburt und im Alter von 5 Jahren zu untersuchen

4. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** T0 postnatal, T1 60 Monate (geplant)
- **Einschlusskriterium:** alle Kinder, von denen zumindest Urin zu T0 bzw. T1 vorliegt, sowie das Körpergewicht zumindest zu T0 bzw. T1 vorliegt.

- **Methodik:**
- Analyse von EDCs in Humanproben (Urin des Neugeborenen, (U-NG), Urin des fünfjährigen Kindes (U-5JK), Urin der Mutter. Fallzahl mindestens 500 für die alle drei Materialien vorliegen und analysiert werden können.
- Laboranalytik (Helmholtzzentrum für Umweltforschung Leipzig): Analytik der Substanzen mittels HPLC-MS/MS: Phenole (Bisphenol A, F und S); Phthalate (dimethyl phthalate (DMP), diethyl phthalate (DEP), butyl-benzyl phthalate (BBzP), di-iso-butyl phthalate (DiBP), di-n-butyl phthalate (DnBP), di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), di-iso-nonyl phthalate (DiNP) di-iso-decyl phthalate (DiDP), mono-3-carboxypropyl phthalate (MCP))]; Parabene; Nicht-Phthalat Weichmacher (Hexamoll) sowie DINCH und Metaboliten (DEHA, ATBC oder TOTM) aus Urin des Kindes (T0, T5) , Urin der Mutter
- Körpergewicht des Kindes bei Geburt und mit 5 Jahren
- Ergebnisse der standardisierten Entwicklungsteste im zum Alter von 5 Jahren
- Fragebogen: Alter, Geschlecht, Wohnort, sozio-ökonomische Parameter, Ernährung/Stillen, Konsumverhalten, Bildungsparameter, Rauchen (T0, T1)
- Ergebnisse der standardisierten Entwicklungsteste (Sprache, Motorik, Sozial) (T1)
- Deskriptive Statistik, multi-variate Regressionsanalysen plus Bayesianisches Informationskriterium (BIC Bayesian information criterion) zur Modelloptimierung, Multiple Imputation für fehlende Werte zur Verbesserung der Datennutzbarkeit
- Nutzung von Epigenetischen Daten der Kohorte

5. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Die Ergebnisse liefern wertvolle Daten, die es ermöglichen, falls gesundheitlich bedenkliche Werte gefunden werden, Präventionsmaßnahmen, wie beispielsweise Empfehlungen zur Reduktion der Exposition mit EDCs, bei Kindern zu begründen und gezielt auszurichten.

Nutzen für den einzelnen Probanden: Keine

Risiko für den Probanden: Keine

Workpackage: 13.4

Titel: Methodenentwicklung zur Verbesserung des Neugeborenen-Umweltschadstoff Screenings

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Dr. Stephan Böse-O'Reilly, WECARE

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Die gesunde Entwicklung eines Kindes hängt entscheidend von den ersten tausend Tagen ab (42). Negative Einflussfaktoren können vielfältig sein, dazu gehören auch diverse Schadstoffe, wie toxische Metalle, endokrin wirksame Substanzen, Lösemittel oder Pestizide (45, 50). Ein besonders vulnerables Zeitfenster, in dem die Entwicklung kognitiver, motorischer, sprachlicher und sozialer Fähigkeiten besonders störanfällig ist, ist die Pränatalzeit (50). Quecksilber ist eine dieser neuro-toxischen Substanzen, bereits pränatal negative Auswirkungen auf die Entwicklung hat (50–52). Quecksilber geht über die Nabelschnur auf das Kind über. Quecksilber wird über den Urin, Faeces, bzw. Muttermilch ausgeschieden. Quecksilber ist auch in Blut, Haaren, Plazenta und Nabelschnurblut gut nachweisbar (53).

Um die Exposition durch diese neuro-toxischen Substanzen abzuschätzen werden bisher nach der Geburt Humanproben vom Neugeborenen bzw. der Mutter gewonnen (51). Dazu werden z.B. Haare, Blut, Urin, Nabelschnurblut, Muttermilch, Plazenta oder Mekonium gesammelt und analysiert (53). Routinemäßig wird allerdings auch von fast allen Neugeborenen Blut, meist aus der Ferse, für das Neugeborenen-Screening, in den ersten Lebenstagen abgenommen. Fünf Tropfen Blut werden auf eine spezielle Testkarte aufgebracht. Das eingetrocknete Blut ist einfach versandfähig (Trocken-Blut-Probe = TBP).

