

Bundesgesundheitsbl 2012 · 55:864–874
 DOI 10.1007/s00103-012-1485-4
 Online publiziert: 7. Juni 2012
 © Springer-Verlag 2012

J. Heinrich¹ · I. Brüske¹ · M. Schnappinger¹ · M. Standl¹ · C. Flexeder¹ · E. Thiering¹ · C. Tischer¹ · C.M.T. Tiesler^{1,2} · G. Kohlböck¹ · C.M. Wenig^{3,4} · C.P. Bauer⁵ · B. Schaaf⁶ · A. von Berg⁷ · D. Berdel⁷ · U. Krämer⁸ · C. Cramer⁸ · I. Lehmann⁹ · O. Herbarth¹⁰ · H. Behrendt¹¹ · J. Ring¹¹ · J. Kühnisch¹² · S. Koletzko²

¹ Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Epidemiologie I, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg

² Dr. von Hauner'sches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität München, München

³ Institut für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen und Münchner Zentrum für Gesundheitswissenschaften, Ludwig-Maximilians-Universität München, München

⁴ Institut für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen, Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Neuherberg

⁵ Kinderklinik der Technischen Universität München, München

⁶ Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Bad Honnef

⁷ Forschungsinstitut, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Marien-Hospital, Wesel

⁸ Leibniz-Institut für Umweltmedizinische Forschung (IUF), Düsseldorf

⁹ Department Expositions- und Epidemiologie, UFZ – Helmholtz Zentrum, Leipzig

¹⁰ Institut für Umweltmedizin und Hygiene, Medizinische Fakultät, Universität Leipzig, Leipzig

¹¹ Zentrum Allergie und Umwelt (ZAUM), Technische Universität München und Helmholtz Zentrum München, München

¹² Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, München

Die zwei deutschen Geburtskohorten GINIplus und LISAplus

Hintergrund

Warum sind Geburtskohorten überhaupt notwendig?

Es gibt mehrere zwingende Gründe, als Design eine Geburtskohorte oder eine Schwangerschaftskohorte zu nutzen, wenn es darum geht, den natürlichen Verlauf nichtübertragbarer Erkrankungen und intermediärer Phänotypen vom Kindesalter bis hinein in das Erwachsenenalter zu untersuchen und deren Determinanten zu identifizieren. Die wegweisenden Publikationen von Barker et al. 1989 [1] und Hales et al. 1991 [2] haben beeindruckend gezeigt, dass die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen und des metabolischen Syndroms im Erwachsenenalter in inverser Beziehung zum Geburtsgewicht stehen. Dieses ur-

sprüngliche Konzept, das für kardio-metabolische Erkrankungen entwickelt wurde, wurde kurze Zeit später auf böseartige Neubildungen [3] und weiterhin auf ein breites Spektrum an gesundheitlichen Problemen wie Allergien, seelische Gesundheit, Übergewicht und Knochenmineralisation ausgeweitet. Heute wird die ursprüngliche sogenannte Barker-Hypothese unter der allgemeinen Bezeichnung „Developmental Program“ verallgemeinert [4]. Insofern spielt die fötale und die frühe postnatale Entwicklung offensichtlich eine entscheidende Rolle für den natürlichen Verlauf häufiger chronischer Erkrankungen und deren Determinanten bis in das fortgeschrittene Erwachsenenalter hinein [3, 5].

Eine retrospektive Einschätzung der Exposition in der perinatalen Entwicklungsphase ist fehleranfällig. Das Auftre-

ten einer Erkrankung oder Funktionseinschränkung kann ein selektives Reporting für die vermeintlich vorangegangene Exposition nach sich ziehen. Dieses Problem haben prospektive Geburtskohortenstudien in einem geringeren Ausmaß. Manche der Zielgrößen, wie zum Beispiel Neurodermitis oder Symptome wie pfeifende oder brummende Atemgeräusche, können transient sein. Eine Einschätzung solcher transienten Symptome in der frühen Kindheit ist retrospektiv nur bedingt möglich. Demzufolge gestatten es ausschließlich Daten aus prospektiven Geburtskohorten, eine zeitabhängige phänotypische Charakterisierung wie zum Beispiel von „Early“- „Persistent“- und „Late-onset“-Phänotypen valide vorzunehmen und die zeitliche Abfolge von der Exposition bis zum Auftreten von Symptomen und Erkan-

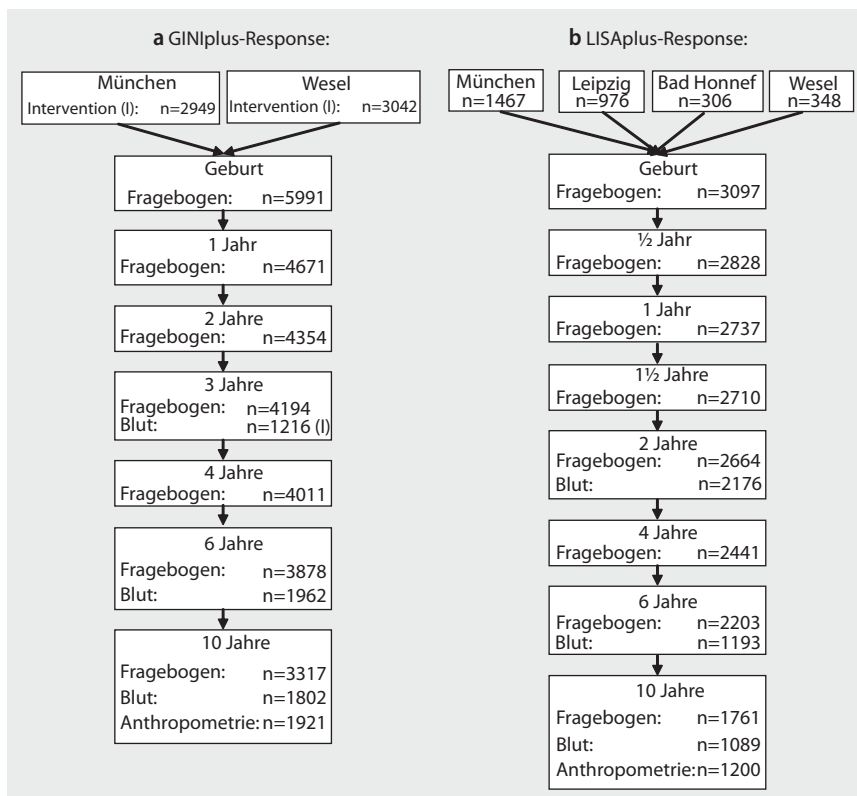


Abb. 1 ▲ Untersuchungsablauf und Response bei der GINIplus-Studie (a) und der LISApplus-Studie (b) [15]

kungen im frühen Lebensalter sachgerecht zu evaluieren.

Hauptziele von GINIplus und LISApplus

Die beiden Geburtskohorten GINIplus (The German Infant Study on the Influence of Nutrition Intervention plus Air pollution and Genetics on Allergy Development) und LISApplus (Influence of Life-style factors on Development of the Immune System and Allergies in East and West Germany plus Air Pollution and Genetics on Allergy Development) verfolgen gleiche Hauptziele, auf die im Nachfolgenden besonders eingegangen wird.