3. Projektziele/Hypothese

Das Ziel dieses Projektes ist es mittels Fersenblutkarten ein vereinfachte Screening Methoden für die pränatale Exposition mit Quecksilber zu entwickeln. Es soll untersucht werden, ob das routinemäßig gewonnene Material des Neugeborenen-Screenings auch für ein Screening auf Quecksilber verwendet werden kann (technische Machbarkeit) und die Werte mit den in der KUNO Kids erhobenen Werten aus den Standartabnahmeverfahren korreliert.

4. Primäres Outcome:

Human Biomonitoring: Analyse von Quecksilber im Urin der Mutter, Haaren der Mutter, Muttermilch, Nabelschnurblut; Urin des Neugeborenen, Mekonium; sowie in der TBP.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** postnatal
- **Einschlusskriterium:** alle Mutter-Kind-Paare von denen zumindest Urin (Mutter), Nabelschnurblut, Mekonium und obligat eine Testkarte vorliegt.
Fallzahl: mindestens je 100 korrelierbare Proben (als Testkarte versus alternatives Material)
- **Methodik:**
 - Laboranalytik: Analytik der Substanzen mittels Atom-Absorptions-Spektrometrie (DMA80-evo) (externes Labor zB. Helmholtzzentrum für Umweltforschung Leipzig John Genuneit; Klinikum der Universität München / Stefan Rakete) (T0)
 - Material: Urin (Mutter), Haare (Mutter), Muttermilch, Nabelschnurblut, Mekonium, TBP, Urin (Kind)
 - Fragebogen: Alter, Geschlecht, Wohnort, sozio-ökonomische Parameter, Ernährung in der Schwangerschaft, Konsumverhalten, Bildungsparameter, Rauchen
 - Deskriptive Statistik, Korrelationen, multi-variate Regressionsanalysen plus Bayesianisches Informationskriterium (BIC) zur Modelloptimierung, Multiple Imputation für fehlende Werte zur Verbesserung der Datennutzbarkeit

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Die Ergebnisse liefern wertvolle Daten, ob mittels vereinfachter Verfahren die pränatale Quecksilber Exposition abzuschätzen ist. Die Einführung eines Neugeborenen Umwelt Screenings hätte präventive Bedeutung.

Nutzen für den einzelnen Probanden: Keine

Risiko für den Probanden: Es müsste beim Neugeborenen screening, das sowieso erfolgt, ein weiterer Blutstropfen für diese zusätzlichen Untersuchungen gewonnen werden.

Workpackage: 14.1

Inzidenz, Lokalisation und Risikofaktoren kindlicher Knochenbrüche

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Högler, Pädiatrie, JKU Linz

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Knochenbrüche bei Kindern sind relativ häufig, verglichen mit Erwachsenen. Dies hat vor allem mit der Vulnerabilität des wachsenden Skelettsystems zu tun, und den damit assoziierten Kräften die physiologisch zunehmen, allen voran die Muskelkraft. Die Häufigkeit kindlicher Knochenbrüche ist bisher nur in Querschnittsstudien untersucht (54). Abgesehen von seltenen monogenetischen Krankheiten (zB Glasknochen) ist wenig bekannt über epigenetische oder umweltbedingte Risikofaktoren für erhöhte Frakturanfälligkeit bei Kindern und Jugendlichen. Die Tatsache dass stattgehabte Frakturen zu erneuten Frakturen prädisponieren (55) und Pubertät und Knochenreifung einhergehen (56) legt eine ursächliche, epigenetische Genese nahe. Schon das sich intrauterin entwickelnde Skelett ist abhängig von adäquater Versorgung mit Mineralien und Vitamin D. Späte Pubertät, Übergewicht und reduzierte körperliche Aktivität gelten als weiter mögliche Ursachen warum Kinder vermehrt Frakturen entwickeln.

3. Projektziele/Hypothese

Die Hypothese ist, dass bei den Kindern und Jugendlichen die Frakturen entwickeln, Unterschiede bestehen in der epigenetischen Signatur oder dem Vitamin D Status bei Geburt, der frühkindlichen Gewichtszunahme, dem Pubertätsbeginn, der aktuellen Wachstumsgeschwindigkeit oder körperlichen Inaktivität (repräsentiert durch die in der Studie gemessene Expositionszeit zu digitalen Medien). Dazu soll in der KUNO Kids Kohorte bei allen Jahreskontrollen ab dem 4. Lebensjahr neben Länge, Gewicht auch nach dem Pubertätsstadium (Visual Tanner Scale) und Frakturen gefragt werden, inklusive deren Lokalisation und Schweregrad des Traumas.

4. Primäres Outcome:

- Unterschiede in der epigenetischen Signatur, dem Vitamin D Status bei Geburt, dem Pubertätsbeginn, der frühkindlichen Gewichtszunahme, der Inaktivität bei Kindern mit Frakturen im Vergleich zu Kindern ohne Frakturen.
- Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzraten von Frakturen bei Kindern und Jugendlichen, und Epidemiologie von Fraktur Lokalisation und Traumaschweregrad

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Datenerhebung bei allen Jahreskontrollen
- **Ein/Ausschlusskriterium:** alle Kinder werden gescreent
- **Methodik**
 - KUNO Kids Fragebogen erweitert ab dem 4.LJ, jährlich:
 - Visual Tanner Scale (getrennt für Mädchen und Knaben), z.B. <https://www.ferring.at/media/1258/fg004513-buch-auxologische-diagnostik.pdf>
 - Die Frage nach Knochenbrüchen wird erweitert um Lokalisations-Regionen des Bruches (Finger/Hand, Unterarm, Oberarm, Schulter, Wirbelsäule, Rippen, Kopf, Fuß, Unterschenkel, Oberschenkel) und dem Schweregrad des Traumas mit Beispielen: Schweres Trauma (z.B. Autounfall, Skiunfall), moderates Trauma (z.B. Sturz aus vollem Lauf, Sprung, Kontaktsport) oder leichtem Trauma (keines erinnerlich, Sturz beim Gehen, Anstoßen).
 - 25OH vitamin D aus Nabelschnurblut
 - GWAS bei Kindern mit Frakturen und einem repräsentativen Randomsample von Kindern ohne Frakturen
 - Anthropometrie, frühkindliche Gewichtszunahme, Expositionszeit zu digitalen Medien, Ernährung, Ethnizität, etc liegen zur multifaktoriellen Analyse vor.

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Erkenntnisse über die Entstehung von Frakturanfälligkeit, was wiederum Konsequenzen hat auf die Gesundheit als Erwachsener und Langzeitüberleben.

Nutzen für den einzelnen Probanden: nein

Risiko für den Probanden: Keines

Workpackage: 14.2

Epigenetik und Vitamin D Status des Neugeborenen bei der Entstehung von Autismus

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Högler, Pädiatrie, JKU Linz
Prof. Brunner, MEDBO, Regensburg

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Die skelettalen Effekte von Vitamin D sind hinlänglich bekannt. Vitamin D Rezeptoren sitzen aber in fast allen Organen und extraskelettale Effekte dieses kutanen, als Antwort auf UV-Licht Exposition produzierten Pro-Hormons werden intensiv beforscht. Der Vitamin D Status ist daher vor allem abhängig von den Jahreszeiten und Hautfarbe, und Schwangere wie Säuglinge haben einen hohen Bedarf. In letzter Zeit mehren sich Studien die den Vitamin D Status des Neugeborenen, und damit das intrauterine Milieu, mit der späteren Entwicklung von Autismus assoziieren (57, 58). Autismus ist häufig, und betrifft etwa 1:68 Kindern in den USA, was epi/genetische Faktoren nahelegt (59). Longitudinale Untersuchungen sind nicht vorhanden bzw. nicht eindeutig. Auch eine Assoziation zwischen Vitamin D Spiegel bei Geburt und der epigenetischen Signatur selbst bei Geburt ist nicht untersucht.

3. Projektziele/Hypothese

Die Hypothese ist, dass bei den Kindern, die mit einem Vitamin D Mangel geboren wurden (25OH vitamin D unter 25nmol/L), häufiger autistische Züge haben als Kinder deren Vitamin D Spiegel bei Geburt oberhalb des Defizienzbereichs lag. Dazu werden Eltern ab dem 4.LJ jährlich befragt ob beim Kind die Diagnose Autismus/Asperger gestellt wurde. Ein weiteres Ziel der Studie ist der Vergleich epigenetischer Faktoren zwischen Kindern mit/ohne Autismus.