Die Hauptziele der beiden Geburtskohorten GINIplus und LISApplus bestehen darin, den natürlichen Verlauf häufiger chronischer Erkrankungen im Kindesalter sowie intermediäre Phänotypen und Funktionseinschränkungen zu beschreiben. Das bezieht sich im Einzelnen auf das Wachstum und die Entwicklung von Unter- beziehungsweise Übergewicht, auf allergische Erkrankungen

wie Asthma, Heuschnupfen, Neurodermitis, auf die allergische Sensibilisierung gegen häufige inhalative und Nahrungsmittel-Allergene, auf häufige nichtallergische Erkrankungen im Kindesalter, wie zum Beispiel Mittelohrentzündungen, auf emotionale Probleme und Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörungen. Der natürliche Verlauf dieser Zielgrößen wird speziell vor dem Ost-West-Hintergrund, für Mädchen und Jungen separat und abhängig vom sozialen Hintergrund der Familien der Kinder analysiert. Zusätzlich wird die Rolle folgender weiterer potenzieller Determinanten prospektiv analysiert: Außenluftschadstoffe, Innenraum-schadstoffe wie Zigarettenrauch und Allergene im Innenraum sowie Schimmelpilzbestandteile und bakterielle Komponenten im Hausstaub, Ernährungsfaktoren wie die frühkindliche Ernährung durch Stillen, Verzehr von Antioxidantien und Fetten, physische Aktivität und vieles mehr. Die Bestimmung von spezifischen Immunglobulin-E (IgE)-Antikörpern im Blut, der Fettsäurezusammensetzung in den Phospholipiden und von

Entzündungsmarkern ermöglicht ferner die Einschätzung sogenannter intermediärer Phänotypen, die sich im Mittelfeld der Kausalkette zwischen Exposition und Erkrankung befinden. Und schließlich sind die potenziellen Effektmodifikationen durch genetische Polymorphismen im Wechselspiel zwischen Exposition und Zielgröße zu evaluieren und die Kosten durch Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitswesens zu schätzen.

Design von GINIplus und LISApplus

Beide Studien sind im Design weitgehend identisch. Auf Details wird im Folgenden eingegangen.

GINIplus – The German Infant Study on the Influence of Nutrition Intervention plus Air pollution and Genetics on Allergy Development

Die GINIplus-Studie ist eine prospektive populationsbasierte Geburtskohortenstudie. Gesunde, reife Neugeborene deutscher Herkunft mit einem Geburtsgewicht über 2500 g wurden vom 01.09.1995 bis 31.12.1997 (München) beziehungsweise bis 30.06.1998 (Wesel) in geburtshilflichen Kliniken im Raum München (zehn Kliniken) und Wesel (acht Kliniken) rekrutiert. Ausgeschlossen wurden Neugeborene, deren Mütter an einer chronischen, immunologisch relevanten Erkrankung, wie zum Beispiel Diabetes, HIV oder Autoimmunopathien, litten oder drogenbeziehungsweise alkoholabhängig waren. Kinder, deren Eltern die deutsche Sprache nicht ausreichend beherrschten, wurden nicht in die Studie einbezogen. Aus logistischen Gründen wurden ferner Neugeborene ausgeschlossen, deren Familien mehr als 50 km vom Stadtzentrum entfernt wohnten oder einen Wegzug aus der Studienregion planten. GINIplus besteht aus zwei Studienarmen mit speziellen Zielstellungen: der „German Infant Nutritional Intervention Study (GINI-Studie)“ und einer Nicht-Interventionsstudie. Beide Studienarme sind komplementär und basieren auf einer identischen Rekrutierung der Neugeborenen in den gleichen Kliniken zur gleichen Zeit.

Der Interventionsarm der GINIplus-Studie wurde als doppelblind randomisierte und placebokontrollierte Studie (DBRCT) mit hydrolysiertes Formulanahrung bei Kindern mit familiärem Risiko für allergische Erkrankungen während der ersten vier Lebensmonate durchgeführt. Das Design dieses Trials sowie die Ergebnisse wurden kürzlich dargestellt [6]. Kinder ohne familiäre Belastung (bei Vater, Mutter und leiblichen Geschwistern wurden Asthma, Heuschnupfen, Ekzem, Nahrungsmittelallergie oder allergisch bedingte Urtikaria verneint) und jene mit familiärer Belastung, die eine Intervention ablehnten oder aus logistischen Gründen nicht teilnehmen konnten, wurden in dem nicht interventionellen Studienarm weiter beobachtet. Die gesamte GINIplus-Studie besteht aus folgenden Untersuchungsintervallen: Geburt, Jahr 1, 2, 3, 4, 6 und 10 Jahre sowie dem laufenden 15-Jahres-Follow-up (Abb. 1). Von den erfolgreich rekrutierten 5991 Neugeborenen konnten 3317 (55,4%) bis zum Alter von zehn Jahren nachverfolgt werden. Das Untersuchungsspektrum in den einzelnen Untersuchungswellen ist der Tab. 1 zu entnehmen. Des Weiteren sind die Untersuchungsmodule des laufenden 15-Jahres-Follow-up detailliert unter folgendem Weblink einzusehen: www.ginistudie.de. Besonders hervorzuheben werden sollen die angestrebte Nüchternblutentnahme bei allen Kindern der 15-Jahres-Nachuntersuchung und die erfolgreiche Nüchternblutentnahme bei etwa 20% der Kinder im Alter von zehn Jahren.

LISApus – Influence of Life-style factors on Development of the Immune System and Allergies in East and West Germany plus Air Pollution and Genetics on Allergy Development

In die LISApus-Studie wurden 3097 gesunde, reife Neugeborene deutscher Herkunft mit einem Geburtsgewicht über 2500 g zwischen dem 01.11.1997 (München, Leipzig, Bad Honnef) beziehungsweise 01.07.1998 (Wesel) und 31.01.1999 rekrutiert. Es galten dieselben Ausschlussgründe wie bei GINIplus. Rekrutiert wurde in Leipzig (976 Kinder), Mün-

Bundesgesundheitsbl 2012 · 55:864–874 DOI 10.1007/s00103-012-1485-4
© Springer-Verlag 2012

J. Heinrich · I. Brüske · M. Schnappinger · M. Standl · C. Flexeder · E. Thiering · C. Tischer · C.M.T. Tiesler · G. Kohlböck · C.M. Wenig · C.P. Bauer · B. Schaaf · A. von Berg · D. Berdel · U. Krämer · C. Cramer · I. Lehmann · O. Herbarth · H. Behrendt · J. Ring · J. Kühnisch · S. Koletzko

Die zwei deutschen Geburtskohorten GINIplus und LISApus

Zusammenfassung

Zahlreiche chronische Erkrankungen in der Kindheit und im Erwachsenenalter haben ihren Ursprung in der perinatalen Entwicklungsphase und sind zudem möglicherweise transgenerational, epigenetisch beeinflusst. Daher tragen gerade prospektive Geburtskohorten maßgeblich zum Verständnis der Ätiologie von Erkrankungen bei und können veränderbare Risikofaktoren identifizieren. Die beiden populationsbasierten deutschen Geburtskohorten GINIplus und LISApus verfolgen als Hauptziele den natürlichen Verlauf chronischer Erkrankungen im Kindesalter sowie intermediäre Phänotypen und Funktionseinschränkungen zu beschreiben, deren Determinanten zu analysieren und mögliche Effektmodifikationen durch genetische Polymorphismen zu identifizieren. Mitte der 1990er-Jahre wurden in vier Regionen Deutschlands 5991 (GINIplus) beziehungsweise 3097 (LISApus) gesunde reife Neugeborene für ein Langzeit-Follow-up-Programm rekrutiert und bislang mit einer Response von etwa 55% über zehn Jahre

hinweg beobachtet. Es wurden Wachstums- und Gewichtsentwicklung, Infektionskrankheiten und Allergien, seelische Gesundheit, Mundgesundheit, metabolische und inflammatorische Parameter teils im Längsschnitt auf potenzielle Risikofaktoren hin untersucht und der Einfluss genetischer Varianten analysiert. Ergebnisse dieser beiden Geburtskohorten haben den Wissensstand zum Verlauf häufiger Erkrankungen und intermediärer Phänotypen im Längsschnitt maßgeblich bereichert. Ergebnisse dieser Studien sind in zahlreiche internationale Projekte und Consortien mit dem Ziel eingeflossen, deutsche Daten in den europäischen Kontext zu stellen und gemeinsam auszuwerten. Auf diese Weise wurde die Konsistenz der Ergebnisse untersucht und die Power für gemeinsame Analysen erhöht.

Schlüsselwörter

Geburtskohorte · Übergewicht · Allergie · Seelische Gesundheit · Umweltfaktoren

Two German Birth Cohorts: GINIplus and LISApus

Abstract

Numerous chronic diseases in childhood and adulthood have their origins in perinatal life and are potentially influenced by trans-generational epigenetic processes. Therefore, prospective birth cohorts can substantially contribute to our knowledge about the etiology of diseases including modifiable risk factors. The two population-based German birth cohorts GINIplus and LISApus aim to describe the natural course of chronic diseases and intermediate phenotypes in childhood and its determinants, and to identify potential genetic effect modifications. In the mid-1990s, 5,991 (GINIplus) and 3,097 (LISApus) healthy, term newborns were recruited for long-term follow-up in four regions of Germany. The follow-up rate for the first 10 years was about 55%. We analyzed the growth

and development of overweight, infections and allergic diseases, mental and oral health, metabolic and inflammatory parameters and the role of potential risk factors including genetics. The results of these two birth cohorts substantially contribute to the current knowledge about the natural course of these health parameters. These data were included in many international projects and consortia for purposes of international comparisons of prevalence and consistency of findings, and to increase the power of the analyses.

Keywords

Birth cohort · Overweight · Allergy · Mental health · Environmental factors

chen (1467), Wesel (348) und Bad Honnef (306). Hier wurden alle Mütter der infrage kommenden Neugeborenen persönlich nach der Geburt auf der Wochenstation

angesprochen. Insgesamt nahmen etwa 55% der infrage kommenden Familien teil. Es gab folgende Erhebungswellen: Geburt, 3. Monat, 1/2 Jahr, 1 Jahr, 1 1/2, 2, 4, 6 und

	Alter in Jahren								Referenz/Methode	Eigene Schlüsselpublikation
	0	1	2	(3)	4	6	10	15		
Erkrankungen und Symptome (Allergien)	X	X	X	X	X	X	X	X	Allergien (ISAAC) FB ab 6 J. [48]; Ekzem [49]	[50]
Gastrointestinale Beschwerden								X	Questionnaire on Pediatric Gastrointestinal Symptoms [51]	
Soziale Faktoren	X		X			X	X	X	Schulbildung der Eltern Äquivalenzeinkommen	[52]
Impfungen	X	X	X						Aus Mutterpass	
<i>Schadstoffexpositionen</i>										
Passivrauchen	X	X	X	X	X	X	X	X		
Innenraum	X	X	X	X	X	X	X	X		[53]
Außenluft			X			X	X	X		[29]
<i>Gesundheitsverhalten</i>										
Physische Aktivitäten Akzelerometrie						X	X	X	ActiGraph	
<i>Ernährung</i>										
Stillen		X	X							[23]
Itemliste		X	X	X		X				[54]
FFQ							X	X	Food Frequency Questionnaire analog EPIC-Studie entwickelt [55]	[56]
<i>Psychische Auffälligkeiten</i>										
Verhalten							X	X	SDQ [57]	[37]
Depression								X	DesTeen [58]	
Lebensqualität								X	KIDSCREEN-27 [59]	
Medizinische Inanspruchnahme/ Kosten							X	X	Direkte und Indirekte Kosten	[46]
<i>Medizinische Untersuchungen</i>										
Haut			(X)			(X)	(X)	(X)	SCORAD [60]	
Lunge						X	(X)	X	EasyOne (EasyWare) [61]	
FENO							X	X	NIOX MINO	
Anthropometrie			X			X	X	X	Standardisierte eigene Messungen und Ergebnisse aus Mutterpass	[8]
BIA								X	Nutribox (NutriPlus) [62, 63]	
Blutdruck							X	X	Standardmessung nach WHO	
Zahngesundheit							(X)	(X)	DMFT/dmft, Hypomineralisationen (MIH), Gingivitis	[39]
<i>Blutanalysen</i>										
Gesamt-IgE	(X)	(X)	(X)			X	X	X	CAP-FEIA	
Spezif. IgE	(X)	(X)	(X)			X	X	X	RAST	
IgA, IgG-Subklassen	X		(X)							
Virale AK			(X)							
Impf-AK			(X)				X	X		
T-Zell-Immunität	(X)		(X)		(X)	(X)			FACS-Analyse	
Lipide							X	X		
Entzündungsmarker							X	X	CRP, IL-10	
Insulinresistenz							(X)	(X)	HOMA (Nüchternblut) [64]	[65]
Fettsäuren	(X)		(X)			(X)	(X)		Gaschromatographie [66]	[38]

Tab. 1 Untersuchungsspektrum und -instrumente der Geburtskohorten GINIplus und LISApplus (Fortsetzung)

	Alter in Jahren					Referenz/Methode			Eigene Schlüsselpublikation	
	0	1	2	(3)	4	6	10	15		
Genetische Analysen (Allergien und Determinanten)						(X)	(X)		Kandidatengenanalysen und Affymetrix Chip 5.0	
<i>Exposition</i>										
Luftschadstoffe	X		X			X	X	X	land use regression (LUR)	[29]
Hausstaubinhaltsstoffe (Allergene, Endotoxin, Beta-Glucane)	(X)		(X)				(X)			[24]

(X) nur in Teilstichproben, FFQ Food Frequency Questionnaire, SDQ Strengths and Difficulties Questionnaire, FENO Fraktioniertes exhalierendes NO, BIA bioelektrische Impedanzanalyse, AK Antikörper, HOMA-Index Homeostasis Model Assessment, LUR land use regression model.

Tab. 2 Beschreibung der primär rekrutierten Studienpopulationen der GINIplus- und LISApplus-Geburtskohortenstudie

	GINIplus n=5991	LISApplus n=3097
<i>Schulbildung der Eltern</i>		
Beide keine Angabe oder unklarer Abschluss	44 (0,7%)	39 (1,3%)
Beide weniger als 10. Klasse	781 (13,0%)	188 (6,1%)
Mindestens ein Elternteil hat Realschulabschluss, aber kein Elternteil hat Hochschulreife ^a	1750 (29,2%)	906 (29,3%)
Mindestens ein Elternteil hat Hochschulreife ^a	3416 (57,0%)	1964 (63,4%)
<i>Familiäre Belastung für Vater oder Mutter</i>		
Asthma		
Mutter	466 (7,8%)	195 (6,3%)
Vater	390 (6,5%)	163 (5,3%)
Mindestens ein Elternteil	822 (13,7%)	339 (11%)
Heuschnupfen		
Mutter	1577 (26,3%)	891 (28,8%)
Vater	1415 (23,6%)	785 (25,4%)
Mindestens ein Elternteil	2511 (41,9%)	1383 (44,7%)
Ekzem		
Mutter	617 (10,3%)	304 (9,8%)
Vater	300 (5,0%)	152 (4,9%)
Mindestens ein Elternteil	863 (14,4%)	429 (13,9%)

^aHochschulreife beinhaltet: Fachhochschulreife, fachgebundenes und allgemeines Abitur.

10 Jahre. Im Alter von zwei, sechs und zehn Jahren wurden die Kinder medizinisch untersucht (siehe dazu **Abb. 1**).

Von den insgesamt 3097 rekrutierten Neugeborenen wurden 1760 (56,8%) Kinder bis zum Alter von zehn Jahren erfolgreich wieder kontaktiert.

Das Untersuchungsspektrum ist in **Tab. 1** dargestellt.

Die 15-Jahres-Nachuntersuchung ist entsprechend zur 15-Jahres-Untersuchung bei GINIplus geplant.

Deskription

Die primären Rekrutierungszahlen und die Teilnehmeraten an den einzelnen Untersuchungswellen sind der **Abb. 1** zu entnehmen. Die Beschreibung der Studienpopulation mit Blick auf die Verteilung bei der elterlichen Schulbildung sowie auf die familiäre Belastung der Kinder mit Allergien ist in **Tab. 2** dargestellt.