4. Primäres Outcome:

- Unterschiede in der epigenetischen Signatur und der Autismusentwicklung zwischen Kindern mit niedrigen und nicht niedrigem 25OH vitamin D bei Geburt.
- Unterschiede in der epigenetischen Signatur bei Kindern mit/ohne Vitamin D Mangel im Vergleich zu den bisher gesunden Individuen.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Geburt und Jährlich ab dem 4.LJ
- **Ein/Ausschlusskriterium:** alle Kinder werden gescreent
- **Methodik**
 - 25OH Vitamin D Messung im Nabelschnurblut
 - Fragen nach Diagnosestellung einer Autismusspektrumsstörung jährlich
 - Genomweite Mutationsanalyse (GWAS - Epigenetische Signatur) bei betroffenen Kindern und einem alters- und geschlechts-gematchtem Random Sample Nicht-Betroffener, Expositionszeit zu digitalen Medien, Ernährung, Ethnizität, etc liegen zur multifaktoriellen Analyse vor.

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Erkenntnisse über Entwicklung von Autismus und dem Effekt von Vitamin D.

Nutzen für den einzelnen Probanden: nein

Risiko für den Probanden: Keines

Workpackage: 14.3

Risikofaktoren für die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen bei Kindern

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Högler, Lehrstuhl Pädiatrie, JKU Linz

Co-PI: Dr. Wurm, Pädiatrie, KUNO-Standort St. Hedwig

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Eines der großen Mysterien in der Medizin sind Autoimmunerkrankungen (AIE). Aus unklaren Ursachen richtet sich das Immunsystem gegen größtenteils endokrine Drüsen. Abgesehen von ganz seltenen genetisch bedingten Autoimmunpolyendokrinopathien (APS), und dem Wissen, dass das weibliche Geschlecht und die Pubertät für AIEs prädisponieren, gibt es epidemiologisch wenig Hinweise um die Entstehung der Autoimmunität. Auch in diesem Bereich wird eine frühkindliche oder vorgeburtliche Genese diskutiert, aber longitudinale Studien fehlen – epigenetische Faktoren, Mangel an Spurenelement oder Vitamin D werden diskutiert (60–62). Zudem ist nicht bekannt, ob alle Kinder die Antikörper entwickeln gegen endokrine Drüsen (Pankreas, Schilddrüse, Leber, u.a.), auch tatsächlich erkranken. Epidemiologische Studien, die sich auf rein symptomatische Patienten konzentrieren, repräsentieren wahrscheinlich nicht die tatsächliche Autoimmunitätsentwicklung.

3. Projektziele/Hypothese

Die Hypothese ist, dass die Entwicklung von Autoantikörpern mit spezifischen epigenetischen Signaturen oder dem Vitamin D Spiegel bei Geburt assoziiert ist. Dazu werden bei allen Kindern im Rahmen einer im KUNO Kids Programm vorgesehenen Blutabnahme organspezifische Antikörper bestimmt und Eltern ab dem 4.LJ jährlich befragt, ob beim Kind die Diagnose einer AIE gestellt wurde.

4. Primäres Outcome:

- Unterschiede in der epigenetischen Signatur und dem 25OH Vitamin Spiegel bei Geburt zwischen Kindern mit/ohne AI Antikörperentwicklung, bzw mit/ohne AIE Entwicklung.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Geburt und jährlich ab dem 4.LJ

- **Ein/Ausschlusskriterium: alle Kinder werden gescreent**
- **Methodik**
 - 25OH vitamin D Messung im Nabelschnurblut
 - Autoantikörper Screening Test bei allen Kindern wenn im KUNO Kids Programm eine Blutabnahme vorgesehen ist: Thyroid AB, GAD AB, tTG AB, ANA
 - Fragen nach Diagnosestellung einer Autoimmunerkrankung jährlich
 - Epigenetische Signatur, Expositionszeit zu digitalen Medien, Ernährung, Ethnizität, etc. liegen zur multifaktoriellen Analyse vor.

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Erkenntnisse über Entwicklung von Autoimmunität und dessen Zusammenhang mit dem Vitamin D Status bei Geburt.