Die Drop-out-Raten bei GINIplus und LISApplus lagen bei 35,3% und 28,9% während der ersten sechs Lebensjahre, sowie

bei 44,6% beziehungsweise 43,1% bis zum zehnten Lebensjahr. Von den 4044 zum GINIplus-Zehnjahresstudienabschnitt eingeladenen Probanden nahmen 3317 (82%) tatsächlich teil. Es verweigerten 176 die Teilnahme aktiv, von 519 erhielten wir keine Rückmeldung (passive Verweigerung), 28 Einladungen waren unzustellbar, und bei zwei Kindern war aufgrund einer schweren Krankheit oder Tod die Teilnahme nicht möglich. Für den Zehnjahresstudienabschnitt von LISApplus wurden 2498 Kinder eingeladen; 1760 von ihnen (70,5%) nahmen teil. Aktiv verweigerten 210 die Teilnahme, ohne Antwort blieben 416 Einladungen, 111 Einladungen konnten trotz vorausgegangener Adressrecherche bei den lokalen Einwohnermeldeämtern nicht zugestellt werden, und ein Kind nahm wegen schwerer Krankheit oder Tod nicht teil.

Die relativ hohe Drop-out-Rate schränkt die Repräsentativität der Kohorte für die Allgemeinbevölkerung im weiteren Verlauf der Beobachtung ein. Diese Limitierung teilen GINIplus und LISApplus mit allen anderen großen Geburtskohorten. Insofern sind Prävalenzangaben, die aus Kohorten abgeleitet werden, mit einer größeren Vorsicht zu interpretieren als Angaben zu Prävalenzen aus Querschnittstudien mit hoher Beteiligung. Auf der anderen Seite liefern Kohorten Daten, die es ermöglichen, das Ausmaß des Non-random-Drop-out durch Non-Responder-Analysen zu quantifizieren.

Während der ersten zehn Lebensjahre wurden etwa 5000 Variablen erhoben und in eine zentrale Datenbank eingepflegt.

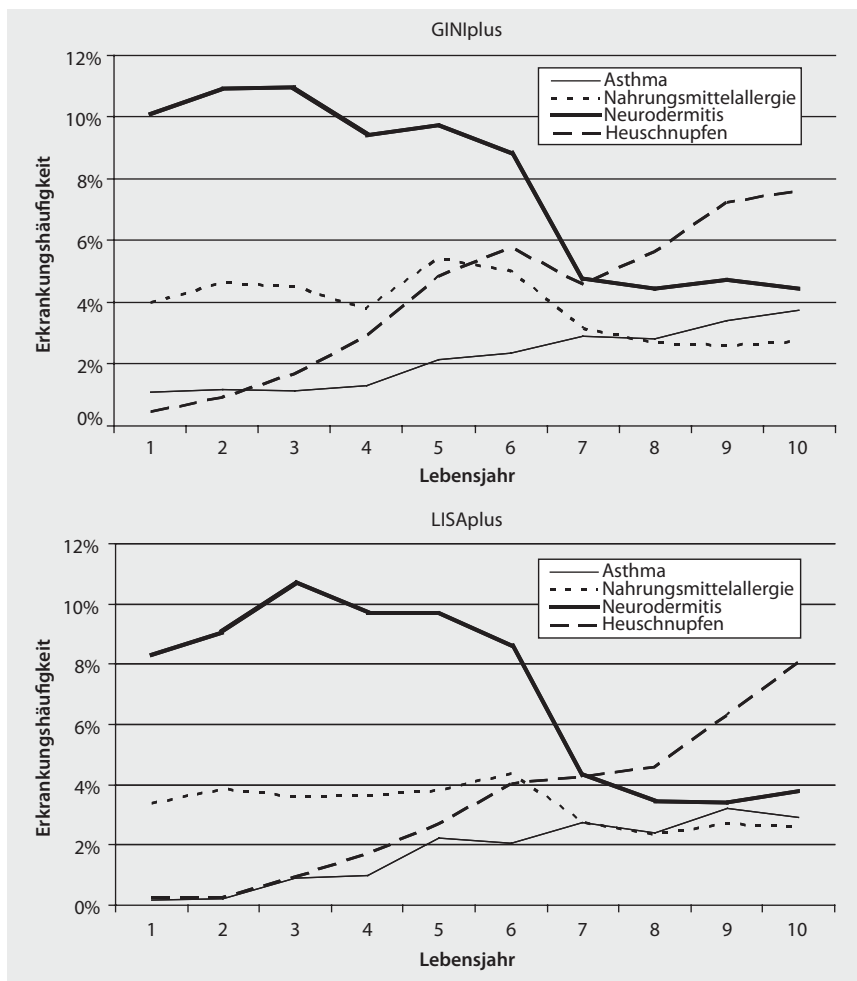


Abb. 2 ▲ Altersabhängiger Verlauf bei allergischen Erkrankungen (dargestellt als Ein-Jahres-Periodenprävalenz) während der ersten zehn Lebensjahre von 5991 beziehungsweise 3097 Kindern der GINI-plus- beziehungsweise LISAPlus-Kohorte [15]

Darstellung ausgewählter Ergebnisse mit speziellem Bezug zu Längsschnittanalysen

Daten der beiden Geburtskohorten wurden in bislang etwa 50 Publikationen veröffentlicht. Im Folgenden werden einige wesentliche Themenbereiche detaillierter dargestellt.

Wachstum und Entwicklung von Übergewicht im Laufe der ersten zehn Lebensjahre

Als kritische Zeitfenster für die Entwicklung von Übergewicht, das auch im Erwachsenenalter bestehen bleibt, werden die pränatale Phase, die ersten Lebensmonate, ein Anstieg des Body-Mass-Index (BMI) bereits ab dem vierten Lebensjahr („Adiposity Rebound“) und die Pubertät

betrachtet [7]. Dabei spielen auch Faktoren wie die Ernährung während der ersten Lebensmonate eine wesentliche Rolle.

Anhand der Daten der GINIplus- und LISAPlus-Studien konnten insbesondere Zusammenhänge zwischen dem Stillen beziehungsweise der Ernährung mit hydrolysierten Formulanahrung und der Gewichtsentwicklung untersucht werden. Während des ersten Lebensjahres zeigten voll gestillte Kinder gegenüber nicht voll gestillten Kindern in den ersten vier Monaten eine langsamere Gewichtszunahme. Außerdem wurde für nicht voll gestillte Babys ein erhöhtes Risiko für Übergewicht während des Beobachtungszeitraumes von sechs Jahren gezeigt [8]. Im Interventionsarm der GINIplus-Studie konnte der Einfluss der unterschiedlichen Formulartypen auf das Wachstum analysiert werden. Eine Er-

nährung mit einer extensiven hydrolysierten Formula auf reiner Casein-Basis führte zu einer vorübergehenden Verzögerung der Gewichtszunahme. Allerdings zeigte sich dieser Effekt nur während des ersten Lebensjahres und nicht als Langzeiteffekt, das heißt weder bis zum Alter von sechs Jahren [9] noch bis zum Alter von zehn Jahren [10]. Darüber hinaus wird die Gewichts- und Größenentwicklung von Kindern, die während der ersten Lebensmonate mit Rapsöl versehener Flaschennahrung ernährt wurden, nicht nachteilig beeinflusst [11]. Neben diesen umweltbezogenen Determinanten können sich auch genetische Faktoren auf das Wachstum auswirken. Dabei zeigte sich für verschiedene Varianten des *FTO*-Gens zwischen dem dritten und sechsten Lebensjahr ein altersabhängiger Einfluss auf die Entwicklung des BMI [12]. In internationalen Forschungsprojekten trugen die Daten aus beiden Studien zudem zur Identifizierung neuer genetischer Varianten bei, die das Wachstum und die Gewichtsentwicklung beeinflussen könnten. Dabei wurden unter anderem das Geburtsgewicht [13] und der BMI im Alter von sechs Jahren [14] untersucht.

Allergische Erkrankungen und Symptome

Eine Übersicht zu den Hauptergebnissen der GINIplus- und LISAPlus-Studien zu allergischen Erkrankungen findet sich bei Heinrich et al. 2012 [15].

Natürlicher Verlauf atopischer Erkrankungen

■ **Abb. 2** zeigt die altersabhängigen Verläufe bei Asthma, Nahrungsmittelallergien, Ekzemen und Heuschnupfen auf Basis der elterlichen Angaben zu den ärztlichen Diagnosen bei ihren Kindern. Ekzeme und Nahrungsmittelallergien treten mit zunehmendem Alter seltener auf, während die Prävalenzen von Asthma und Heuschnupfen ansteigen.

Im Beobachtungszeitraum vom sechsten bis zum zehnten Lebensjahr steigt die Häufigkeit für allergische Sensibilisierung gegen inhalative Allergene, aber auch gegen Nahrungsmittelallergene, deutlich an. Fast die Hälfte aller Kinder weist im

Alter von zehn Jahren spezifische IgE-Antikörper gegen Inhalationsantigene auf.

Regionale Unterschiede bei atopischen Erkrankungen

In beiden Studien treten atopische Erkrankungen und allergische Sensibilisierungen in der vergleichsweise ländlichen Studienregion Wesel seltener auf als in den urban geprägten Studienregionen (München und Leipzig). Für die Prävalenzen von Asthma, Heuschnupfen und allergischen Sensibilisierungen zeigen sich jedoch zwischen Ost- und Westdeutschland keine Unterschiede mehr [15]. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Daten aus dem vom Robert Koch-Institut durchgeführten Kinder- und Jugend-Gesundheitssurvey [16]. In LISApus zeigte sich allerdings, dass Kinder aus Leipzig bis zum sechsten Lebensjahr höhere Jahresprävalenzen und kumulative Inzidenzen für ein Ekzem [17] haben.

Genetische Untersuchungen

In einer großen internationalen Metastudie mit 5606 Fällen von Ekzemen und 20.565 Kontrollen wurden auch Daten aus den GINIplus- und LISApus-Studien mit ausgewertet [18]. In dieser Studie wurden drei neue Gene (*OVOL1*, *ACTL9*, *KIF3A*) identifiziert, die mit Ekzemen assoziiert sind. Diese Gene sind an der Regulation der epidermalen Proliferation und Zelldifferenzierung sowie der Zytokinsekretion beteiligt; dies weist auf die möglichen biologischen Mechanismen hin, die an der Entstehung eines Ekzems beteiligt sein könnten.

Eine genetische Variante des High-Affinity-Rezeptors für IgE (*FCER1A*) ist deutlich mit einem erhöhten Gesamt-IgE-Spiegel assoziiert. Im Rahmen der GINIplus- und LISApus-Studien fanden wir, dass sich diese Assoziation sowohl bereits zur Geburt (Nabelschnurserum) als auch im Alter von zwei beziehungsweise drei und sechs Jahren findet [19]. Offensichtlich wird der IgE-Spiegel – unabhängig von Umweltexpositionen und Lebensstilfaktoren – maßgeblich von diesen Polymorphismen beeinflusst.

Einführung von Beikost und Auftreten von Ekzemen, Asthma, Heuschnupfen und Sensibilisierungen im Alter von sechs Jahren

Die WHO empfiehlt zur Vermeidung von Allergien ein ausschließliches Stillen in den ersten sechs Lebensmonaten. Es wird jedoch diskutiert, ob eine solche Empfehlung jenseits des vierten Lebensmonats sinnvoll ist. Unsere Studien konnten keinen Nachweis erbringen, dass eine Verzögerung der Beikosteinführung über den vierten Lebensmonat hinaus das Risiko für das spätere Auftreten von Asthma, Heuschnupfen und Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene vermindert [20, 21]. Diese Ergebnisse haben wesentlich zu den vereinfachten neuen Empfehlungen zur Beikost in der S3-Leitlinie „Allergieprävention“ (AWMF-Leitlinie) beigetragen [22].

Weitere Ernährungsfaktoren

Wir haben beobachtet, dass das Risiko für das Auftreten von Ekzem durch Vollstillen nicht beeinflusst wird [23]. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass stillende Mütter, deren Kinder in den ersten vier Lebensmonaten Hautsymptome zeigten, diese länger voll stillen. Wir können somit sogenannte Reverse-Causation-Effekte nicht ausschließen.

Als Ergebnis der Interventionsstudie zeigte sich, dass eine Säuglingsnahrung auf Basis eines Milch-Protein-Hydrolysats gegenüber einer nicht-hydrolysierten Säuglingsnahrung auf Basis intakten Kuhmilchproteins eine protektive Wirkung hat. Die kumulative Inzidenz für das atopische Ekzem war in der Gruppe der Kinder, die hydrolysierte Formulanahrung erhielten, bis zum Alter von zehn Jahren um 24% bis 45% reduziert. Eine Wirkung der Hydrolysatnahrungen auf respiratorische Allergien, Asthma und allergische Rhinokonjunktivitis war nicht nachweisbar. Durch eine Gegenüberstellung der Daten aus dem Interventions- und Beobachtungsbereich der GINIplus-Studie konnte belegt werden, dass die frühe Intervention mit Kuhmilchhydrolysaten die erhöhte Ekzemrate bei Kindern mit familiärem Allergierisiko substanziell bis zum sechsten Lebensjahr kompensieren kann, wäh-

rend reguläre Kuhmilchformula dieses Risiko weiter erhöht [6].

Endotoxinbelastung und die Entwicklung von Ekzemen

Endotoxine sind Zellwandbestandteile gramnegativer Bakterien, die immunstimulierend wirken und inflammatorische Reaktionen auslösen können. Wir haben bei 2000 Kindern aus Leipzig und München drei Monate nach der Geburt Endotoxine in Staubproben aus der Matratze der Mutter und des Kindes gemessen. Die Endotoxin- und Allergen-Konzentrationen in der Matratze der Mutter korrelierten mit den Nabelschnur-IgE-Werten. Bei hohem Katzen- und mittlerem Hausstaubmilbenallergengehalt in der Matratze zeigten sich erhöhte Nabelschnur-IgE-Werte, während höhere Endotoxinexpositionen den Gesamt-IgE-Wert im Nabelschnurblut eher verringerten [24]. Endotoxine und Allergene beeinflussen also offensichtlich bereits in utero das kindliche Immunsystem und die Prägung einer allergischen Reaktionsneigung.

Hundehaltung und Katzenhaltung

Inwieweit die Vermeidung von Hund- und Katzenhaltung zur Prävention von Allergien empfohlen werden sollte, wird kontrovers diskutiert. GINIplus- und LISApus-Daten zeigen, dass Kinder, die mit einem Hund zusammenleben, deutlich weniger anfällig für Allergien sind als ihre Altersgenossen ohne Hund [25]. Warum die Hundehaltung in der Familie mit einer Schutzfunktion vor Allergien einhergeht, lässt sich nicht eindeutig beantworten.

Ein systematisches Review, in das auch Ergebnisse von GINIplus und LISApus eingingen, zeigt allerdings angesichts der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den einzelnen Studien insgesamt weder erniedrigte noch erhöhte Risiken für das Auftreten allergischer Erkrankungen bei einer Hunde- oder Katzenhaltung [26].

Schimmelpilze

Ein Konsortium europäischer Geburtskohortenstudien verfolgte das Ziel, die Rolle eines sichtbaren Schimmelpilzbefalls in der Wohnung während der ersten beiden Lebensjahre im Hinblick auf das spätere Auftreten von Asthma, Heuschnupfen

und Ekzem genauer zu untersuchen. Insgesamt wurden Daten von 31.742 Kindern aus acht europäischen Geburtskohorten ausgewertet. Hier flossen auch Daten der GINIplus- und LISApplus-Kohorte ein. Bei sichtbarem Schimmelpilzbefall in der Wohnung zeigte sich ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Asthma und allergische Rhinitis im Schulkindalter [27]. Dieses Ergebnis bestätigen Resultate eines systematischen Reviews [28].