Nutzen für den einzelnen Probanden: nein

Risiko für den Probanden: Keines

Workpackage: 14.4

Die Entwicklung der Adipositas: Frühe Risikofaktoren für Komplikationen der Arteriosklerose in der Jugend

1. Projektleitung (PI)

PI: Prof. Högler, Pädiatrie, JKU Linz

Prof. Melter, KUNO- Standorte UKR und St. Hedwig, Regensburg

2. Ausgangssituation/ Stand der Forschung

Etwa ein Drittel aller Jugendlichen sind übergewichtig und der Beginn dieser Übergewichtigkeit beginnt meist in den ersten 2-6 Lebensjahren. Die negativen medizinischen wie sozialen Effekte des Übergewichts sind größtenteils bekannt, auch die limitierte Risikowahrnehmung der Eltern bei der Ernährung ihrer Kinder. Es wird vermutet, dass das Ernährungsverhalten der Mutter vor und in der Schwangerschaft über DNA Methylierung das POMC System, das für den Hunger zuständig ist, beeinflusst wird (nutritional programming). Wie sich die Adipositas entwickelt und welche frühen Biomarker der Arteriosklerose Komplikationen ankündigen, ist nicht ausreichend erforscht, auch nicht wie sich die elterliche Problemwahrnehmung über die Zeit verändert.

3. Projektziele/Hypothese

Die **erste** Hypothese ist, dass bei den Kindern und Jugendlichen die Adipositas entwickeln werden, bereits Unterschiede in der epigenetischen Signatur bei Geburt bestehen und Risikofaktoren das verstärken (Gewicht Eltern, mütterlicher Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, Kalorienzufuhr und körperliche Inaktivität). Die **zweite** Hypothese ist, dass Biomarker Konzentrationen der Arteriosklerose bei adipösen Kindern frühzeitig im Leben verändert sind und als Prädiktor von (späteren) Veränderungen der Intima Dicke verwendet werden können. Die **dritte** Hypothese ist, dass die elterliche Risikowahrnehmung sich bei adipösen Kindern im Laufe des Wachstums nicht verändert

4. Primäres Outcome:

- Unterschiede in der epigenetischen Signatur

- Gewicht der Eltern vor der Schwangerschaft und der Gewichtszunahme der Mutter in der Schwangerschaft, dem Pubertätsbeginn, der frühkindlichen Gewichtszunahme, der Inaktivität und von Biomarker Konzentrationen bei adipösen Kindern im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern.
- Nahrungsgewohnheiten, Gesamtkalorien und Risikowahrnehmung der Eltern (Nahrung, Aktivität) von übergewichtigen und normalgewichtigen Kindern.

5. Arbeitsplan

- **Untersuchungszeitpunkt:** Datenerhebung bei allen Jahreskontrollen
- **Ein/Ausschlusskriterium:** alle Kinder
- **Methodik**
 - Fragebogen inkl. Visual Tanner Scale ab 5.Lj.
 - Epigenetik
 - Sonographie der Karotiden (Intima Dicke) im 5.LJ
 - Serum Biomarker Messung (Insulin, Lipide, neue Arteriosklerose Marker)

6. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nutzen für Klinik und Wissenschaft: Erkenntnisse über Entwicklung von Adipositas, elterliche Wahrnehmung und Biomarker von Arteriosklerose-Risiko.

Nutzen für den einzelnen Probanden: Früherkennung von Arteriosklerose-Risiko.