Straßenverkehr

Eine gemeinsame Analyse von Daten Münchner Studienteilnehmer der GINIplus- und LISApplus-Studie zeigte einen Zusammenhang zwischen Straßenverkehrsemissionen und dem Auftreten asthmatischer beziehungsweise allergischer Erkrankungen sowie allergischen Sensibilisierungen insbesondere gegen Außenluftallergene wie Gräser- und Baumpollen [29]. Mit steigender Feinstaubexposition nahmen die Asthmarate sowie Sensibilisierungen gegenüber Pollen zu.

Ergebnisse der GINIplus- und LISApplus-Studie mit Probanden aus Wesel haben gezeigt, dass eine verkehrsbedingte Luftverschmutzung auch in kleinstädtischen Gebieten (Wesel) die Dauer einer Ekzemerkrankung verlängern kann. Anders als im höher belasteten München konnte hier allerdings kein Zusammenhang zwischen Straßenverkehrsemissionen und dem Auftreten von Asthma, Heuschnupfen oder allergischen Sensibilisierungen festgestellt werden [30].

Innenraumbelastungen

Anhand von Untersuchungen zu Immunparametern im Nabelschnurblut der Kinder aus der LISApplus-Studie konnte gezeigt werden, dass Neugeborene, deren Eltern in der Schwangerschaft die Wohnung renoviert hatten, sodass die werdenden Mütter erhöhten Konzentrationen an flüchtigen organischen Verbindungen (VOC) ausgesetzt waren, funktionelle Veränderungen des Immunsystems aufwiesen. Diese betreffen insbesondere die T-Lymphozyten [31, 32]. Da die festgestellten verminderten TH₁- und erhöhte TH₂-Zahlen im Nabelschnurblut mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines atopischen Ekzems in den ersten beiden Lebensjahren assoziiert waren [33], kann

davon ausgegangen werden, dass Chemikalienbelastungen im Innenraum während der Schwangerschaft ein Risiko für das spätere Auftreten von Allergien beim Kind darstellen.

Seelische Erkrankungen und Verhaltensauffälligkeiten

Hautsymptome während der frühen Kindheit und spätere Verhaltensauffälligkeiten

Mehrere Querschnittstudien haben eine Assoziation zwischen Ekzemen und psychischen Auffälligkeiten gezeigt. Dabei konnte die diesbezügliche zeitliche Abfolge aber nicht geklärt werden. Daten der beiden Geburtskohorten GINIplus und LISApplus gestatten es nun, die Assoziation zwischen Ekzemen beziehungsweise Hautsymptomen in der frühen Kindheit (die ersten zwei Lebensjahre) und dem Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten fast zehn Jahre später zu analysieren [34, 35]. In beiden Studien zeigte sich bei Vorliegen früher Hautsymptome ein um etwa 50% erhöhtes Risiko für allgemeine Verhaltensauffälligkeiten, insbesondere für emotionale Probleme, die mit einem standardisiertem Fragebogen (SDQ) erhoben wurden. Besonders interessant war dabei, dass diese Assoziation auch für die Kinder nachweisbar war, deren Ekzem nach dem zweiten Lebensjahr ausgeheilt war. Dabei bleibt offen, ob diese Assoziation als kausal zu interpretieren ist, weil die hier zugrunde liegenden biologischen Mechanismen bislang nicht bekannt sind.

Passivrauchen und Verhaltensauffälligkeiten

Mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft und postnatale Tabakrauchexposition sind bekannte Risiken für die kindliche Gesundheit. In GINIplus [36] und LISApplus [37] wurde eine Passivrauchexposition vor und nach der Geburt in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für psychische Auffälligkeiten bei zehnjährigen Kindern gebracht, insbesondere mit Hyperaktivität und Unaufmerksamkeit. Dabei zeigten sich auch erhöhte Risiken, wenn die Mutter selbst nicht rauchte, jedoch der Vater oder eine andere Person, sodass das Kind prä- und

postnatal einer häuslichen Rauchexposition ausgesetzt war [37].

Fettsäuren im Blut und Verhaltensauffälligkeiten

In einer weiteren Subgruppe von etwa 400 Kindern der LISApplus-Studie wurde der mögliche Zusammenhang zwischen der Fettsäurezusammensetzung im Nabelschnurblut und psychischen Auffälligkeiten im Alter von zehn Jahren untersucht [38]. Es fanden sich Hinweise darauf, dass niedrigere Konzentrationen der langkettigen Omega-3-Fettsäure Docosahexaensäure und der Omega-6-Fettsäure Arachidonsäure mit einem erhöhten Risiko für Verhaltensprobleme im Alter von zehn Jahren zusammenhängen könnten.

Orale Gesundheit

Mit dem Zehn-Jahres-Follow-up wurde am Studienzentrum München zusätzlich eine zahnmedizinische Untersuchung implementiert, die neben dem Kariesbefall und einer Gingivitis auch eine Molaren-Inzisiven-Hypomineralisation (MIH) erfasste. Bei 9,4% (GINIplus) beziehungsweise 8,0% (LISApplus) der zehnjährigen Kinder wurde eine MIH diagnostiziert. Zusätzlich wiesen 29,1% (GINIplus) beziehungsweise 16,3% (LISApplus) aller untersuchten Kinder mindestens einen Zahn mit einer Hypomineralisation auf [39]. Die Verteilung von Hypomineralisationen ist deutlich vielfältiger als bislang angenommen. Im Vergleich zu früheren Publikationen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer MIH und dem Kariesrisiko [40]. Mit Blick auf die bislang nicht geklärte Ätiologie der MIH zeigten weiterführende Analysen eine erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit bei Kindern mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung [41].

Genetische Polymorphismen als potenzielle Effektmodifikatoren

Basierend auf Daten der GINIplus- und LISApplus-Studien konnte eine deutliche Modifikation des Effekts eines ausschließlichen Stillens auf die Entwicklung von Asthma durch Polymorphismen der *FADS*-Gene, die den Fettsäure-

metabolismus beeinflussen, gezeigt werden [42]. Während bei Kindern, die die seltenere Genvariante tragen und die für wenigstens drei Monate ausschließlich gestillt wurden, die Asthmaprävalenz bis zum Alter von zehn Jahren um die Hälfte reduziert war, zeigte sich bei Kindern, die die häufigere Genvariante tragen, kein Effekt des Stillens auf die Entwicklung von Asthma. Eine weitere Untersuchung zeigte einen Zusammenhang zwischen dem Margarinekonsum und dem Asthmarisiko bei Kindern, die die häufige Genvariante tragen [43].

Im Rahmen der LISAplus-Studie wurde der Einfluss von Genvarianten der GST-Familie sowie von CYP2D6 auf den Zusammenhang zwischen einer Feinstaubexposition und dem Geburtsgewicht untersucht [44]. Eine höhere Feinstaubbelastung war bei Kindern, die eine seltene GSTP1-Genvariante tragen, im Mittel mit einem niedrigeren Geburtsgewicht assoziiert.

In GINIplus und LISAplus wurde untersucht, ob das Zusammenleben mit älteren Geschwistern vor der Entwicklung eines Ekzems schützt und ob Mutationen im Filaggrin-Gen (FLG), das von wesentlicher Bedeutung für eine intakte Hautbarriere ist, einen eventuellen „Geschwisterereffekt“ modifizieren. Ältere Geschwister hatten hier keinen protektiven Effekt. Es zeigte sich vielmehr, dass Kinder mit Filaggrin-Mutationen ein signifikant höheres Risiko trugen, ein Ekzem zu entwickeln, wenn sie mit älteren Geschwistern zusammenlebten [45].

Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und Krankheitskosten

Im Rahmen der Zehn-Jahres-Befragung wurden in den GINIplus- und LISAplus-Geburtskohorten erstmals Daten für eine gesundheitsökonomische Auswertung erhoben. Damit wurden die Kosten, die durch die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (direkte Kosten) sowie durch Produktivitätsausfälle aufseiten der Eltern (indirekte Kosten) entstehen, mithilfe eines Bottom-up-Ansatzes geschätzt. Im Rahmen des Kompetenznetzes Adipositas wurde zunächst der Zusammenhang zwischen Gewicht des Kindes und

den Versorgungskosten untersucht. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass übergewichtige und adipöse Kinder bereits im Alter von circa zehn Jahren mehr Gesundheitsleistungen (Arzt- und Therapeutenbesuche, Krankenhaus, stationäre Rehabilitation) als normalgewichtige Kinder in Anspruch nehmen. Die indirekten Kosten waren für adipöse Kinder ebenfalls erhöht [46]. In einem nächsten Schritt wird die longitudinale Struktur der GINIplus- und LISAplus-Geburtskohorten genutzt, um zu untersuchen, ob neben dem aktuellen Gewicht auch die frühere Entwicklung des BMI einen Einfluss auf die Krankheitskosten hat [47].

Die Bedeutung von GINIplus und LISAplus im nationalen und internationalen Kontext

Die Kohorten GINIplus und LISAplus sind die größte Geburtskohorte Deutschlands. Daten aus diesen beiden Kohorten haben maßgeblich dazu beigetragen, die Datenlage zur Häufigkeit und zu den Determinanten chronischer Erkrankungen im Kindesalter – und dabei speziell von Allergien – zu verbessern. Daten dieser beiden Geburtskohorten sind in mehrere EU-Projekte eingegangen. Zu nennen sind hier: TRAPCA (Risk assessment of exposure to traffic-related air pollution for the development of inhalant allergies, asthma and other chronic respiratory conditions in children), AIRALLERG (Effects of outdoor and indoor air pollution on the development of allergic disease in children), EARNEST (Early nutrition programming-long term follow up of efficacy and safety trials and integrated epidemiological, genetic, animal, consumer and economic research), ENRIECO (Environmental health risks in European birth cohorts), MeDALL (Mechanisms of the development of allergy), ESCAPE (Effects of long-term exposure to air pollution on health in European cohorts) und HITEA (Health effects of indoor pollutants: integrating microbial, toxicological and epidemiological approaches). Ferner flossen Ergebnisse genomweiter Assoziationsstudien mit Daten der GINIplus- und LISAplus-Studie in große Metaanalysen des EGG (Early growth genetics) und des EAGLE (Early genetics and lifecourse

epidemiology) Consortiums sowie in GIANT (Genomewide investigation of anthropometric measures) und ENGAGE (European network for genetic and genomic epidemiology) ein.

Durch die langjährige internationale Kooperation haben die beiden Geburtskohorten GINIplus und LISAplus maßgeblich zu einer Harmonisierung der eingesetzten Instrumente und von Details im Studiendesign im internationalen Maßstab geführt. Dabei spielte insbesondere die erfolgreiche Zusammenarbeit mit der niederländischen PIAMA- und der schwedischen BAMSE-Kohorte eine Rolle.

Ausblick

Die 15-Jahre-Untersuchungen werden nicht nur den Beobachtungszeitraum verlängern, sondern auch die ausgesprochen interessante Periode vor und während der Pubertät beleuchten. In dieser Zeit kehrt sich zum Beispiel die Dominanz des männlichen Geschlechts bei der Asthmahäufigkeit um. Die diesbezüglichen Ursachen sind derzeit nicht ausreichend verstanden. Andere potenzielle gesundheitliche Risikofaktoren und Einschränkungen, wie zum Beispiel kardiovaskuläre Risiken und veränderte metabolische Parameter (einschließlich Insulinresistenz), sowie die seelische Gesundheit werden bedeutsamer und demzufolge auch stärker im Untersuchungsspektrum berücksichtigt. In diesem Kontext werden potenzielle, gesundheitlich relevante Determinanten der Wohnumgebung (Außenluftschadstoffe, Lärm), des Wohnraums (Allergene, Schimmelpilze, bakterielle Komponenten im Hausstaub, chemische Innenraumschadstoffe) und des Lebensstils (soziale Lage, Aufnahme von Fetten und Antioxidanzien durch die Nahrung, akzelerometrisch ermittelte physische Aktivität sowie Schlafquantität und -qualität) mit einem breiten Spektrum an gesundheitlichen Beeinträchtigungen im Längsschnitt und im Querschnitt in Beziehung gesetzt.