Risiko für den Probanden: Keines

Literatur

10.Literatur

1. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303(6809):1019–22. doi: 10.1136/bmj.303.6809.1019.
2. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35(7):595–601. doi: 10.1007/bf00400248.
3. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299(6710):1259–60. doi: 10.1136/bmj.299.6710.1259.
4. Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A et al. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447(7145):661–78. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/nature05911>.
5. Renz H, Mutius E von, Brandtzaeg P, Cookson WO, Autenrieth IB, Haller D. Gene-environment interactions in chronic inflammatory disease. *Nat Immunol* 2011; 12(4):273–7. doi: 10.1038/ni0411-273.
6. Rappaport SM. Discovering environmental causes of disease. *J Epidemiol Community Health* 2012; 66(2):99–102. doi: 10.1136/jech-2011-200726.
7. Blaser MJ. The microbiome revolution. *J Clin Invest* 2014; 124(10):4162–5. doi: 10.1172/JCI78366.
8. Ege MJ, Mayer M, Normand A-C, Genuneit J, Cookson WOCM, Braun-Fahrlander C et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011; 364(8):701–9. doi: 10.1056/NEJMoa1007302.
9. Michel S, Busato F, Genuneit J, Pekkanen J, Dalphin J-C, Riedler J et al. Farm exposure and time trends in early childhood may influence DNA methylation in genes related to asthma and allergy. *Allergy* 2013; 68(3):355–64. doi: 10.1111/all.12097.
10. Kabesch M, Adcock IM. Epigenetics in asthma and COPD. *Biochimie* 2012; 94(11):2231–41. doi: 10.1016/j.biochi.2012.07.017.
11. Kamtsiuris P, Bergmann E, Rattay P, Schlaud M. Use of medical services. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50(5-6):836–50. doi: 10.1007/s00103-007-0247-1.
12. Maggi S, Irwin LJ, Siddiqi A, Hertzman C. The social determinants of early child development: an overview. *J Paediatr Child Health* 2010; 46(11):627–35. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01817.x.
13. Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, Antonelli TA, Gortmaker SL, Osganian SK et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med* 2012; 367(15):1407–16. doi: 10.1056/NEJMoa1203388.
14. Ebbeling CB, Feldman HA, Osganian SK, Chomitz VR, Ellenbogen SJ, Ludwig DS. Effects of decreasing sugar-sweetened beverage consumption on body weight in adolescents: a randomized, controlled pilot study. *Pediatrics* 2006; 117(3):673–80. doi: 10.1542/peds.2005-0983.
15. Morrison JL, Duffield JA, Muhlhauser BS, Gentili S, McMillen IC. Fetal growth restriction, catch-up growth and the early origins of insulin resistance and visceral obesity. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(4):669–77. doi: 10.1007/s00467-009-1407-3.

16. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010; 42(11):937–48. doi: 10.1038/ng.686.
17. Köttgen A, Pattaro C, Böger CA, Fuchsberger C, Olden M, Glazer NL et al. New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2010; 42(5):376–84. doi: 10.1038/ng.568.
18. Bradfield JP, Taal HR, Timpson NJ, Scherag A, Lecoecur C, Warrington NM et al. A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci. *Nat Genet* 2012; 44(5):526–31. doi: 10.1038/ng.2247.
19. Mira-Escolano M-P, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, Roca M, Cutillas-Tolín A, López-Espín JJ et al. Anogenital distance of women in relation to their mother's gynaecological characteristics before or during pregnancy. *Reprod Biomed Online* 2014; 28(2):209–15. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.09.026.
20. Thankamony A, Lek N, Carroll D, Williams M, Dunger DB, Acerini CL et al. Anogenital distance and penile length in infants with hypospadias or cryptorchidism: comparison with normative data. *Environ Health Perspect* 2014; 122(2):207–11. doi: 10.1289/ehp.1307178.
21. Hsieh MH, Eisenberg ML, Hittelman AB, Wilson JM, Tasian GE, Baskin LS. Caucasian male infants and boys with hypospadias exhibit reduced anogenital distance. *Hum Reprod* 2012; 27(6):1577–80. doi: 10.1093/humrep/des087.
22. Hsieh MH, Breyer BN, Eisenberg ML, Baskin LS. Associations among hypospadias, cryptorchidism, anogenital distance, and endocrine disruption. *Curr Urol Rep* 2008; 9(2):137–42.
23. Chang S-J, Chiang I-N, Lin C-D, Hsieh C-H, Yang SS-D. Obese children at higher risk for having overactive bladder symptoms: a community-based study. *Neurourol Urodyn* 2015; 34(2):123–7. doi: 10.1002/nau.22532.
24. Gontard A von. Urinary incontinence in children with special needs. *Nat Rev Urol* 2013; 10(11):667–74. doi: 10.1038/nrurol.2013.213.
25. Veiga ML, Lordêlo P, Farias T, Barroso C, Bonfim J, Barroso U. Constipation in children with isolated overactive bladders. *J Pediatr Urol* 2013; 9(6 Pt A):945–9. doi: 10.1016/j.jpuro.2013.01.013.
26. Borch L, Hagstroem S, Bower WF, Siggaard Rittig C, Rittig S. Bladder and bowel dysfunction and the resolution of urinary incontinence with successful management of bowel symptoms in children. *Acta Paediatr* 2013; 102(5):e215–20. doi: 10.1111/apa.12158.
27. Wesnes SL. Weight and urinary incontinence: the missing links. *Int Urogynecol J* 2014; 25(6):725–9. doi: 10.1007/s00192-013-2268-7.
28. Nauta AJ, Ben Amor K, Knol J, Garssen J, van der Beek EM. Relevance of pre- and postnatal nutrition to development and interplay between the microbiota and metabolic and immune systems. *Am J Clin Nutr* 2013; 98(2):586S–93S. doi: 10.3945/ajcn.112.039644.
29. Härtel C, Gille C, Orlikowsky TW. Kolonisation oder Infektion bei Früh- und Neugeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2014; 162(5):394–402. doi: 10.1007/s00112-013-2973-9.
30. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014; 146(6):1489–99. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.009.
31. Wills ES, Jonkers DMAE, Savelkoul PH, Masclee AA, Pierik MJ, Penders J et al. Fecal Microbial Composition of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients in

- Remission and Subsequent Exacerbation. PLoS ONE 2014; 9(3):e90981. doi: 10.1371/journal.pone.0090981.
32. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, van Treuren W, Ren B et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014; 15(3):382–92. doi: 10.1016/j.chom.2014.02.005.
 33. Pozo-Rubio T, Olivares M, Nova E, Palma G de, Mujico JR, Ferrer MD et al. Immune development and intestinal microbiota in celiac disease. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012:654143. doi: 10.1155/2012/654143.
 34. Caminero A, Herrán AR, Nistal E, Pérez-Andrés J, Vaquero L, Vivas S et al. Diversity of the cultivable human gut microbiome involved in gluten metabolism: isolation of microorganisms with potential interest for coeliac disease. *FEMS Microbiol Ecol* 2014; 88(2):309–19. doi: 10.1111/1574-6941.12295.
 35. Tseng J-J, Lai M-S, Lin M-C, Fu Y-C. Stool color card screening for biliary atresia. *Pediatrics* 2011; 128(5):e1209-15. doi: 10.1542/peds.2010-3495.
 36. Jimenez-Rivera C, Jolin-Dahel KS, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Benchimol EI. International incidence and outcomes of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(4):344–54. doi: 10.1097/MPG.0b013e318282a913.
 37. Rattay P, Butschalowsky H, Rommel A, Prutz F, Jordan S, Nowossadeck E et al. Utilization of outpatient and inpatient health services in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6):832–44. doi: 10.1007/s00103-013-1665-x.
 38. Augustin M, Franzke N, Beikert FC, Stadler R, Reusch M, Schmitt J et al. Allergies in Germany -- prevalence and perception by the public. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11(6):514–20. doi: 10.1111/j.1610-0387.2012.08049.x.
 39. Schmitt J, Schmitt NM, Kirch W, Meurer M. Outpatient care and medical treatment of children and adults with atopic eczema. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7(4):345–51. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06967.x.
 40. Kamtsiuris P, Atzpodien K, Ellert U, Schlack R, Schlaud M. Prevalence of somatic diseases in German children and adolescents. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50(5-6):686–700. doi: 10.1007/s00103-007-0230-x.
 41. Erhart M, Holling H, Bettge S, Ravens-Sieberer U, Schlack R. The German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS): risks and resources for the mental development of children and adolescents. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50(5-6):800–9. doi: 10.1007/s00103-007-0243-5.
 42. Heindel JJ, Balbus J, Birnbaum L, Brune-Drisse MN, Grandjean P, Gray K et al. Developmental Origins of Health and Disease: Integrating Environmental Influences. *Endocrinology* 2015; 156(10):3416–21. doi: 10.1210/EN.2015-1394.
 43. Lu C, Zhang W, Zheng X, Sun J, Chen L, Deng Q. Combined effects of ambient air pollution and home environmental factors on low birth weight. *Chemosphere* 2019; 240:124836. doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.124836.
 44. Klepac P, Locatelli I, Korošec S, Künzli N, Kukec A. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: A comprehensive review and identification of environmental public health challenges. *Environ Res* 2018; 167:144–59. doi: 10.1016/j.envres.2018.07.008.