Korrespondenzadresse

Dr. J. Heinrich

Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Epidemiologie I, Helmholtz Zentrum München
Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg
heinrich@helmholtz-muenchen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Barker DJ, Winter PD, Osmond C et al (1989) Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 2:577–580
- Hales CN, Barker DJ, Clark PM et al (1991) Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 303:1019–1022
- Ekbom A, Trichopoulos D, Adami HO et al (1992) Evidence of prenatal influences on breast cancer risk. *Lancet* 340:1015–1018
- Koletzko B, Symonds ME, Olsen SF (2011) Programming research: where are we and where do we go from here? *Am J Clin Nutr* 94:2036–2043
- Tzoulaki I, Sovio U, Pillas D et al (2010) Relation of immediate postnatal growth with obesity and related metabolic risk factors in adulthood: the northern Finland birth cohort 1966 study. *Am J Epidemiol* 171:989–998
- Berg A von, Filipiak-Pittroff B, Kraemer U et al (2012) Die German Infant Nutritional Interventions-Study (GINI) zur präventiven Wirkung von Hydrolysatnahrungen bei Kindern mit Allergierisiko. Design und ausgewählte Ergebnisse. *Allergologie* 35:32–43
- Dietz WH (1997) Periods of risk in childhood for the development of adult obesity – what do we need to learn? *J Nutr* 127:1884–1886
- Rzehak P, Sausenthaler S, Koletzko S et al (2009) Period-specific growth, overweight and modification by breastfeeding in the GINI and LISA birth cohorts up to age 6 years. *Eur J Epidemiol* 24:449–467
- Rzehak P, Sausenthaler S, Koletzko S et al (2009) Short- and long-term effects of feeding hydrolyzed protein infant formulas on growth at <or =6 year of age: results from the German Infant Nutritional Intervention Study. *Am J Clin Nutr* 89:1846–1856
- Rzehak P, Sausenthaler S, Koletzko S et al (2011) Long-term effects of hydrolyzed protein infant formulas on growth – extended follow-up to 10 y of age: results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *Am J Clin Nutr* 94:1803–1807
- Rzehak P, Koletzko S, Koletzko B et al (2011) Growth of infants fed formula rich in canola oil (low erucic acid rapeseed oil). *Clin Nutr* 30:339–345
- Rzehak P, Scherag A, Grallert H et al (2010) Associations between BMI and the FTO gene are age dependent: results from the GINI and LISA birth cohort studies up to age 6 years. *Obes Facts* 3:173–180
- Freathy RM, Mook-Kanamori DO, Sovio U et al (2010) Variants in ADCY5 and near CCNL1 are associated with fetal growth and birth weight. *Nat Genet* 42:430–435
- Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI et al (2010) Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 42:937–948
- Heinrich J, Brüske I, Cramer C et al (2012) GINIplus und LISApplus. Design und ausgewählte Ergebnisse zweier deutscher Geburtskohorten zum natürlichen Verlauf atopischer Erkrankungen sowie deren Determinanten. *Allergologie* 35:20–31
- Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W (2007) Allergic diseases. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGGS). *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 50:701–710
- Cramer C, Link E, Bauer CP et al (2011) Association between attendance of day care centres and increased prevalence of eczema in the German birth cohort study LISApplus. *Allergy* 66:68–75
- Paternoster L, Standl M, Chen CM et al (2011) Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 44:187–192
- Chen CM, Weidinger S, Klopp N et al (2009) Common variants in FCER1A influence total serum IgE levels from cord blood up to six years of life. *Allergy* 64:1327–1332
- Filipiak B, Zutavern A, Koletzko S et al (2007) Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study. *J Pediatr* 151:352–358
- Zutavern A, Brockow I, Schaab B et al (2008) Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics* 121:e44–52
- Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I et al (2009) Allergieprävention. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI). AWMF-Leitlinien-Register Nr. 061/016
- Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A et al (2004) Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life – results from the GINI-birth cohort study. *J Pediatr* 144:602–607
- Heinrich J, Bolte G, Holscher B et al (2002) Allergens and endotoxin on mothers' mattresses and total immunoglobulin E in cord blood of neonates. *Eur Respir J* 20:617–623
- Chen CM, Morgenstern V, Bischof W et al (2008) Dog ownership and contact during childhood and later allergy development. *Eur Respir J* 31:963–973
- Chen CM, Tischer C, Schnappinger M, Heinrich J (2010) The role of cats and dogs in asthma and allergy – a systematic review. *Int J Hyg Environ Health* 213:1–31
- Tischer CG, Hohmann C, Thiering E et al (2011) Meta-analysis of mould and dampness exposure on asthma and allergy in eight European birth cohorts: an ENRIECO initiative. *Allergy* 66:1570–1579
- Tischer C, Chen CM, Heinrich J (2011) Association between domestic mould and mould components, and asthma and allergy in children: a systematic review. *Eur Respir J* 38:812–824
- Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J et al (2008) Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med* 177:1331–1337
- Kramer U, Sugiri D, Ranft U et al (2009) Eczema, respiratory allergies, and traffic-related air pollution in birth cohorts from small-town areas. *J Dermatol Sci* 56:99–105
- Lehmann I, Thielke A, Rehwagen M et al (2002) The influence of maternal exposure to volatile organic compounds on the cytokine secretion profile of neonatal T cells. *Environ Toxicol* 17:203–210
- Lehmann I, Thielke A, Weiss M et al (2002) T cell reactivity in neonates from an East and a West German city – results of the LISA study. *Allergy* 57:129–136
- Herberth G, Heinrich J, Roder S et al (2010) Reduced IFN-gamma- and enhanced IL-4-producing CD4+ cord blood T cells are associated with a higher risk for atopic dermatitis during the first 2 year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 21:5–13
- Schmitt J, Apfelbacher C, Chen CM et al (2010) Infant-onset eczema in relation to mental health problems at age 10 years: results from a prospective birth cohort study (German Infant Nutrition Intervention plus). *J Allergy Clin Immunol* 125:404–410
- Schmitt J, Chen CM, Apfelbacher C et al (2011) Infant eczema, infant sleeping problems, and mental health at 10 years of age: the prospective birth cohort study LISApplus. *Allergy* 66:404–411
- Ruckinger S, Rzehak P, Chen CM et al (2010) Prenatal and postnatal tobacco exposure and behavioral problems in 10-year-old children: results from the GINI-plus prospective birth cohort study. *Environ Health Perspect* 118:150–154
- Tiesler CM, Chen CM, Sausenthaler S et al (2011) Passive smoking and behavioural problems in children: results from the LISApplus prospective birth cohort study. *Environ Res* 111:1173–1179
- Kohlboeck G, Glaser C, Tiesler C et al (2011) Effect of fatty acid status in cord blood serum on children's behavioral difficulties at 10 y of age: results from the LISApplus Study. *Am J Clin Nutr* 94:1592–1599
- Kühnisch J, Mach D, Thiering E et al (2012) Prevalence and extent of manifestation of Molar-Incisor Hypomineralisations according to different phenotypes. *J Public Health Dent (im Druck)*
- Heitmüller D, Thiering E, Neumann C et al (2012) Is there a positive relationship between molar-incisor-hypomineralisations and the presence of dental caries. *Int J Paediatr Dent* [Epub ahead of print]
- Kohlboeck G, Mach D, Neumann C et al (2012) Is there a relationship between hyperactivity/inattention symptoms and poor oral health? *Clin Oral Invest* (im Druck)
- Standl M, Sausenthaler S, Latka E et al (2012) FADS gene cluster modulates the effect of breast-feeding on asthma. Results from the GINIplus and LISApplus studies. *Allergy* 67:83–90
- Standl M, Sausenthaler S, Latka E et al (2011) FADS gene variants modulate the effect of dietary fatty acid intake on allergic diseases in children. *Clin Exp Allergy* 41:1757–1766
- Slama R, Grabsch C, Lepeule J et al (2010) Maternal fine particulate matter exposure, polymorphism in xenobiotic-metabolizing genes and offspring birth weight. *Reprod Toxicol* 30:600–612
- Cramer C, Link E, Horster M et al (2010) Elder siblings enhance the effect of filaggrin mutations on childhood eczema: results from the 2 birth cohort studies LISApplus and GINIplus. *J Allergy Clin Immunol* 125:1254–1260

46. Breitfelder A, Wenig CM, Wolfenstetter SB et al (2011) Relative weight-related costs of healthcare use by children – results from the two German birth cohorts, GINI-plus and LISA-plus. *Econ Hum Biol* 9:302–315
47. Breitfelder A, Rzehak P, Menn P et al (2011) BMI-development patterns in children and direct healthcare costs. Results from the GINIplus and LISAplus-studies. *Obes Facts* 4(Suppl 2):16
48. Asher MI, Keil U, Anderson HR et al (1995) International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 8:483–491
49. Hanifin JM, Rajka G (1980) Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 92(Suppl):44–47
50. Berg A, Kramer U, Link E et al (2010) Impact of early feeding on childhood eczema: development after nutritional intervention compared with the natural course – the GINIplus study up to the age of 6 years. *Clin Exp Allergy* 40:627–636
51. Caplan A, Walker L, Rasquin A (2005) Validation of the pediatric Rome II criteria for functional gastrointestinal disorders using the questionnaire on pediatric gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 41:305–316
52. Sausenthaler S, Standl M, Buyken A et al (2011) Regional and socio-economic differences in food, nutrient and supplement intake in school-age children in Germany: results from the GINIplus and the LISAplus studies. *Public Health Nutr* 14:1724–1735
53. Heinrich J (2011) Influence of indoor factors in dwellings on the development of childhood asthma. *Int J Hyg Environ Health* 214:1–25
54. Sausenthaler S, Koletzko S, Schaaf B et al (2007) Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 y of age. *Am J Clin Nutr* 85:530–537
55. Stiegler P, Sausenthaler S, Buyken AE et al (2010) A new FFQ designed to measure the intake of fatty acids and antioxidants in children. *Public Health Nutr* 13:38–46
56. Sausenthaler S, Koletzko S, Koletzko B et al (2010) Effect of hydrolysed formula feeding on taste preferences at 10 years. Data from the German Infant Nutritional Intervention Program Plus Study. *Clin Nutr* 29:304–306
57. Goodman R (1997) The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry* 38:581–586
58. Pietsch K, Allgaier AK, Fruhe B et al (2011) Screening for depression in adolescent paediatric patients: validity of the new Depression Screener for Teenagers (DesTeen). *J Affect Disord* 133:69–75
59. Ravens-Sieberer U, Auquier P, Erhart M et al (2007) The KIDSCREEN-27 quality of life measure for children and adolescents: psychometric results from a cross-cultural survey in 13 European countries. *Qual Life Res* 16:1347–1356
60. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis (1993) Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* 186:23–31
61. Skloot GS, Edwards NT, Enright PL (2010) Four-year calibration stability of the EasyOne portable spirometer. *Respir Care* 55:873–877
62. Bösny-Westphal A, Danielzik S, Dorhofer RP et al (2005) Patterns of bioelectrical impedance vector distribution by body mass index and age: implications for body-composition analysis. *Am J Clin Nutr* 82:60–68
63. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD et al (2004) Bioelectrical impedance analysis – part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 23:1226–1243
64. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412–419
65. Thiering E, Bruske I, Kratzsch J et al (2011) Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and development of insulin resistance in 10 year old children. *Int J Hyg Environ Health* 214:361–368
66. Glaser C, Demmelmaier H, Sausenthaler S et al (2010) Fatty acid composition of serum glycerophospholipids in children. *J Pediatr* 157:626–631 e821