45. Landrigan PJ, Fuller R, Fisher S, Suk WA, Sly P, Chiles TC et al. Pollution and children's health. *Sci Total Environ* 2019; 650(Pt 2):2389–94. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.09.375.
46. Böse-O'Reilly S, Gerber A, Feyer I, Lauterbach KW. Umweltbedingte Kosten in der Pädiatrie, in *Gesundheitsökonomie und Pädiatrie*. In: Gerber-Grote A, Lauterbach K, Bartels D, Hrsg. *Gesundheitsökonomie und Pädiatrie: Mit 50 Tabellen*. Stuttgart: Schattauer; 2006. S. 91–103.
47. Schulz H, Karrasch S, Bölke G, Cyrus J, Hornberg C, Pickford R et al. Atmen: Luftschadstoffe und Gesundheit – Teil III. *Pneumologie* 2019; 73(7):407–29. doi: 10.1055/a-0920-6423.
48. Garí M, Koch HM, Pälme C, Jankowska A, Wesołowska E, Hanke W et al. Determinants of phthalate exposure and risk assessment in children from Poland. *Environ Int* 2019; 127:742–53. doi: 10.1016/j.envint.2019.04.011.
49. Jankowska A, Polańska K, Koch HM, Pälme C, Waszkowska M, Stańczak A et al. Phthalate exposure and neurodevelopmental outcomes in early school age children from Poland. *Environ Res* 2019:108829.
50. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol* 2014; 13(3):330–8. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70278-3.
51. Ha E, Basu N, Bose-O'Reilly S, Dórea JG, McSorley E, Sakamoto M et al. Current progress on understanding the impact of mercury on human health. *Environ Res* 2017; 152:419–33. doi: 10.1016/j.envres.2016.06.042.
52. Landrigan PJ, Wright RO, Birnbaum LS. Mercury toxicity in children. *Science* 2013; 342(6165):1447. doi: 10.1126/science.342.6165.1447.
53. Steckling N, Gotti A, Bose-O'Reilly S, Chapizanis D, Costopoulou D, Vocht F de et al. Biomarkers of exposure in environment-wide association studies - Opportunities to decode the exposome using human biomonitoring data. *Environ Res* 2018; 164:597–624. doi: 10.1016/j.envres.2018.02.041.
54. Cooper C, Dennison EM, Leufkens HGM, Bishop N, van Staa TP. Epidemiology of childhood fractures in Britain: a study using the general practice research database. *J Bone Miner Res* 2004; 19(12):1976–81. doi: 10.1359/JBMR.040902.
55. Escott BG, To T, Beaton DE, Howard AW. Risk of Recurrent Fracture: A Population-Based Study. *Pediatrics* 2019; 144(2). doi: 10.1542/peds.2017-2552.
56. Bonjour J-P, Chevalley T. Pubertal timing, bone acquisition, and risk of fracture throughout life. *Endocr Rev* 2014; 35(5):820–47. doi: 10.1210/er.2014-1007.
57. Ali A, Vasileva S, Langguth M, Alexander S, Cui X, Whitehouse A et al. Developmental Vitamin D Deficiency Produces Behavioral Phenotypes of Relevance to Autism in an Animal Model. *Nutrients* 2019; 11(5). doi: 10.3390/nu11051187.
58. Schmidt RJ, Niu Q, Eyles DW, Hansen RL, Iosif A-M. Neonatal vitamin D status in relation to autism spectrum disorder and developmental delay in the CHARGE case-control study. *Autism Res* 2019; 12(6):976–88. doi: 10.1002/aur.2118.
59. Eshraghi AA, Liu G, Kay S-IS, Eshraghi RS, Mittal J, Moshiree B et al. Epigenetics and Autism Spectrum Disorder: Is There a Correlation? *Front Cell Neurosci* 2018; 12:78. doi: 10.3389/fncel.2018.00078.
60. Murdaca G, Tonacci A, Negrini S, Greco M, Borro M, Puppo F et al. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun Rev* 2019; 18(9):102350. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102350.
61. Czaja AJ. Epigenetic changes and their implications in autoimmune hepatitis. *Eur J Clin Invest* 2018; 48(4). doi: 10.1111/eci.12899.

62. Carlberg C. Nutrigenomics of Vitamin D. *Nutrients* 2019; 11(3). doi: 10.3390/nu11030676.

ADDENDUM

- A. Fragen aus Rekrutierung
- B. Fragen aus Follow-up
- C. Aufklärungsbogen bei Rekrutierung in der Schwangerenambulanz
- D. Einverständniserklärung bei Rekrutierung in der Schwangerenambulanz
- E. Anschreiben für werdende Eltern